



UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



**KORELACIJA KOMPONENTI  
METABOLIČKOG SINDROMA SA TEŽINOM  
KLINIČKE SLIKE KOD BOLESNIKA SA  
PSORIJAZOM**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:  
Prof. dr Zorica Gajinov

Kandidat:  
Dr Olivera Levakov

Novi Sad, 2022. godine

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА<sup>1</sup>

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Оливера Леваков
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф. др Зорица Гајинов, дерматовенеролог, редовни професор Медицинског факултета у Новом Саду
Наслов рада:	<b>Корелација компоненти метаболичког синдрома са тежином клиничке слике код болесника са псоријазом</b>
Језик публикације:	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница 131 Поглавља 7 Референци 182 Табела 63 Слика 0 Графикона 19 Прилога 4
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Дерматовенерологија
Кључне речи / предметна одредница:	Кључне речи: псоријаза; псоријатски артритис; метаболички синдром; инсулинска резистенција; тежина клиничке слике; демографија; обим струка; хипергликемија; ХДЛ холестерол
Резиме на језику рада:	<b>Увод:</b> Последњих година се све више усваја концепт псоријазе као системске болести због њене повезаности са бројним коморбидитетима, првенствено са метаболичким синдромом и кардиоваскуларним болестима. Мали број радова се бави корелацијом преваленције метаболичког синдрома и свих његових појединачних компоненти са тежином клиничке слике псоријазе, раширеношћу промена и присуством псоријатског артритиса, а резултати су до сада опречни. <b>Циљеви:</b> Утврдити да ли постоји повезаност између тежине клиничке слике псоријазе (ПсО) и удружености са псоријатским артритисом (ПсА) и преваленције метаболичког синдрома (МетС) и његових компоненти. Евалуирати да ли су тежина клиничке слике и ПсА предиктори за развој инсулинске резистенције (ИР), независно од присуства МетС-а. Утврдити повезаност метаболичког синдрома и његових компоненти са независним варијаблама, демографским карактеристикама испитаника и

<sup>1</sup>Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штапане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штапаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

клиничким карактеристикама плак псоријазе.

**Материјал и методе:** Ова проспективна, опсервационо дескриптивна студија је спроведена на Клиници за кожно-венеричне болести у Универзитетском клиничком центру Војводине. У студију је укључено 105 пацијената са хроничном плак псоријазом који су подељени у три групе. Група са лакшим обликом псоријазе (*Psoriasis area severity index*-ПАСИ<10) - група лака ПсО, група са умереним и тешким обликом псоријазе (ПАСИ≥10) - група тешка ПсО и група са ПсА, дијагностикованим на основу CASPAR критеријума.

**Резултати:** Преваленција МетС-а је била виша у групи са тешком ПсО ( $p<0.05$ ), као и преваленција ИР ( $p=0.05$ ). Такође, преваленција МетС-а ( $p=0.05$ ) и ИР ( $p<0.01$ ) је већа код пацијената са ПсА у односу на пацијенте без ПсА. Посматрајући све три групе, повећан обим струка је био најмање заступљен у групи са лаком ПсО, а најзаступљенији у групи испитаника са артритисом ( $p<0,01$ , Хи-квадрат=10,03). Хипергликемија је статистички значајно у најмањем проценту била заступљена у групи са лаком ПсО у односу на друге две групе ( $p<0,05$ , Хи-квадрат=6,13). Испитаници који су имали снижене вредности ХДЛ-а су статистички значајно најмање били заступљени у групи са лаком ПсО у односу на друге две групе ( $p<0,05$ , Хи-квадрат=8,76). Посматрајући прве две групе (без ПсА), утврђено је да је код пацијената са тешком ПсО обим струка био статистички значајно виши у односу на пацијенте са лаком ПсО (100 цм наспрам 93 цм,  $p=0,04$ ), док су вредности ХДЛ-а биле статистички значајно ниже код теже форме обољења (1,16 наспрам 1,32 ммол/л,  $p=0,03$ ). Утврђена је статистички значајна позитивна корелација између вредности ПАСИ скорa и обима струка ( $p=0,046$ , коеф. корелације 0,195) на целом узорку. Код пацијената без МетС-а, није утврђена повезаност између тежине клиничке слике псоријазе и ИР ( $p=1.0$ ), међутим постојала је позитивна корелација између ПАСИ индекса и индекса секреторног капацитета  $\beta$ -ћелија панкреаса % (ХОМА Б) што потврђује тенденцију развијања ИР. Повезаност ПсА и ИР код пацијената без МетС-а је била статистички значајна ( $p=1.0$ ). Утврђена је статистички значајна повезаност између метаболичког синдрома и старости испитаника (Т-тест:  $p<0,01$ ,  $t=-4,63$ ), брачног статуса (брак/ванбрачна заједница) ( $p<0,05$ , Хи-квадрат=5,68), склоности депресивном расположењу ( $p=0,05$ , Хи-квадрат=3,76), физичке не/активности ( $p<0,05$ , Хи-квадрат=11,58) и старости приликом почетка болести ( $p<0,05$ ,  $z=-3,13$ ).

**Закључак:** Преваленција МетС-а и ИР је већа код пацијената са ПсА и код пацијената са тешким обликом хроничне плак псоријазе. У групи са тешком клиничком сликом и у групи са ПсА је већа преваленција централне гојазности, нижих вредности ХДЛ-а и хипергликемије. Обим струка је виши и вредности ХДЛ-а су значајно ниже у групи са тешком клиничком сликом, посматрајући прве две групе без ПсА. Обим струка је једина компонента која позитивно корелира са ПАСИ скором на целом узорку. Тежина клиничке слике и ПсА су предиктори ИР, независно од присуства МетС-а. Већа преваленција МетС-а је код испитаника који су старији, у браку/ванбрачној заједници, склони депресивном расположењу, физички неактивни и код испитаника који су старији у време почетка болести.

Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	22.11.2021.
Датум одбране: (Попуњаваодговарају ћа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	Председник: Члан: Члан: Члан: Члан:
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>

Document type:	Doctoral dissertation
Author:	Olivera Levakov
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. dr Zorica Gajinov, dermatovenerologist, MD, PhD
Thesis title:	<b>Correlation between metabolic syndrome and its components with psoriasis severity</b>
Language of text (script):	Serbian language (latin)
Physical description:	Number of: Pages 131 Chapters 7 References 182 Tables 63 Illustrations 0 Graphs 19 Appendices 4
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Dermatovenereology
Subject, Key words:	Key words: Psoriasis; Arthritis, Psoriatic; Metabolic Syndrome; Insulin Resistance; Patient Acuity; Demography; Waist Circumference; Hyperglycemia; Cholesterol, HDL
Abstract in English language:	<p><b>Introduction:</b> In recent years, the concept of psoriasis as a systemic disease has been increasingly adopted due to its association with numerous comorbidities, primarily metabolic syndrome and cardiovascular disease. A small number of studies dealt with the association of metabolic syndrome, and its individual components prevalence with the severity of the psoriasis and PsA presence, and the results so far are contradictory.</p> <p><b>Aims:</b> To determine whether there is an association of metabolic syndrome (MetS) and its components with psoriasis severity and psoriatic arthritis (PsA) presence. To evaluate whether psoriasis severity and association with PsA are predictors of insulin resistance, independent of MetS presence. To determine</p>

<sup>2</sup>The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5B – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at the faculty and are not included into the printed thesis.

the association of metabolic syndrome and its components with independent variables, demographic characteristics of subjects, and clinical characteristics of plaque psoriasis.

**Materials and methods:** This prospective, observational descriptive cross-sectional study was conducted at Dermatovenereological clinic in University Clinical Centre of Vojvodina, and included total of 105 psoriasis patients divided into 3 groups. Group with mild psoriasis (Psoriasis Area Severity Index - PASI score <10) – mild PsO group, group with moderate and severe psoriasis (PASI ≥10) – severe PsO group, and group with psoriatic arthritis diagnosed on the basis of CASPAR criteria.

**Results:** The prevalence of MetS was higher in the group with severe psoriasis ( $p < 0.05$ ), as well as the prevalence of IR ( $p = 0.05$ ). Also, the prevalence of MetS ( $p = 0.05$ ) and IR ( $p < 0.01$ ) was higher in patients with PsA compared to patients without PsA. Observing all three groups, the increased waist circumference was the least represented in the group with mild PsO, and the most represented in PsA group ( $p < 0.01$ , Chi-square = 10.03). Hyperglycemia was statistically significantly lower in mild PsO group, compared to the other two ( $p < 0.05$ , Chi-square = 6.13). Subjects with reduced HDL values were statistically significantly less represented in the group with mild PsO compared to the other two groups ( $p < 0.05$ , Chi-square = 8.76). It was found that in patients with severe PsO, waist circumference was statistically significantly higher compared to patients with mild PsO (100 cm versus 93 cm,  $p = 0.04$ ), while HDL values were statistically significantly lower in patients with severe PsO (1.16 versus 1.32 mmol / l,  $p = 0.03$ ), observing the first two groups without PsA. A statistically significant positive correlation was found between the PASI score and waist circumference ( $p = 0.046$ , correlation coefficient 0.195), observing the whole sample. In patients without MetS, no association was found between the severity of psoriasis and IR ( $p = 1.0$ ), however, there was a positive correlation between PASI index and pancreatic  $\beta$ -cell secretory capacity index% (HOMA B), which showed tendency for IR development. The association between PsA and IR in patients without MetS was statistically significant ( $p = 1.0$ ). There was a statistically significant association between metabolic syndrome and age of subjects (T-test:  $p < 0.01$ ,  $t = -4.63$ ), marital status (marriage/extramarital union) ( $p < 0.05$ , Chi-square = 5,68), propensity for depressed mood ( $p = 0.05$ , Chi-square =

	<p>3.76), physical inactivity (<math>p &lt; 0.05</math>, Chi-square = 11.58) and age at onset (<math>p &lt; 0.05</math>, <math>z = -3.13</math>).</p> <p><b>Conclusion:</b> The prevalence of MetS and IR is higher in patients with PsA and in patients with severe form of chronic plaque psoriasis. There is a higher prevalence of central obesity, lower HDL values and hyperglycemia in severe PsO group and in PsA group. Waist circumference is higher and HDL values are significantly lower in severe PsO group, observing the first two groups without PsA. Waist circumference is the only component that positively correlated with the PASI score on the whole sample. Both, psoriasis severity and psoriatic arthritis are independent predictors for insulin resistance, regardless of the metabolic syndrome presence. The higher prevalence of MetS is in subjects who are older, married/out of wedlock, prone to depressed mood, physically inactive, and in subjects who are older at the disease onset.</p>
Accepted on Scientific Board on:	22.11.2021.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	President: Member: Member: Member: Member:
Note:	

# SADRŽAJ

I UVOD.....	1
1. PSORIJAZA.....	1
1.1. DEFINICIJA I SAVREMENA SHVATANJA PSORIJAZE.....	1
1.2. ETIOPATOGENEZA PSORIJAZE.....	1
1.2.1. Epidemiologija psorijaze.....	1
1.2.2. Etiologija psorijaze.....	2
1.2.3. Genetika psorijaze.....	2
1.2.4. Patogeneza psorijaze.....	3
1.2.5. Autoimunost u psorijazi.....	3
1.3. KLINIČKA SLIKA.....	4
1.3.1. Nepustulozne forme psorijaze.....	4
1.3.2. Pustulozne forme psorijaze.....	5
1.4. PATOHISTOLOŠKI NALAZ.....	7
1.5. KLASIFIKACIJA U ODNOSU NA VREME POJAVE PSORIJAZE.....	7
1.6. PROCENA TEŽINE KLINIČKE SLIKE PSORIJAZE.....	7
1.7. KOMORBIDITETI.....	9
1.7.1. Psorijatski artritis (PsA).....	10
1.7.2. Kardiovaskularne bolesti.....	11
1.7.3. Gojaznost.....	12
1.7.4. Hipertenzija i bolesti bubrega.....	13
1.7.5. Dijabetes.....	13
1.7.6. Dislipidemija.....	13



1.7.7. Bolesti jetre.....	14
1.7.8. Upalne bolesti creva.....	14
1.7.9. Anksioznost i depresija.....	14
1.7.10. Uveitis.....	15
1.7.11. Maligniteti.....	15
1.7.12. Infekcije.....	15
1.7.13. Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP).....	16
1.7.14. Seksualna disfunkcija.....	16
1.8. ŽIVOTNE NAVIKE OBOLELIH OD PSORIJAZE.....	16
1.9. TERAPIJA PSORIJAZE.....	17
1.9.1. Topikalna terapija.....	18
1.9.2. Fototerapija.....	18
1.9.3. Konvencionalna sistemska terapija.....	19
1.9.4. Ciljana terapija malim molekulima.....	20
1.9.5. Biološka terapija.....	21
2. METABOLIČKI SINDROM.....	23
2.1. DEFINICIJA METABOLIČKOG SINDROMA.....	23
2.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI.....	23
2.3. INCIDENCIJA I PREVALENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA .....	25
2.4. ETIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA.....	26
2.5. PATOFIZIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA.....	27
2.6. METABOLIČKI SINDROM I PSORIJAZA.....	28
2.7. UTICAJ SISTEMSKE TERAPIJE PSORIJAZE NA METS I KOMORBIDITETE.....	29

II CILJEVI I HIPOTEZE.....	30
III MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA.....	32
1. TIP STUDIJE I MESTO ISTRAŽIVANJA.....	32
2. NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA.....	32
3. METODE.....	33
4. STATISTIČKE ANALIZE.....	37
IV REZULTATI.....	39
1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I HOMOGENOST UZORKA.....	39
2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE, KOMORBIDITETI, ŽIVOTNE NAVIKE I PORODIČNA ISTORIJA.....	45
3. PREVALENCIJA I POVEZANOST METS-A, PLAK PSORIJAZE I PSA.....	53
4. PREVALENCIJA IR I HOMA INDEKSI U CELOM UZORKU I UZORKU ISPITANIKA SA METS-OM.....	62
5. TEŽINA KLINIČKE SLIKE HRONIČNE PLAK PSORIJAZE I UDRUŽENOST SA PSA KAO FAKTORI RIZIKA ZA IR NEZAVISNI OD METS-A.....	67
6. POVEZANOST METS-A SA SOCIO-DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA I DRUGIM NEZAVISNIM VARIJABLAMA.....	70
7. BMI, POVEZANOST SA METS-OM, TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA.....	81
8. CRP I ACIDUM URICUM, POVEZANOST SA TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA.....	84
V DISKUSIJA.....	86

1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I HOMOGENOST UZORKA.....	88
2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE, KOMORBIDITETI, ŽIVOTNE NAVIKE I PORODIČNA ISTORIJA.....	89
3. PREVALENCIJA I POVEZANOST METS-A, PLAK PSORIJAZE I PSA.....	94
4. PREVALENCIJA IR I HOMA INDEKSI U CELOM UZORKU I UZORKU ISPITANIKA SA METS-OM.....	97
5. TEŽINA KLINIČKE SLIKE HRONIČNE PLAK PSORIJAZE I UDRUŽENOST SA PSA KAO FAKTORI RIZIKA ZA IR NEZAVISNI OD METS-A.....	98
6. POVEZANOST METS-A SA SOCIO-DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA I DRUGIM NEZAVISNIM VARIJABLAMA.....	99
7. BMI, POVEZANOST SA METS-OM, TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA.....	101
8. CRP I ACIDUM URICUM, POVEZANOST SA TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA.....	102
VI ZAKLJUČCI.....	104
VII LITERATURA.....	106

# I UVOD

## 1. PSORIJAZA

### 1.1. DEFINICIJA I SAVREMENA SHVATANJA PSORIJAZE

Psorijaza (PsO) je hronična sistemska inflamatorna bolest čija je klinička manifestacija na koži i semi-mukozama u vidu plakova, pustula na dlanovima i tabanima i generalizovanih pustula (1). Karakteriše se hiperproliferacijom keratinocita i ubrzanom proliferacijom epidermisa (2). Kod genetski predisponiranih osoba se javlja kao kombinacija epigenetskih faktora i faktora sredine (3). Psorijaza je udružena sa brojnim komorbiditetima poput psorijatskog artritisa (PsA), metaboličkog sindroma (MetS), dijabetesa, gojaznosti, hipertenzije i dislipidemije (1). Rezultati kohortne studije sprovedene u Velikoj Britaniji su da je životni vek obolelih od psorijaze kraći za šest godina od životnog veka zdrave populacije uzrokovano kardiovaskularnom patologijom u vidu infarkta miokarda i cerebralnog infarkta, a u osnovi je inflamacija (4). Ima značajan negativan uticaj na kvalitet života koji je komparabilan sa drugim teškim oboljenjima (5) poput kardiovaskularnih bolesti i maligniteta (6).

### 1.2. ETIOPATOGENEZA PSORIJAZE

#### 1.2.1. Epidemiologija psorijaze

U svetu je obolelo 0.5-1% dece i 2-3% adultne populacije, odnosno oko 125 miliona svetske populacije. Prevalencija varira u odnosu na pozitivne efekte UV radijacije, te je manje slučajeva bliže ekvatoru (7). Incidencija je veća u razvijenim zemljama i zemljama sa starijom populacijom

(8). U Srbiji je registrovano oko 140 000 obolelih (9), iako je procena da je broj obolelih znatno viši. Ne postoji predilekcija ka polovima, s tim da muškarci mogo češće imaju teži oblik bolesti i uvedenu sistemsku terapiju (10). Javlja se uglavnom bimodalno sa pikovima u trećoj i šestoj dekadi života. Između 60% i 90% obolelih ima pozitivnu porodičnu anamnezu na psorijazu (6).

### **1.2.2. Etiologija psorijaze**

Psorijaza je multifaktorijalna bolest na čiji nastanak utiču faktori sredine, unutrašnji faktori i genetska predispozicija (8). Okidač bolesti može biti stres, infekcija, vakcinacija (BCG, influenza), lekovi (beta blokatori, litijum, antimalarici, TNF inhibitori), pušenje, dijeta, alkohol, gojaznost i sve vrste trauma na koži (8,11), kao i klimatske promene i izlaganje sunčevim zracima (8), naročito pregorevanje. U nekoliko studija je utvrđeno da oboleli od psorijaze imaju niže vrednosti vitamina D u odnosu na zdravu populaciju, iako je njegova uloga u psorijazi još uvek nepoznata (12). Za većinu pacijenata stres je neposredni okidač bolesti (8).

### **1.2.3. Genetika psorijaze**

Kod psorijaze je model nasleđivanja poligeniski (13). Do sada je otkriveno više od 70 lokusa na hromozomima koji osobu čine predisponiranom za razvoj psorijaze (14). Najprominentniji lokus je PSORS1 na hromozomu 6p21 koji je nađen u preko 50% naslednih oblika bolesti (15). Na lokusu PSORS1 se nalazi glavni alel odgovoran za psorijazu HLA-Cw6 koji se nalazi kod 10.5-77.2% pacijenata (16) i uloga mu je u antigen prezentaciji i regulaciji funkcije citotoksičnih T-ćelija (17). Dovodi se u vezu sa ranim nastankom psorijaze i predispozicijom za razvoj gutatne psorijaze (16). HLA-B17 alel povećava rizik za razvoj psorijaze, kao i težeg oblika psorijatskog artritisa (PsA) (8). Lokusi odgovorni za predispoziciju za razvoj psorijaze su nađeni i na genima koji kodiraju komponente IL-12 i IL-23 receptora. Takođe, gen IL12B koji kodira p40 subjedinicu IL-12 i IL-23, kao i IL23A gen koji kodira p19 subjedinicu IL-23 i IL-39 (14).

#### 1.2.4. Patogeneza psorijaze

U prošlosti je psorijaza smatrana isključivo kožnom bolešću, dok je danas jasno da se radi o sistemskej inflamatornoj bolesti (15). Sistemska inflamacija je uzrokovana takozvanim „psorijatskim maršem” izazvanim prisustvom proinflamatornih citokina, ne samo u kožnoj leziji, već i u cirkulaciji (18). Tinjajuća inflamacija dovodi do nekontrolisane proliferacije keratinocita, patološke diferencijacije i neovaskularizacije. Histološki, u psorijatičnom plaku se nalazi akantoza i inflamatorni infiltrat, sastavljen od dermalnih dendritičnih ćelija, makrofaga, neutrofila i T ćelija (15). Aktivacija zrelih inflamatornih dendritičnih ćelija je osnova patogeneze psorijaze (3). Dendritične ćelije, zajedno sa T ćelijama i keratinocitima, sekretuju proinflamatorne molekule, uključujući i citokine, hemokine i antimikrobijalne peptide (AMP) (19,20). Dendritične ćelije proizvode visoke nivoe IL-23, koji stimulišu diferencijaciju i aktivaciju Th17 ćelija, a koji pak proizvode IL-17A, IL-17F i druge citokine. Navedeni procesi direktno utiču na proliferaciju epidermalnih keratinocita. Sinergičnim dejstvom imunih citokina i TNF- $\alpha$ , zajedno sa auto-antigen stimulacijom T-ćelijskog odgovora, stvara se začarani krug aktivacije T-ćelija (3). Zdrava koža sadrži IL-17 proizvodeće T-ćelije u malom broju. To je populacija CD4<sup>+</sup> T-ćelija, koje se razlikuju od klasičnih Th1 i Th2 ćelija. U psorijazi Th17 limfocita ima mnogo više, te disbalans između Th17 i T-regulatornih ćelija dovodi do inflamacije. IL-17 sekretuju CD4<sup>+</sup> Th17 ćelije, CD8<sup>+</sup>T ćelije (stečeni imunitet) i neutrofilne granulocite (urođeni imunitet), što je pokazatelj povezanosti urođenog i stečenog imuniteta u psorijazi (21).

#### 1.2.5. Autoimunost u psorijazi

Psorijaza je kompleksna bolest sa autoimunom i autoinflamatornom komponentom koja nastaje kao posledica međugre keratinocita, mikrovaskularnog endotelijuma, dendritičnih ćelija i T-ćelija koje indukuju samoodrživi inflamatorni odgovor u TNF/IL-23 i IL-17 osovini. Epidermalni CD8<sup>+</sup>

T limfociti koji proizvode IFN $\gamma$  i IL-17 su glavni autoimuni mehanizam (22). LL37 je jedan od glavnih T-ćelijskih autoantigena u psorijazi. CD4+ i CD8+ T-ćelije specifične za LL37 su nađene kod dve trećine pacijenata sa umereno teškom do teškom psorijazom. LL37 T-ćelije proizvode IFN $\gamma$ , dok CD4+ T ćelije proizvode IL-17, IL-21 i IL-22. LL37 specifične T ćelije se mogu naći u kožnoj leziji i u krvi, i koreliraju sa stepenom aktivnosti bolesti (23). Psorijaza se smatra prototipom Th17 bolesti (18).

### 1.3. KLINIČKA SLIKA

#### 1.3.1. Nepustulozne forme psorijaze

##### **Vulgarna (psoriasis vulgaris) ili hronična plak psorijaza**

Plak tip psorijaze je najčešći tip i javlja se kod 85-90% obolelih. Karakteriše se eritematoznim, jasno ograničenim plakom, ovalnog ili nepravilnog oblika, izdignutim iznad ravni kože. Karakteristična distribucija plakova je na laktovima, kolenima, na skalpu, u lumbalnoj regiji, ali može zahvatiti i bilo koji deo tela. Promene su često simetrične. Veličina plakova je varijabilna, stoga i postoje dva klinička subfenotipa. Psorijaza velikih plakova (veći od 3 cm i deblji od 0.75 cm) i psorijaza malih plakova (manji od 3 cm i tanji od 0.75 cm) (24). Karakteristika psorijaze je *Koebner* fenomen, odnosno pojava lezije na mestu traume, jer zarastanje rane je okidač za hiperproliferaciju u koži. *Auspitz*-ov znak je još jedna od karakteristika, i ispoljava se kao tačkasto krvarenje nakon odstranjenog plaka. U odnosu na lokalizaciju promena deli se na nekoliko podtipova:

**Inverzna (intertriginozna, fleksuralna)** se karakteriše promenama u pregibima (aksilarno, submamarno, ingvinalno, interglutealno).

**Palmoplantarna psorijaza** sa zahvatanjem dlanova i tabana i lezijama koje su ili karakteristične lezije plak psorijaze ili su u vidu zadebljanja i skvama, bez eritema. U velikom broju slučajeva promene su praćene bolom.

**Psorijaza noktiju**, ukoliko su zahvaćene samo nokatne ploče u vidu oniholize, subungvalne hiperkeratoze, punktiformnih impresija i fenomena „uljane kapi”.

**Psorijaza skalpa**, gde promene mogu biti incijalne, ali i jedino mesto sa kožnim lezijama (25).

### **Gutatna psorijaza**

Eflorescenca karakteristična za gutatnu psorijazu je eritemo-skvamozna papula manja od 1 cm u dijametru. Češće se viđa kod dece i to nakon infekcije respiratornog trakta, naročito nakon streptokokne infekcije (25), nakon 2-4 nedelje. Može doći do spontanog povlačenja promena ili na terapiju, može preći u hroničnu gutatnu psorijazu ili u plak tip psorijaze (24).

### **Eritrodermija**

Kada promene u vidu eritema i deskvamacije zahvataju više od 75% površine tela svrstava se u eritrodermiju (25). To je jedna od najređih formi psorijaze (1-2.25% pacijenata). Predstavlja najteži oblik psorijaze, udružena je sa značajnim morbiditetom i može potencijalno biti smrtonosna. Sistemske manifestacije poput hipotermije i edema ekstremiteta se mogu javiti kao posledica generalizovane vazodilatacije, mijalgije, prostracije i povišene telesne temperature (24).

### **1.3.2. Pustulozne forme psorijaze**

#### **Generalizovana pustulozna psorijaza (*Von Zumbush*)**

Redak i potencijalno životno-ugrožavajući oblik psorijaze koji se karakteriše epizodičnim generalizovanim promenama na telu u vidu sterilnih pustula, jasno crvenog eritema i sistemskom



inflamacijom (24,25). Može da se javi samostalno i kao komplikacija vulgarne psorijaze, usled naglog ukidanja sistemskih kortikosteroida ili hipokalcemije. Javlja se naglo i praćena je visokom temperaturom, poliartralgijom i prostracijom. Može doći do porasta sedimentacije, leukocitoze, limfopenije i negativnog bilansa azota. Ukoliko dođe do diseminacije peripustularnog eritema razvija se eritrodermija (26).

### **Impetigo herpetiformis**

Redak oblik generalizovane pustulozne psorijaze koji se javlja u trudnoći, uglavnom u trećem trimestru ili u toku puerperijuma, i kod ponavljanih trudnoća. Hipokalcemija je čest nalaz. Karakterišu ga eritematozne lezije sa pustulama koje se javljaju prvo u pregibima i imaju tendenciju da se grupišu. Mogu biti zahvaćene i sluznice, i može doći do pojave oniholize usled subungvalnih pustula. Lezije su praćene svrabom, osećajem pečenja i neprijatnim mirisom. Od opštih simptoma se javljaju prostracija, visoka temperatura, groznica, drhtavica, mučnina i povraćanje (26).

### **Lokalizovana pustulozna psorijaza**

Palmoplantarna pustulozna psorijaza se deli na dva tipa:

- *Barber-Königsbeck* tip koji predstavlja hroničnu rekurentnu formu bolesti koja se češće viđa kod žena i kod pacijenata sa porodičnom istorijom pojave ove forme bolesti. Javljaju se pustule na dlanovima i tabanima, i eritem tenara i hipotenara. Okidač može biti pušenje, tonzilitis, vlaga i visoke temperature (26).
- *Acrodermatitis continua (Hallopeau)* predstavlja progresivnu kožnu bolest koja se karakteriše erupcijom pustula na prstima šaka i stopala i dovodi do gubitka noktiju i distalnih falangi u težim slučajevima (26).

Diferencijalno-dijagnostički dolazi u obzir *pityriasis rosea*, makulo-papularni egzantemi, *pityriasis rubra pilaris*, sekundarni stadijum sifilisa, *tinea*, *pityriasis lichenoides chronica*, *dermatomyositis*, *mycosis fungoides*, subakutni kutani lupus, *lichen planus*, *pompholyx*, *tinea manuum et pedis*, *scabies*, palmoplantarna keratodermija (27).

#### **1.4. PATOHISTOLOŠKI NALAZ**

Psorijaza je model psorijaziformne reakcije. Definiše se epidermalnom hiperplazijom sa elongacijom epidermalnih prečki, potom elongacijom dermalnih papilla, dilatiranim superficijalnim krvnim sudovima, hipergranulozom i parakeratozom. Ostaci neutrofila u kornealnom sloju su *Munro* mikroapscesi. U spinoznom sloju se nalazi kolekcija neutrofila (spongiformne pustule Kogoj) (28).

#### **1.5. KLASIFIKACIJA U ODNOSU NA VREME POJAVE PSORIJAZE**

Psorijaza se deli na dva subtipa u odnosu na starost pacijenta prilikom javljanja bolesti. Prvi tip se javlja pre 40. ili sa 40 godina (*early onset*) i karakterišu ga česti relapsi bolesti, ekstenzivnost promena na koži, zahvatanje nokatnih ploča. Usko je povezan sa HLA-Cw6, HLA-B57 i HLA-DR7 alelima. Pozitivnu porodičnu anamnezu ima većina pacijenata i verovatnoća potrebe uvođenja sistemske terapije je veća nego kod drugog subtipa. Drugi subtip se javlja posle 40. godine (*late onset*), ekstenzivnost promena je uglavnom manja nego kod prvog subtipa. Usko je povezan sa HLA-Cw2 alelom i česta je negativna porodična anamneza (29).

#### **1.6. PROCENA TEŽINE KLINIČKE SLIKE PSORIJAZE**

Prema težini kliničke slike psorijaza se klasifikuje na blag oblik, umeren ili srednje težak i težak oblik. Standardni instrumenti koji se koriste su indeks raširenosti i težine kožnih promena (engl.

*Psoriasis Area and Severity index-PASI*), površina kože zahvaćena promenama (eng. *Body Surface Area-BSA*) i uopštena procena lekara (engl. *Physician Global Assessment-PGA*). Nijedan od ovih instrumenata nije sveobuhvatan i može doći do greške u proceni težine bolesti. Usvojeno je da se, iako je BSA ispod 10%, ukoliko je specifična lokalizacija lezija (lice, genitalije, šake, stopala, skalp), psorijaza može svrstati u težak oblik. Takođe, u obzir se uvek uzima i dermatološki indeks kvaliteta života (engl. *Dermatology Life Quality Index-DLQI*) za precizniju procenu težine bolesti (30). Pravilo koje se najčešće koristi je „pravilo desetke”. Ukoliko su  $BSA > 10\%$ ,  $DLQI > 10\%$  i  $PASI > 10\%$ , psorijaza se svrstava u teži oblik (31). Procena težine je bitna i kod odabira terapije, jer se umereni i teški oblici psorijaze leče sistemskom konvencionalnom ili biološkom terapijom (32).

**PASI skor** - Indeks težine kliničke slike psorijaze i raširenosti promena se evaluira uz pomoć PASI skora (eng. *Psoriasis Area Severity Index*), standardnog instrumenta koji obuhvata ispoljenost eritema, induracije i deskvamacije psorijatičnih plakova i procenat zahvaćenosti svih delova tela (33). Procena intenziteta se brojčano izrazi za četiri regije tela: glavu, trup, ruke i noge. Vrednosti se sabiraju i množe sa koeficijentima datim za svaki deo tela (od 0 do 6, odnosno za zahvaćenost od 0 do 100%). Dobijeni proizvodi za svaki deo tela se sabiraju i dobija se vrednost PASI skora. Opseg u kome se kreće PASI skor je od 0 do 72, s tim da viši skorovi označavaju težu bolest (34). Formular za računanje PASI skora se nalazi u prilogu broj 3 (35).

**BSA** - Površina kože zahvaćena psorijazom (*Body Surface Area*), služi za određivanje površine kože zahvaćene promenama. Koristi se „pravilo devetki” koje je prvobitno osmišljeno za procenu površine pod opekotinama. Računa se 9% ako su zahvaćeni glava i vrat, 9% za svaku ruku, 9% za prednju stranu i zadnju stranu nogu i 9% za svaki od četiri kvadranta trupa, i 1% za regiju genitalija.

Procenat zahvaćenosti kože se može proceniti i na drugi način, uz pomoć pacijentovih šaka, uz procenu da je površina dlana pacijentove šake približno 1% BSA (36).

**DLQI** - Dermatološki indeks kvaliteta života (eng. *Dermatology Life Quality Index*) je specifični upitnik za merenje kvaliteta života i sastoji se od 10 pitanja iz šest životnih oblasti: simptomi vezani za bolest i osećaji, dnevne aktivnosti, posao i škola, socijalni odnosi i lečenje. Ispitanici određuju stepen ispoljavanja problema u navedenih oblastima unazad nedelju dana. Koristi se Likertova skala. Odgovori su izraženi brojevima od 1-3, te je maksimalni DLQI skor 30. Što je viši skor manji je kvalitet života (30).

## 1.7. KOMORBIDITETI

Inflamacija prouzrokovana citokinima i interleukinima koji se u cirkulaciji nalaze u povećanom broju je osnova patogeneze psorijaze i komorbiditeta (3). Obzirom da se inflamacija nalazi i van kože poslednjih godina se sve češće koristi naziv „psorijatska bolest”. Psorijaza i komorbiditeti imaju zajedničke inflamatorne puteve, medijatore ćelijskog imuniteta, genetsku predispoziciju i faktore rizika (5). Inflamatorni medijatori koje otpuštaju psorijatične lezije sadrže tumor nekrozis faktor (TNF)- $\alpha$ , interferon (INF- $\gamma$ ), interleukin IL-1, IL-6, IL-17 i IL-22. Smatra se da njihovi sistemski efekti dovode do sistemske inflamacije, insulinske rezistencije, endotelne disfunkcije i kardiovaskularne bolesti (37) koje vode u aterosklerozi, infarkt miokarda i kardio-vaskularne komorbiditete, tzv. „Psorijatski marš” (38). Psorijaza zahvata kožu, zglobove, nokte, bubrege, vaskularni sistem, srce i povećava rizik za razvoj maligniteta (39).

### 1.7.1. Psorijatski artritis (PsA)

Oko jedne trećine pacijenata sa psorijazom razvije PsA, hroničnu inflamatornu artropatiju udruženu sa psorijazom kože i noktiju koja pripada spektru spondiloartritisa (40). Hronična inflamacija zahvata periferne zglobove i aksijalni skelet (41), dok se ekstra-artikularno manifestuje kao entezitis i daktilitis, i praćen je promenama na koži i noktima (42). Kod 85% pacijenata kožne promene prethode razvoju zglobnih promena (43). Ako se 10-15 godina nakon dijagnostikovanog PsA ne pojave kožne promene stanje se naziva „*PsA sine psoriasis*”. Faktori sredine koji utiču na pojavu PsA su infekcije, lekovi, povrede zglobova i emocionalni stres (44). Ne postoje serumski biomarkeri koji bi predvideli koji pacijenti sa psorijazom će razviti PsA. Rana dijagnoza PsA je veoma bitna za dalju evoluciju bolesti, kao i rano uvođenje terapije za PsA koje usporava bolest i smanjuje šansu za trajno oštećenje zglobova (45). Za razliku od reumatoidnog artritisa (RA), gde je osnovni fokus dijagnostike težine bolesti na perifernim zglobovima, kod PsA, sem zglobova, fokus su i ekstra-artikularne manifestacije i promene na koži (46).

Dijagnoza PsA se postavlja na osnovu CASPAR kriterijuma (eng. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) (47). CASPAR kriterijumi su visoko specifični (99.1%), dok je senzitivnost za detektovanje ranog artritisa mnogo niža, oko 87.4% (45). Za postavljanje dijagnoze je neophodan glavni kriterijum plus tri ili više sporednih. CASPAR kriterijumi: Glavni kriterijum je zapaljenska bolest zglobova (periferni zglobovi, kičmeni stub ili entezitis). Sporedni kriterijumi su: Psorijaza-prisutne promene nose 2 boda, i po jedan bod nose psorijaza u ličnoj anamnezi i psorijaza u porodičnoj anamnezi (prvo i drugo koleno); psorijazna distrofija noktiju (oniholiza, listanje, hiperkeratoza); negativan reumatoidni faktor (ELISA, nefelometrija, sve osim latexa); daktilitis prisutan, ili anamnestički i radiološki nalaz juksta-artikularnog formiranja nove kosti (sem osteofita) (47). Lezije na skalpu, promene na noktima, interglutealne ili perianalne lezije su

pokazatelji većeg rizika za razvoj artritisa. Kod pacijenata sa promenama na skalpu je rizik skoro četiri puta veći, dok je tri puta veći kod pacijenata sa promenama na noktima, a više od duplo veći rizik je povezan sa promenama interglutealno i perianalno (43). Artritis se karakteriše periodima pogoršanja i remisija, a nelečen se ispoljava perzistentnom inflamacijom (44).

Kliničku sliku karakterišu edem, bol i ukočenost zglobova, ligamenata i tetiva (entezitis i daktilitis). Entezitis i sinovitis na jednom prstu šake ili stopala se naziva daktilitis ili „kobasičasti prst” i nalazi se kod 30% pacijenata sa PsA. Radiološki znaci perifernog PsA su asimetrična distribucija, zahvatanje distalnog interfalangealnog zgloba, periostitis, očuvana gustina kostiju i „olovka u čaši” deformitet kod uznapredovalih slučajeva. Najkarakterističniji radiografski nalaz je proliferacija kosti. Ultrasonografija je adekvatan metod za dijagnostiku supkliničke entezopatije Ahilove tetive. Magnetna rezonanca je pomogla u boljem razumevanju činjenice da je sinovijalna inflamacija sekundarna, dok je ekstrasinovijalna inflamacija primarna (za razliku od reumatoidnog artritisa) (44). Komorbiditeti nastaju kao posledica hronične sistemske inflamacije, zajedničkih riziko-faktora i usled smanjene fizičke aktivnosti. Najčešći komorbiditeti udruženi sa PsA su hipertenzija, metabolički sindrom, gojaznost, hiperlipidemija i kardio-vaskularne bolesti (48).

### **1.7.2. Kardiovaskularne bolesti**

Brojne epidemiološke studije su pokazale da je psorijaza nezavisan faktor rizika za nastanak infarkta miokarda, inzulta i posledične smrti (5). Dve meta-analize su pokazale da je rizik veći ukoliko je teži oblik psorijaze (49,50). Takođe, duže trajanje bolesti se povezuje sa većim rizikom od kardio-vaskularnih bolesti (KVB) (5). U psorijazi su konvencionalni biomarkeri inflamacije i KVB (CRP i humani solubilni CD40 ligand) povišeni (4). *Boehncke*, i sar. su predložili model „psorijatskog marša” kao objašnjenje veze između psorijaze i KVB (51). Sistemska inflamacija

uzrokuje insulinsku rezistenciju i indukuje endotelijalnu disfunkciju, a u osnovi je produkcija proinflamatornih citokina. Takođe, visceralno adipozno tkivo produkuje veliki broj adipokina i hemokina, poput IL-8, za koje se zna da stimulišu aterosklerozu. Povišene vrednosti leptina i rezistina aktiviraju ekspresiju proinflamatornih citokina poput MCP-1, IL-6, IL-2 i TNF- $\alpha$  koji promovišu aterogenezu i inflamaciju krvnih sudova migracijom monocita i aktivacijom makrofaga (4). Posledica inflamacije je arterijalna hipertenzija, endotelijalna disfunkcija, vaskularna inflamacija i tromboza (5).

### 1.7.3. Gojaznost

Gojaznost ili prekomerna telesna težina je nezavisan rizik za razvoj psorijaze. Za klasifikaciju se koristi BMI (eng. *Body Mass Index*). BMI $\geq$ 25 je prekomerna telesna težina, dok je BMI $\geq$ 30 definisan kao gojaznost (52,53). Veza između psorijaze i gojaznosti je dvosmerna. Pitanje je šta kome prethodi (6,54,55). Rizik za razvoj psorijaze je kod gojaznih dva puta veći u odnosu na populaciju normalne telesne težine (54, 56). U nekoliko studija preseka je utvrđeno da povećan BMI pozitivno korelira sa težinom kliničke slike psorijaze (57,58,59) i sa težinom kliničke slike izraženom kroz PASI (*Psoriasis Area Severity Score*) (57,60).

Gojaznost može da pogorša kliničku sliku psorijaze, kao i da bude okidač za nastanak bolesti (52). Gojaznost dovodi do smanjenog odgovora na sistemsku i biološku terapiju (54,55). Adipozno tkivo je veliki endokrini i sekretorni organ koji produkuje adipokine (leptin i rezistin) i stimuliše produkciju proinflamatornih citokina od strane makrofaga i smanjuje produkciju anti-inflamatornih adipokina. Hronična supklinička inflamacija igra glavnu ulogu u gojaznosti kod pacijenata sa psorijazom, tzv. „proinflamatorno stanje” (61).

#### **1.7.4. Hipertenzija i bolesti bubrega**

Kod bolesnika sa psorijazom je veća prevalencija hipertenzije. Verovatnoća da hipertenzija bude teško kontrolisana je veća kod pacijenata sa težim oblikom psorijaze, nezavisno od BMI i drugih faktora rizika (5). Povišene vrednosti IL-17 su uočene u hipertenziji, vaskularnoj disfunkciji i lupus nefritisu, dok su renin i angiotenzin II nivoi povišeni kod pacijenata sa psorijazom. Smatra se da povećana produkcija renina u psorijaznim lezijama može biti direktan link između inflamacije, hipertenzije i rizika za KVB i renalne disfunkcije (3).

#### **1.7.5. Dijabetes**

Utvrđen je povećan rizik za razvoj dijabetesa kod pacijenata sa psorijazom, nevezano sa tradicionalnim faktorima rizika, kao i da rizik za pojavu komplikacija usled dijabetesa raste sa porastom težine kliničke slike i zahvaćene površine kože mereno BSA (eng. *Body Surface Area*) (5). Kod pacijenta sa tip II *diabetes mellitus*-om (T2DM) je dokazana korelacija između težine kliničke slike, glikemije i HbA1c (glikolizirani hemoglobin) sa psorijazom. Hipoglikemijski lek metformin je prva terapijska linija za T2DM, a ima pozitivan terapijski efekat i na psorijatske promene (4).

#### **1.7.6. Dislipidemija**

U pojedinim studijama se dislipidemija navodi kao jedan od faktora rizika za razvoj psorijaze (62). Težina kliničke slike psorijaze negativno korelira sa HDL (eng. *high density lipoprotein*) i sa efluksom holesterola, što direktno utiče na razvoj KVB (5). HDL je odgovoran za reverzni transport holesterola iz krvi do jetre, ima antioksidativni kapacitet i antiinflamatorna svojstva, tako što reguliše diferencijaciju dendritičnih ćelija i redukuje T-ćelijsku aktivnost i IL-12 produkciju, ali su sva ta svojstva redukovana u hroničnoj inflamaciji. LDL (eng. *low density lipoprotein*) se



akumulira u krvnim sudovima i ometa funkciju vaskularnih endotelih ćelija, njegova vrednost raste sa porastom TNF i kod težih oblika psorijaze (4).

### **1.7.7. Bolesti jetre**

Alkoholizam, ciroza jetre, i nealkoholna masna jetra (eng. *Non-alcoholic fatty liver disease* - NAFLD) su češći kod pacijenata sa psorijazom (4). Takođe, veća je prevalencija i hroničnog hepatitisa (5). Ostaje pitanje da li je hronična inflamatorna priroda psorijaze faktor koji doprinosi, ili je nezavisan faktor za nastanak NAFLD (63).

### **1.7.8. Upalne bolesti creva**

Incidenca upalnih bolesti creva (UBC) je povećana kod pacijenata sa psorijazom, i to u većem procentu Kronove bolesti, nego ulceroznog kolitisa. Utvrđeno je da dele iste patogenetske mehanizme, kao i veći broj gena odgovornih za predispoziciju bolesti. Obzirom da je psorijaza povezana i sa celijakijom i refluksnim ezofagitisom, smatra se da su pacijenti sa psorijazom predisponirani za inflamaciju digestivnog trakta uopšteno (64).

### **1.7.9. Anksioznost i depresija**

Izgled pacijenta obolelog od psorijaze ima uticaj na pacijentovu psiho-socijalnu dobrobit, nisko samopoštovanje, osećaj stida, seksualnu disfunkciju i suicidalne misli. Najčešće se javlja anksioznost i depresija, koje mogu pogoršati tok bolesti i umanjiti efekat terapije. Nedavno je u nekoliko studija utvrđeno da anksioznost i depresija takođe pripadaju hroničnim inflamatornim bolestima (65). Velika prevalencija aleksitimije je takođe prisutna. Terapija psorijaze može dovesti do poboljšanja simptoma depresije i usled poboljšanja psiho-fizičkog statusa, ali i smanjenom produkcijom TNF- $\alpha$  (44) i sledstvene smanjene inflamacije.

### **1.7.10. Uveitis**

Prevalencija uveitisa je 2% u obolelih od psorijaze. Prevalencija je veća kod muškaraca i u kasnijem nastanku bolesti. Dovodi se u vezu sa pustularnom psorijazom i HLA-B27. Ukoliko se ne leči, javljaju se komplikacije u vidu hipopiona, posteriornih sinehija i retinalnog vaskulitisa (44).

### **1.7.11. Maligniteti**

Incidencija karcinoma kod obolelih od psorijaze je veća u odnosu na zdravu populaciju. Povećan je rizik za razvoj limfoma, karcinoma jednjaka, jetre i pankreasa. U osnovi oba oboljenja je sistemska inflamacija. Terapija psorijaze imuno-modulatornim agensima i imunosupresivima takođe povećava rizik za pojavu maligniteta, naročito limfoma. Fototerapija povećava rizik za razvoj bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože (66).

### **1.7.12. Infekcije**

Poznata je povezanost između streptokoknog faringitisa i razvoja gutatne psorijaze. Uzrok je molekularna mimikrija između streptokoknih M peptida i humanog keratina. Takođe, pogoršanje bolesti je često kada je udruženo sa HIV (eng. *human immunodeficiency virus*) infekcijom (5). Patogeni koji se najčešće dovode u vezu sa psorijazom su: Beta-hemolitički streptokok, zlatni stafilocok, *candida albicans*, HIV, Hepatitis C virus (HCV) i *Chlamidia psittaci* (67). Oboleli od psorijaze imaju povećan rizik za razvoj ozbiljne infekcije, ali je apsolutni rizik nizak, sem kod pacijenata koji su na imuno-modulatornoj terapiji, gde je rizik veći. Pacijenti oboleli od psorijaze imaju 65% povećan rizik za smrtni ishod usled infekcije u odnosu na zdravu populaciju (5). Žive vakcine su kontraindikovane kod pacijenata na imuno-modulatornoj terapiji, ali i to zavisi od

stepena imunske supresije i individualnih faktora rizika. Zarastanje rana u psorijazi se odvija neometano (67).

### **1.7.13. Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP)**

I kod psorijaze i u HOBP je povećana aktivnost T-ćelijskog imuniteta, sekrecija TNF- $\alpha$  i drugih proinflamatornih citokina koji igraju ulogu u patogenezi oba oboljenja, a u HOBP je to okidač za aktivaciju neutrofila i migraciju ćelija ka plućima. Pušenje je najvažniji faktor rizika jer dovodi do zadebljanja i remodelovanja malih vazdušnih puteva i alveolarne destrukcije (68).

### **1.7.14. Seksualna disfunkcija**

Uticaj bolesti na psiho-fizičko stanje pacijenta i uticaj na socijalni život je značajan. Kao i kod drugih hroničnih bolesti negativno se odražava na seksualnu funkciju. Procena je da seksualnu disfunkciju ima 40.8% pacijenata obolelih od psorijaze, čak i nakon eliminisanja loših životnih navika, poput alkohola, i nakon uspešne kontrole depresije. Faktori koji negativno utiču su fizički izgled narušen promenama na koži, deskvamacija i topikalna terapija. Kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom doprinose i komorbiditeti u vidu dislipidemije, hipertenzije, dijabetesa, gojaznosti, metaboličkog sindroma i depresije (58).

## **1.8. ŽIVOTNE NAVIKE OBOLELIH OD PSORIJAZE**

Psorijaza ima veliki uticaj na fizički, emocionalni i profesionalni aspekt života koji je usporediv sa uticajem drugih sistemskih bolesti, poput kardiovaskularnih bolesti i maligniteta (6). Poslednjih godina se puno pažnje posvećuje zdravim životnim navikama i tehnikama relaksacije koje su u brojnim studijama pokazale pozitivan efekat na težinu kliničke slike psorijaze i na kvalitet života obolelih. Brojni su podaci o nezdravim navikama pacijenata obolelih od psorijaze i fizičkoj

neaktivnosti. Konzumacija alkohola i pušenje je zastupljenije kod obolelih od psorijaze u odnosu na zdravu populaciju. Alkohol deluje nepovoljno na tok bolesti usled povećanja predispozicije ka infekcijama, stimulacijom limfocitne i keratinocitne proliferacije i produkcijom proinflamatornih citokina. Pacijenti koji konzumiraju alkohol imaju težu kliničku sliku sa promenama na licu, ingvinalno, na pregibima i tipične hiperkeratotične promene sa akralnom distribucijom. Unos alkohola pojačava zapaljenski proces i potencijalno osećaj svraba. Usko je povezan sa anksioznošću i depresijom (69). Pušenje deluje i kao okidač i utiče na težinu bolesti, i to doznazavisno, utvrđeno je u brojnim studijama. Tačan mehanizam delovanja u koži nije poznat, ali smatra se da pospešuje adheziju keratinocita i migraciju u epidermis, kao i da ima imunomodulatorni efekat. Utiče na aktivnost bolesti i kod PsA (70). Kod pušača je veća prevalencija MetS-a i teža je klinička slika. Pušenje povišava nivo triglicerida i snižava nivo HDL holesterola, oslobađa velike količine slobodnih radikala i uzrokuje oksidativni stres. Pušači imaju povećan obim struka i smanjenu senzitivnost na insulin. Efekat pušenja na metaboličke poremećaje traje i do 20 godina nakon prestanka pušenja (71). Način ishrane, sa povećanim unosom masti, a smanjenim unosom ribe i biljnih vlakana u ishrani, dovodi do gojaznosti i pospešuje razvoj komorbiditeta (72). Stres se, takođe, usko povezuje sa težinom kliničke slike kod obolelih i kao jedan od okidača bolesti. Tome doprinosi i loš kvalitet sna koji je čest kod obolelih od psorijaze (73).

## **1.9. TERAPIJA PSORIJAZE**

Kao i za druge imunski posredovane kompleksne bolesti nema izlečenja. Postojećom terapijom se simptomi i aktivnost bolesti mogu umanjiti. Terapijske opcije uključuju topikalnu terapiju, fototerapiju, konvencionalnu sistemsku terapiju (metotrexat, ciklosporin, acitretin), biološku

terapiju, terapiju malim molekulima poput apremilasta (inhibitor enzima fosfodiesteraze 4). U nekonvencionalnu terapiju spadaju imunomodulatori (mikofenolat mofetil, azatioprin, leflunomid, hidroksiurea), dapson, kolhicin, somatostatin, bevacizumab, sulfasalazin, niske doze naltreksona, izotretionoin, estri fumarinske kisline, tofacitinib (PsA) i antibiotici. (74). Savetuje se gubitak telesne mase, smanjenje unosa alkohola i cigareta, redovna fizička aktivnost i higijensko-dijetetski režim ishrane sa smanjenim unosom šećera, masti i ugljenih hidrata. Cilj terapije je postizanje PASI 75 ili PASI skora  $\leq 5$  i unapređenja kvaliteta života (63).

### **1.9.1. Topikalna terapija**

Topikalni preparati se koriste u terapiji blage i umerene forme psorijaze. Emolijensi omekšavaju i hidriraju kožu, minimiziraju osećaj svraba i umanjuju rizik za nastanak psorijatske lezije na potencijalnim mestima traume (7). Topikalni kortikosteroidi redukuju inflamaciju i indukuju regresiju lezije, naročito kada se aplikuju pod okluzijom. Dugoročni tretman može dovesti do atrofije kože, teleangiektazija i pojave strija (7).

Inhibitori kalcineurina (takrolimus i pimekrolimus) su delotvorni u topikalnoj terapiji psorijaze lica i intertriginozne psorijaze. Dobro prodiru u nabore kože. Koriste se i u kombinaciji sa kortikosteroidima jer se tako izbegava rizik od prolongirane upotrebe topikalnih kortikosteroida, a postiže se bolji terapijski efekat i tolerancija (7).

### **1.9.2. Fototerapija**

PUVA je zlatni standard fotohemoterapije. Kombinuje UVA zračenje i psoralen kao fotosenzibilizator. PUVA je efikasnija za palmo-plantarnu pustuloznu psorijazu u poređenju sa UVB terapijom (75). Aplikacija PUVA terapije je ograničena lokalnom eritemskom reakcijom kože, slabom permeabilnošću, gastro-intestinalnim simptomima uzrokovanim primenom

psoralena i njenom potencijalnom karcinogenošću (76). Terapija se sprovodi do četiri puta nedeljno, a kreće se incijalnom dozom određenom u odnosu na fototip kože (7).

UVB fototerapija širokog spektra (290-320 nm) se koristi za lezije koje zahvataju minimum 10% površine kože. Može se koristiti i za terapiju palmo-plantarne psorijaze (77).

UVB fototerapija uskog spektra (311 nm) je efektivnija od UVB fototerapije širokog spektra, brže se postiže remisija i duže održava. Dozira se uglavnom tri puta nedeljno. Počinje se dozom 50% manjom od minimalne eritemske doze određene na osnovu tipa kože po *Fitzpatricku*. Može se kombinovati sa topikalnom terapijom i sistemskom terapijom (metotreksat, acitretin, mikofenolat mofetil) (77). Naročito je uspešna u terapiji gutatne psorijaze (7).

*Excimer* laser i lampa (308 nm) se koriste za promene manjeg obima, poput promena na šakama, stopalima, laktovima i kolenima. *Excimer* laser je podjednako efikasan kao PUVA za nepustuloznu palmo-plantarnu psorijazu (77).

### **1.9.3. Konvencionalna sistemska terapija**

Acitretin je aromatični retinoid, derivat vitamina A. Ima antiinflamatorni i antiproliferativni efekat. Daje se u dozi 20-50 mg po danu u zavisnosti od telesne mase pacijenta. Neželjeni efekti su doznao zavisni, a najčeći su suvoća sluznica i kože, efluvijum, porast transaminaza, dislipidemija i poremećaj noćnog vida. Glavna kontraindikacija je trudnoća. Kombinuje se sa UVB i PUVA terapijom (7).

Metotreksat (MTX) je antagonist folne kiseline. Efektivan je kao dugoročna terapija psorijaze i PsA. Inhibira enzim dihidrofolat reduktazu što dovodi do inhibicije sinteze purina. U manjim dozama indukuje apoptozu aktivisanih T-ćelija, a u višim dozama blokira sintezu DNA i ćeljsku

proliferaciju. MTX se daje oralno ili supkutano jednom nedeljno. Incijalna doza je 7.5 mg nedeljno i može se povećavati do maksimalne doze od 25 mg nedeljno. Akutno nastale potencijalne nuspojave su erozije oralne mukoze, dijareja, krvarenje i ulceracije u gastrointestinalnom traktu, supresija koštane srži i efluvijum. Potencijalne hronične nuspojave su pulmonalna fibroza, hepatotoksičnost, poremećaj u radu bubrega i negativan uticaj na spermatogenezu. Apsolutne kontraindikacije za primenu MTX su infekcije, trudnoća, peptički ulkus, supresija koštane srži, alkoholizam i poremećaj jetrene funkcije (78).

Ciklosporin je ciklični polipeptid, inhibitor kalcineurina, koji inhibiše produkciju IL-2 citokina i T-ćelijsku aktivaciju. Efektivan je za postizanje remisije psorijaze i kao terapija održavanja do dve godine. Hipertenzija, bubrežna toksičnost i nemelanomski karcinomi kože su potencijalne nuspojave (15), ređe gingivalna hiperplazija, hipertrichoza i tremor (7). Nefrotoksičnost zavisi od doze i dužine terapije, stoga se i savetuje intermitentna kratkoročna terapija. Doziranje je 2.5 do 5 mg/kg i savetuje se i postepeno ukidanje leka (15). Kontraindikacija je hipersenzitivost na supstancu, potom maligniteti (sem epidermalnih karcinoma), neregulisana hipertenzija, poremećaj u radu bubrega, infekcije i istovremena primena PUVA terapije (7).

#### **1.9.4. Ciljana terapija malim molekulima**

Apremilast je inhibitor fosfodiesteraze-4. Redukuje ekspresiju proinflamatornih citokina i interleukina. Efektivan je za terapiju psorijaze noktiju, palmo-plantarne psorijaze, psorijaze skalpa i PsA. Pokazala se kao relativno bezbedna terapija u kombinaciji sa sistemskom, biološkom i fototerapijom (79,80). Najčešća nuspojava je dijareja, povraćanje, dispepsija, bol u abdomenu, infekcije gornjeg respiratornog trakta, infekcije, umor, nesаница, migrena, gubitak na težini, depresija i suicidalne misli (78,81).

Estri fumarinske kiseline su mali molekuli i koriste se za terapiju teške psorijaze od 1994. god. u Nemačkoj. Od 2017. god. je terapija odobrena i u Evropskoj uniji, Islandu i Norveškoj. Dobri rezultati su postignuti u terapiji PsA i nokatne psorijaze. Potencijalne nuspojave su limfocitopenija, leukopenija i simptomi od strane gastrointestinalnog trakta (15).

### 1.9.5. Biološka terapija

U poslednjih deset godina terapijske opcije za umeren i težak oblik psorijaze su se naročito proširile. Naročit benefit je postignut biološkom terapijom koja omogućava ciljanu inhibiciju imunski posredovanih puteva koji uključuju specifične citokine poput TNF- $\alpha$ , IL-17 i IL-23. Biološka terapija odobrena od strane Američke administracije za hranu i lekove (*U.S. FDA*) i Evropske agencije za lekove (*EMA*) za terapiju umerenog do teškog oblika psorijaze je sledeća: TNF (*tumor necrosis factor*) inhibitori: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol; IL-17 inhibitori: secukinumab, ixekizumab, brodalumab (82), bimekizumab (83); IL-12/23 inhibitor ustekinumab; IL-23 inhibitori: tildarkizumab-asmn, guslekumab i risankizumab-rzaa (82).

*TNF- $\alpha$  inhibitori* se koriste više od deceniju. Predstavljaju prvu generaciju biološke terapije, i efektivni su za plak psorijazu i za PsA. Njima pripadaju etanercept, infliximab, adalimumab i certolizumab pegol. Etanercept je rekombinantni humani fuzioni protein. Infliximab je himeričko monoklonalno IgG1 antitelo. Adalimumab je humano monoklonalno IgG1 antitelo. Certolizumab pegol je Fab' fragment humanog monoklonalnog antitela usmerenog na TNF- $\alpha$  (15).

*IL12/23 inhibitor* ustekinumab je monoklonalno antitelo usmereno na p40 subjedinicu IL-23 i IL-12. To je prva terapija nakon TNF inhibitora odobrena za psorijazu, PsA i Kronovu bolest.



*IL-23 inhibitori*, tildarkizumab-asmn, guselkumab i risankizumab-rzaa, ciljano deluju na p19 subjedinicu IL-23.

*IL-17 inhibitori* su secukinumab, ixekizumab i brodalumab. Secukinumab i ixekizumab deluju ciljano na IL-17A, dok brodalumab deluje na IL-17 receptor A. IL-17 blokada deluje nepovoljno na odbranu od ekstracelularnih bakterijskih i gljivičnih infekcija. Ne mogu se koristiti kod pacijenata sa Kronovom bolešću (15).

Biološka terapija se ne daje u trudnoći i kod pacijenata sa malignitetom i limfomom. TNF-  $\alpha$  inhibitori se obustavljaju jednu do dve nedelje pred operativni zahvat. Žive vakcine su kontraindikovane (84).

## 2. METABOLIČKI SINDROM

### 2.1. DEFINICIJA METABOLIČKOG SINDROMA

Metabolički sindrom (MetS) je sistemsko proinlamatorno stanje koje obuhvata konstelaciju kardiovaskularnih rizika poput dislipidemije, gojaznosti, intolerancije glukoze i hipertenzije. Snažan je prediktor kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i cerebrovaskularnih bolesti (85, 86).

### 2.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

Godine 1988. *Reaven* je predložio termin „Sindrom X” za kombinaciju intolerancije glukoze, hipertenzije, hiperinsulinemije, niskih vrednosti HDL (eng. *high density lipoprotein*) holesterola i visokih vrednosti triglicerida. Abdominalna gojaznost nije bila uključena. 1989. god. *Kaplan* je predložio naziv „smrtonosna četvorka”, centralna gojaznost, intolerancija glukoze, visoke vrednosti triglicerida i hipertenzija. 1991. god. *DeFronzo* je opisao „sindrom rezistencije na insulin”, kao skup poremećaja uključujući insulin-nezavisan dijabetes, gojaznost, hipertenziju, poremećaj lipida i ateroskleroza. *Nakamura* i *Tokunaga* su istakli kontributivni značaj gojaznosti, dok je *Lamarche* istakao i značaj hiperinsulinemije, visokih vrednosti apolipoproteina B i LDL holesterola, nazvavši te faktore rizika „aterogena metabolička trijada” (87). Konačno, 1999. godine, Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation-WHO*) je pod nazivom metabolički sindrom svrstala gojaznost, dislipidemiju, hipertenziju i intoleranciju glukoze-  
*Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications* (87).

U SAD-u i Evropi se koriste dijagnostički kriterijumi predloženi od strane *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III), *European Group for the Study of Insulin resistance Guidelines* (EGIR), *American College of Endocrinology* (ACE) - *Position*

*Statement on the Insulin Resistance Syndrome* (88). Koriste se još dva dijagnostička panela, definisana od strane *Japan Society for the study of obesity* (JASSO) i *International Diabetes Foundation* (IDF). Najčešće korišćeni i upoređivani su: WHO preporuke, koje uključuju direktnu meru insulinske rezistencije i NCEP/ATP III kriterijumi koji koriste surogate za merenje insulinske rezistencije, jer su prikladniji za kliničku praksu (88). NCEP/ATP III, za razliku od druge dve navedene klasifikacije, nije uvrstio centralnu gojaznost determinisanu obimom struka, kao kriterijum relevantan za dijagnozu metaboličkog sindroma (88). *International Diabetes Foundation* (IDF) ukazuje da je insulinska rezistencija značajna komponenta metaboličkog sindroma, ali njeno određivanje nije neophodno jer je neprikladno za rutinsku praksu. U skladu sa ovom definicijom, abdominalna gojaznost dobija primarni značaj i izražava se preko obima struka, koji je etnički definisan, sa izuzetkom osoba kod kojih je indeks telesne mase preko 30 kg/m<sup>2</sup>. Pored gojaznosti, za definisanje metaboličkog sindroma, potrebna su dva od ponuđenih kriterijuma: Obim struka (evropski standardi):  $\geq 94$  cm kod muškaraca,  $\geq 80$  cm kod žena; Povišene vrednosti triglicerida:  $\geq 1.7$  mmol/l; Snižene vrednosti HDL holesterola:  $< 1.03$  mmol/l za muškarce,  $< 1.29$  mmol/l za žene ili specifičan tretman poremećaja; Krvni pritisak:  $\geq 130$  mmHg sistolni,  $\geq 85$  mmHg dijastolni; Glikemija našte:  $\geq 5.6$  mmol/l ili dijabetes tip 2 (88).

2005. godine su IDF i AHA/NHLBI uskladili definiciju MetS-a, sa razlikom da je u IDF kriterijumima abdominalna gojaznost neophodan faktor za dijagnozu, dok AHA/NHLBI abdominalnu gojaznost posmatra kao ravnopravni faktor.

Najčešće korišćeni kriterijumi donešeni od strane AHA/NHLBI 2005. (*American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI)), predstavljaju revidirane kriterijume bazirane na kriterijumima predloženim od strane *National Cholesterol*

*Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) 2001. god.* Dijagnoza se postavlja ukoliko su prisutna tri od navedenih kriterijuma: Obim struka (evropski standardi):  $\geq 102$  cm kod muškaraca,  $\geq 88$  cm kod žena; povišene vrednosti triglicerida:  $\geq 1.7$  mmol/ (150 mg/dl); snižene vrednosti HDL holesterola:  $< 1.03$  mmol/l (40 mg/dl) za muškarce,  $< 1.29$  mmol/l za žene (50 mg/dl) ili specifičan tretman poremećaja; krvni pritisak:  $\geq 130$  mmHg sistolni,  $\geq 85$  mmHg dijastolni ili upotreba antihipertenziva; glikemija našte:  $\geq 5.6$  mmol/l (100 mg/dl) ili dijabetes tip 2 (89) (Tabela 1).

Tabela 1. AHA/NHLBI 2005. kriterijumi (revidirani NCEP ATP III 2001.)

<b>Diagnostički kriterijumi</b>	<b>Granične vrednosti</b>
Obim struka	$\geq 102$ cm kod muškaraca, $\geq 88$ cm kod žena
Trigliceridi	$\geq 1.7$ mmol/ (150 mg/dl)
HDL holesterol	$< 1.03$ mmol/l (40 mg/dl) za muškarce, $< 1.29$ mmol/l za žene (50 mg/dl)
Krvni pritisak	$\geq 130$ mmHg sistolni, $\geq 85$ dijastolni ili antihipertenzivna terapija
Glikemija našte	$\geq 5.6$ mmol/l (100 mg/dl) ili dijabetes tip 2

### 2.3. INCIDENCIJA I PREVALENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA

Incidencija MetS-a prati incidenciju gojaznosti i T2DM. Ne postoje tačni podaci na globalnom nivou o broju obolelih, ali s obzirom da je metabolički sindrom tri puta zastupljeniji od dijabetesa, procena je da je prevalencija jedna četvrtina svetske populacije, odnosno da je više od bilion ljudi

obolelo. Gojaznost nije uvek sinonim za MetS. Postoje metabolički zdravi gojazni ljudi koji imaju visok nivo insulinske senzitivnosti i nemaju hipertenziju i hiperlipidemiju (90). Prevalencija MetS-a se razlikuje u odnosu na pol i na uzrast. Pre 50. god. je češći u muškoj populaciji, nakon toga u ženskoj. Prevalencija je veća u starijoj populaciji, ali je veći mortalitet u mlađoj (91).

#### 2.4. ETIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA

U etiološke faktore spadaju gojaznost, manjak fizičke aktivnosti i genetska predispozicija. U osnovi je nakupljanje visceralnog adipoznog tkiva i disfunkcija istog, što dovodi do razvoja insulinske rezistencije. Kada je u pitanju centralna gojaznost, slobodne masne kiseline se otpuštaju iz adipoznog tkiva i nakupljaju u jetri i mišićima, što pospešuje insulinsku rezistenciju (92). Adipociti su metabolički aktivni, otpuštaju na desetine hormona koji utiču na apetit, osećaj sitosti i energiju za metaboličke procese u telu (90). Produkuju hormone leptin i adiponektin, i proinflamatorne citokine koji pospešuju inflamaciju, (IL-6, TNF- $\alpha$ , inhibitor aktivatora plazminogena, rezistin) (92). Adipocitni hormon leptin suprimira apetit, dok adiponektin ima suprotan efekat. Adiponektin pospešuje senzitivnost na insulin i poboljšava preživljavanje i funkciju pankreasnih beta ćelija (90). Uključen je u metabolizam glukoze, jetrenu glukoneogenezu, oksidaciju masnih kiselina i sintezu azot oksida. Sekretija adiponektina je smanjena u MetS-u zbog IR, prisustva oksidativnog stresa, gojaznosti i inflamacije (91). C-reaktivni protein je protein akutne faze koji se povišava u infekciji i u inflamaciji. Postoje snažni dokazi da je povezan sa KVB. U brojnim studijama su visoke vrednosti beležene u MetS-u (93).

Mokraćna kiselina je konačni proizvod metabolizma purina i njene povišene vrednosti mogu uzrokovati giht (94). U multivarijantnoj analizi, *Gisoni P, i sar.* identifikovali su psorijazu kao najvažniji faktor rizika za hiperurikemiju u poređenju sa drugim poznatim faktorima rizika kao što

su gojaznost ili metabolički sindrom (95). Smatra se da povećana produkcija keratinocita stimulira metabolizam purina, što podiže nivo mokraćne kiseline u serumu kod pacijenata sa psorijazom. Povišeni nivoi mokraćne kiseline također su povezani sa komorbiditetima poput metaboličkog sindroma, gojaznosti, kardiovaskularne bolesti i hipertenzije (96). Hiperurikemija kod pacijenata sa PsA utiče na ozbiljnost kliničkih manifestacija i stepen upale (94).

## **2.5. PATOFIZIOLOGIJA METABOLIČKOG SINDROMA**

Patogeneza MetS je kompleksna i uključuje međuigru genetike, faktora okruženja. U osnovi MetS-a je insulinska rezistencija. Definisana je kao neadekvatan biološki odgovor ciljnih tkiva, jetre, mišića i adipoznog tkiva, na stimulaciju insulinom. Insulinska rezistencija ometa transport glukoze u ćelije, što dovodi do kompenzatornog povećanja produkcije insulina u beta ćelijama pankreasa. Metaboličke posledice su hiperglikemija, dislipidemija, hipertenzija, visceralna gojaznost, hiperurikemija, povišeni faktori inflamacije, endotelna disfunkcija i stanje hiperkoaguabilnosti (97). Progresija IR vodi u MetS, nealkoholnu bolest jetre (NAFLD) i tip 2 šećerne bolesti (T2DM). IR u adipoznom tkivu dovodi do slabljenja supresije lipolize, a u prisustvu visokih vrednosti insulina, što dovodi do povećanog otpuštanja slobodnih masnih kiselina u krv, glukoneogeneze u jetri, intolerancije glukoze i pojačanog transporta slobodnih masnih kiselina u mišiće. IR u mišićima dovodi do IR u jetri, otkazivanja beta ćelija pankreasa i nakon par godina i do T2DM (91). Povišene vrednosti endogenog insulina, anaboličkog hormona, koje se javljaju u IR dovode do gojaznosti, koja pak pogoršava insulinsku rezistenciju. „Začarani krug” se nastavlja sve dok su beta ćelije pankreasa u stanju da proizvode insulin, a nakon toga se javlja hiperglikemija i T2DM (97).

HOMA-IR se smatra jednostavnim, jeftinim i pouzdanim pokazateljem insulinske rezistencije (98). HOMA-B indeks je dobar pokazatelj funkcije beta-ćelija pankreasa koji definiše kompenzatorni mehanizam koji održava nivo glukoze u optimalnom opsegu (88,98). HOMA-S je bitan parameter koji definiše stepen insulinske rezistencije u perifernim tkivima. Što je niža vrednost ovog indeksa, stepen insulinske senzitivnosti u perifernim tkivima je niži, a stepen IR viši (88).

## **2.6. METABOLIČKI SINDROM I PSORIJAZA**

Prevalencija MetS-a i njegovih komponenti kod pacijenata sa psorijazom je veća u odnosu na zdravu populaciju (1,85,99). U osnovi patogeneze psorijaze i metaboličkog sindroma je hronična supklinička inflamacija (100). Sistemska inflamacija, „psorijatski marš“, se smatra uzrokom međuigre inflamatornih medijatora, citokina i adipokina, koji vode u insulinsku rezistenciju, aterosklerozu i KVB (101,102). Sistemske efekte inflamatornih medijatora koje otpuštaju psorijatične lezije, tumor nekroza faktor (TNF)- $\alpha$ , interferon (INF- $\gamma$ ), interleukin IL-1, IL-6, IL-17 i IL-22, dovode do insulinske rezistencije, endotelne disfunkcije i kardiovaskularne bolesti (37,103). Brojne studije su utvrdile povezanost MetS-a i psorijaze, nezavisno od težine kliničke slike psorijaze (2,104,105). Utvrđena je i povezanost povećanog indeksa telesne mase (BMI), obima struka i kukova, i koncentracije insulina sa težinom kliničke slike psorijaze. Međutim, brojne studije ukazuju na činjenicu da je psorijaza faktor rizika za kardio-metaboličke bolesti i insulinsku rezistenciju, nezavisno od BMI (101,102). Potencijalni faktori rizika su i pušenje, konzumacija alkohola i fizička neaktivnost (102,106).

## **2.7. UTICAJ SISTEMSKE TERAPIJE PSORIJAZE NA METS I KOMORBIDITETE**

Obzirom da psorijaza sa komorbiditetima deli iste inflamatorne puteve i genetsku predispoziciju, može se pretpostaviti da pojačana aktivnost psorijaze može biti praćena pojačanom aktivnošću komorbiditeta, kao i da je efektivna terapija psorijaze istovremeno i terapija komorbiditeta. Na isti način i adekvatna kontrola i terapija MetS-a može dovesti do poboljšanja kliničke slike psorijaze (107). Koncept psorijaze kao sistemske imunski-posredovane bolesti, ne samo da je promenio shvatanje uzroka i razvoja bolesti, već i klinički pristup pacijentu i terapiju. Razvile su se nove terapije koje ciljano deluju na molekule inflamatornih puteva i stopiraju inflamatornu kaskadu. Biološka terapija je primer terapije koja menja prirodni tok bolesti, umanjuje sistemske inflamacije, sprečava ireverzibilno oštećenje organa i prevenira sistemske komplikacije (108).



## **II CILJEVI I HIPOTEZE**

### **CILJEVI ISTRAŽIVANJA:**

1. Utvrditi prevalenciju metaboličkog sindroma kod bolesnika sa plak psorijazom korišćenjem relevantnih kriterijuma donešenih od strane AHA/NHLBI 2005. i utvrditi da li postoji povezanost između pojave metaboličkog sindroma i njegovih komponenti, i težine bolesti i raširenosti promena evaluiranih na osnovu PASI skora
2. Utvrditi da li je veća prevalencija metaboličkog sindroma i njegovih komponenti kod bolesnika sa zahvaćenošću zglobova, odnosno psorijatskog artritisa (PsA), dijagnostikovanog na osnovu CASPAR kriterijuma, u odnosu na bolesnike bez PsA (grupa sa lakšim i težim oblikom psorijaze)
3. Utvrditi da li su težina kliničke slike kod hronične plak psorijaze i udruženost sa PsA faktori rizika za insulinsku rezistenciju nezavisni od metaboličkog sindroma
4. Utvrditi povezanost metaboličkog sindroma i njegovih komponenti sa nezavisnim varijablama, demografskim karakteristikama ispitanika i kliničkim karakteristikama plak psorijaze, poput dužine trajanja bolesti
5. Selektovanje pacijenata za primenu optimalnog algoritma dijagnostike

**REZULTATI KOJI SE OČEKUJU - HIPOTEZE:**

1. Postoji povezanost između pojave metaboličkog sindroma i njegovih komponenti i težine kliničke slike psorijaze, kao i raširenosti promena, određivanim na osnovu PASI skora
2. Prevalencija metaboličkog sindroma i njegovih komponenti kod bolesnika sa PsA je veća u odnosu na bolesnike sa lakšim i težim oblikom psorijaze kod kojih nije dijagnostikovano PsA
3. Težina kliničke slike hronične plak psorijaze i udruženost sa PsA su faktori rizika za insulinsku rezistenciju nezavisni od metaboličkog sindroma
4. Demografske karakteristike i kliničke karakteristike plak psorijaze, poput dužine trajanja bolesti, imaju uticaja na pojavu metaboličkog sindroma
5. Bolesnicima sa težim oblikom bolesti i PsA je potrebno raditi dodatnu dijagnostiku zasnovanu na optimalnom algoritmu

## III MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

### 1. TIP STUDIJE I MESTO ISTRAŽIVANJA

Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna randomizirana studija po tipu hospitalne studije preseka (engl. *Hospital-based cross sectional study*) na Klinici za dermatovenerologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine, koja raspolaže neophodnom opremom i medicinskom dokumentacijom. Ispitivanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Vojvodine.

### 2. NAČIN IZBORA, VELIČINA I KONSTRUKCIJA UZORKA

U studiju je uključeno 105 ispitanika obolelih od stacionarne plak psorijaze koji od iste boluju duže od šest meseci. Pacijenti su uključivani po redosledu dolaska na pregled. Na osnovu težine ispoljavanja psorijaze na koži i prisustva psorijaznog artritisa bolesnici su svrstani u tri grupe:

- prva grupa sa lakšom kliničkom slikom ( $PASI < 10$ ), u daljem tekstu označena kao grupa laka PsO
- druga grupa sa umerenom i teškom kliničkom slikom ( $PASI \geq 10$ , epizode eritrodermije), u daljem tekstu označena kao grupa teška PsO
- treća grupa sa udruženim psorijaznim artritismom, u daljem tekstu označena kao PsA grupa

### Kriterijumi za uključivanje u studiju

Postavljena dijagnoza plak psorijaze u trajanju od minimum 6 meseci i potpisana pismena saglasnost za uključivanje u studiju, nakon informisanja o ispitivanju.

### **Kriterijumi za isključivanje iz studije**

Bolesnici sa psorijazom koji nisu saglasni da budu uvršteni u studiju i da potpišu formular o informisanom pristanku, potom bolesnici koji imaju sekundarnu hiperlipidemiju (hipotireoidizam, nefrotski sindrom, hroničnu renalnu insuficijenciju, holestatsku bolest jetre); bolesnici na medikamentoznoj terapiji koja može imati upliva na metabolizam ugljenih hidrata i lipida (beta blokatori, tiazidi, kortikosteroidi i antilipemici), a ukoliko jesu na medikamentoznoj terapiji, da ona nije menjana poslednja 3 meseca; oboleli od kutanih limfoma, melanoma ili drugih vrsta maligniteta, osim nemelanomskih karcinoma kože; bolesnici oboleli od zaraznih bolesti, oboleli od sistemskih bolesti vezivnog tkiva; trudnice i dojilje.

### **3. METODE**

Svakom potencijalnom ispitaniku je pružena informacija o planiranom istraživanju, nakon koje mu je ponuđeno da potpiše saglasnost za učešće (Prilog br. 1). Po davanju pismene saglasnosti svim pacijentima je uzeta anamneza, urađen fizikalni pregled, izračunat PASI skor i urađene neophodne laboratorijske i druge analize (RTG kod pacijenata sa bolovima u zglobovima).

#### **a. Prikupljanje podataka i anketiranje**

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije i uz pomoć epidemiološkog upitnika koji obuhvata demografske karakteristike; antropometrijske karakteristike (visina, težina, obim struka); podatke koji se odnose na stil života i navike (pušenje, konzumacija alkohola, fizička aktivnost); podatke o osnovnoj bolesti-psorijazi; potom o udruženim bolestima koje bi išle u prilog postojanja metaboličkog sindroma (dijabetes tip 2, inzult, infarkt miokarda, hipertenzija, hiperlipidemija), malignitetima i drugim komorbiditetima; podaci o sklonosti ka depresivnom raspoloženju ili terapiji depresivnog poremećaja; upotreba medikamenata (antihipertenziva, diuretika,

antilipemika, kortikosteroida, oralnih antidijabetika, lokalne i sistemske terapije za psorijazu i drugih); porodičnu anamnezu na psorijazu i gore navedene bolesti, te ranu pojavu kardiovaskularne bolesti (<55 god. kod oca, <65 god. kod majke) (Prilog br. 2).

#### **b. Antropometrijska merenja, klinička i laboratorijska ispitivanja**

Svakom ispitaniku je rađen **fizikalni pregled**, sa merenjem visine, telesne mase, obima struka i krvnog pritiska. Telesna težina i visina su merene korišćenjem standardne vage i stadiometra. Obim struka je meren u stojećem stavu pacijenta, u nivou gornje ivice karlične kosti. Krvni pritisak je meren sfigmanometrom, a beležena je srednja vrednost sistolnog i dijastolnog pritiska dva uzastopna merenja, nakon prethodnog mirovanja od 20 minuta. Na osnovu dobijenih vrednosti računat je indeks telesne mase - **BMI (Body Mass Index)**=masa (kg)/visina (m<sup>2</sup>), po standardnoj formuli (53). Vrednost BMI $\geq$ 30 je definisana kao gojaznost (52).

**Težina kliničke slike psorijaze** i raširenost promena je evaluirana uz pomoć PASI skora (*Psoriasis Area Severity Index*), standardnog instrumenta koji obuhvata ispoljenost eritema, induracije i deskvamacije psorijatičnih plakova i procenat zahvaćenosti svih delova tela (33). Procena intenziteta je brojčano izražena za četiri regije tela: glavu, trup, ruke i noge. Vrednosti se sabiraju i množe sa koeficijentima datim za svaki deo tela (od 0 do 6, odnosno za zahvaćenost od 0 do 100%). Dobijeni proizvodi za svaki deo tela se sabiraju i dobija se vrednost PASI skora. Opseg u kome se kreće PASI skor je od 0 do 72, s tim da viši skorovi označavaju težu bolest (34). Formular za računanje PASI (Prilog br. 3) (35).

### c. Laboratorijski nalazi

Svi ispitanici su prošli kroz preporučenu pripremu pred testiranje uključujući i osmočasovno gladovanje i mirovanje pola sata pre vađenja krvi.

Svim ispitanicima je rađen oralni test tolerancije glukoze (OGTT-*Oral glucose tolerance test*): laboratorijski je određivana glikemija našte i bazalni insulin - nulti minut testa i nakon peroralnog opterećenja sa 75 g glukoze i 2 sata mirovanja) - 120. minut testa (109).

Za određivanje vrednosti glukoze je korišćena enzimaska GOD-*pap* metoda. Insulin je određivan automatizovanim imunometrijskim sistemom (*ADVIA Centaur system XP*), koji je baziran na direktnom hemiluminiscentnom imunoeseju (CLIA) (88).

Primenom kalkulatora 2 homeostaze (HOMA-2 calculator) računati su sledeći indeksi: indeks insulinske rezistencije (HOMA-IR, *Homeostasis model assessment-insulin resistance*), indeks insulinske senzitivnosti (HOMA-S%) i sekretorni indeks oslobađanja insulina (HOMA-B%) (88). HOMA-2 kalkulator je preuzet sa zvaničnog sajta Oksfordskog centra za dijabetes, endokrinologiju i metabolizam, Univerziteta u Oksfordu (110). Za dijagnozu insulinske rezistencije je korišćena preporučena granična vrednost  $HOMA-IR > 2$  (88, 111).

Kao faktor težine inflamacije je određivan C reaktivni protein-CRP (imunoturbidimetrijskom metodom); Lipidni status za dijagnostiku poremećaja metabolizma lipida (holesterol-enzimskom metodom; trigliceridi-metoda glicerol fosfat oksidaze; HDL–direktnom metodom akceleratorskog selektivnog deterdženta; ostali parametri kalkulativnom metodom po *Friedwaldu*); i određivana je mokraćna kiselina (metoda urat oksidaze).

Sve biohemijske analize su određivane standardnim komercijalnim setovima *Abbott Dg*, na automatskom biohemijskom analizatoru *Architect c8000*.

#### **d. Kriterijumi za dijagnozu PsA**

Određivan je reuma factor - RF (imunoturbidimetrijskom metodom) na osnovu čije nereaktivnosti, a uz postojanje subjektivnih tegoba i prisustva tri od CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) kriterijuma možemo postaviti dijagnozu PsA.

CASPAR kriterijumi: Glavni kriterijum je zapaljenska bolest zglobova (periferni zglobovi, kičmeni stub ili entezitis), sporedni kriterijumi su:

Psorijaza-prisutne promene nose 2 boda; i po jedan bod nose psorijaza u ličnoj anamnezi; psorijaza u porodičnoj anamnezi (prvo i drugo koleno); psorijazna distrofija noktiju (oniholiza, listanje, hiperkeratoza); negativan reumatoidni faktor (ELISA, nefelometrija, sve osim latexa); daktilitis prisutan, ili anamnestički i radiološki nalaz juksta-artikularnog formiranja nove kosti (sem osteofita) (47).

#### **e. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma**

Za dijagnozu metaboličkog sindroma su korišćeni relevantni kriterijumi donešeni od strane AHA/NHLBI 2005. (*American Heart Association (AHA) and the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)*). Predstavljaju revidirane kriterijume bazirane na kriterijumima predloženim od strane *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III)* 2001. god. Dijagnoza se postavlja ukoliko su prisutna tri od navedenih kriterijuma: Obim struka (evropski standardi):  $\geq 102$  cm kod muškaraca,  $\geq 88$  cm kod žena; povišene vrednosti triglicerida:  $\geq 1.7$  mmol/ (150 mg/dl); snižene vrednosti HDL holesterola:  $< 1.03$

mmol/l (40 mg/dl) za muškarce, <1.29 mmol/l za žene (40 mg/dl) ili specifičan tretman poremećaja; krvni pritisak:  $\geq 130$  mmHg sistolni,  $\geq 85$  mmHg dijastolni ili upotreba antihipertenziva; glikemija našte:  $\geq 5.6$  mmol/l (100 mg/dl) ili dijabetes tip 2 (89).

#### 4. STATISTIČKE ANALIZE

Statistička analiza je urađena pomoću *SPSS Statistics IBM 23,0* softvera. Podaci su predstavljeni kao aritmetička sredina, standardna devijacija, najmanja vrednost (Min), najveća vrednost (Max), broj i procenat (%) u zavisnosti od vrste podataka. Procena normalnosti raspodele kontinuiranih varijabli je izvršena pomoću Kolmogorov-Smirnov i Šapiro-Vilk testova.

U zavisnosti od vrste i normalnosti raspodele varijabli vršeno je poređenje razlika između ispitivanih grupa primenom odgovarajućih parametarskih i neparametarskih testova. Za testiranje statističke značajnosti kategorijalnih varijabli upotrebljeni su Hi-kvadrat test nezavisnosti ili *Fisher exact test* tačne verovatnoće.

Za poređenje kontinuiranih varijabli upotrebljeni su Studentov t-test ili Man-Vitnijev test, odnosno jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) ili Kruskal-Wallisov test u zavisnosti od broja međusobno poređenih grupa i distribucije podataka. Za utvrđivanje korelacije je upotrebljavana Spirmanova korelacija. Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistički značajnim su se smatrale vrednosti nivoa značajnosti  $p \leq 0,05$ .

Budući da u istraživanju postoji nesrazmera između broja ispitanika koji nisu bili podvrgnuti sistemskoj terapiji i broja ispitanika na sistemskoj terapiji, postoji rizik da bi nehomogenost varijansi, uz druge potencijalne ugrožavajuće faktore, mogla da ugrozi validnost rezultata. Iz tog razloga će potencijalni nepoželjni efekat izloženosti sistemskoj terapiji biti statistički kontrolisan.



Varijabla “terapija” posmatraće se kao kategorijalna varijabla u čije kategorije su ispitanici “ugnježdjeni” (112). U skladu s tim, podaci će biti obrađeni tehnikama slojevitog (*multilevel modeling*) i mešovito linearnog modelovanja (*mixed linear modeling*), pri čemu će faktor “terapija” biti tretiran kao nasumični (“*random*”) efekat (113). Analize će biti sprovedene u paketima lme4 i nlme u R okruženju (114,115,116), i u modulu za mešovito modelovanje programa JASP (117).

## IV REZULTATI

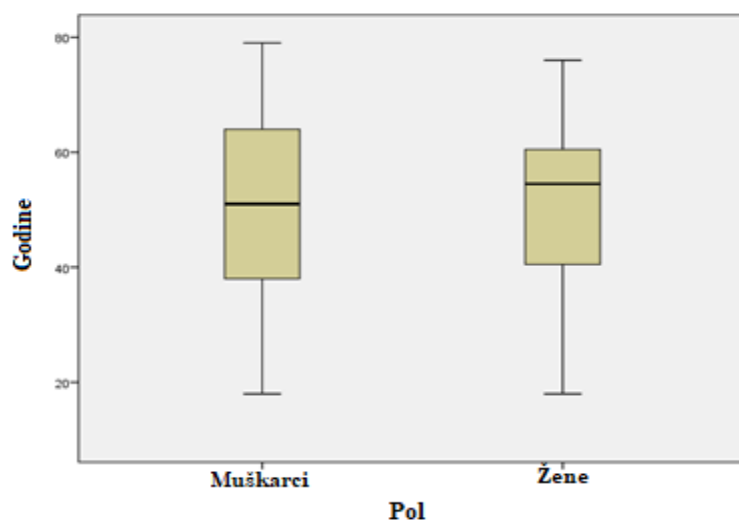
### 1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I HOMOGENOST UZORKA

U istraživanje je uključeno 105 ispitanika prosečne starosti 50 ( $\pm 15,21$ ) godina, od kojih su 57 (54,3%) bili muškarci, a 48 (45,7%) žene (Tabela 1).

Razlika u broju žena i muškaraca uključenih u istraživanje nije statistički značajna (Hi-kvadrat test:  $p=0.77$ ), kao ni razlika u prosečnoj starosti ispitanika između polova (žene  $51\pm 15$  god., muškarci  $49\pm 16$  god.) (T-test:  $t=-0,51$ ,  $p=0.48$ ) (Tabela 1 i Grafikon 1).

Tabela 1. Starost ispitanika i zastupljenost polova

Pol	Broj	%	Kumulativni %	Starost ispitanika (aritm.sr.)	Min	Max	SD
Valid Muškarci	57	54,3	54,3	49	18	79	16
Žene	48	45,7	100,0	51	18	76	15
Ukupno	105	100,0		50	18	79	15.21



Grafikon 1. Starost ispitanika muškog i ženskog pola

Razlika u zastupljenosti muških i ženskih ispitanika među grupama sa različitom težinom kliničke slike psorijaze i grupom sa PsA nije značajna (Hi-kvadrat=0,69, p=0.71) (Tabela 2).

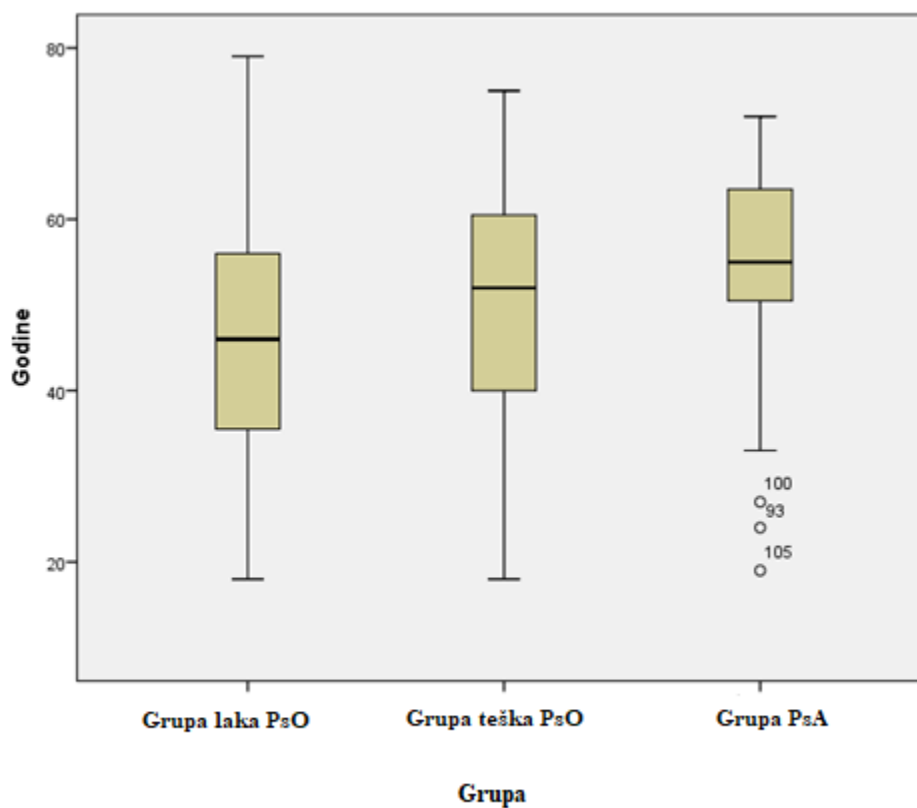
Tabela 2. Polna struktura ispitanika u grupama sa različitom težinom kliničke slike PsO i u grupi sa PsA

	Pol		Ukupno N, %
	Muškarci	Žene	
	N, %	N, %	
Grupa Grupa laka PsO	20 57,1%	15 42,9%	35 100,0%
Grupa teška PsO	20 57,1%	15 42,9%	35 100,0%
Grupa PsA	17 48,6%	18 51,4%	35 100,0%
Ukupno	57 54,3%	48 45,7%	105 100,0%

Prosečna starost u grupi sa lakom PsO je bila  $46 \pm 17$  godina, u grupi sa teškom PsO  $50 \pm 15$  godina i u grupi sa PsA  $54 \pm 13$  godina, i ta razlika nije statistički značajna (T-test: p=0,07) (Tabela 3 i Grafikon 2).

Tabela 3. Starost ispitanika u grupama sa lakom i teškom PsO i u PsA grupi

	Godine				Statistička značajnost p
	Srednja vrednost	Min	Max	Standardna devijacija	
Grupa laka PsO	46	18	79	17	0,07
Grupa teška PsO	50	18	75	15	
Grupa PsA	54	19	72	13	

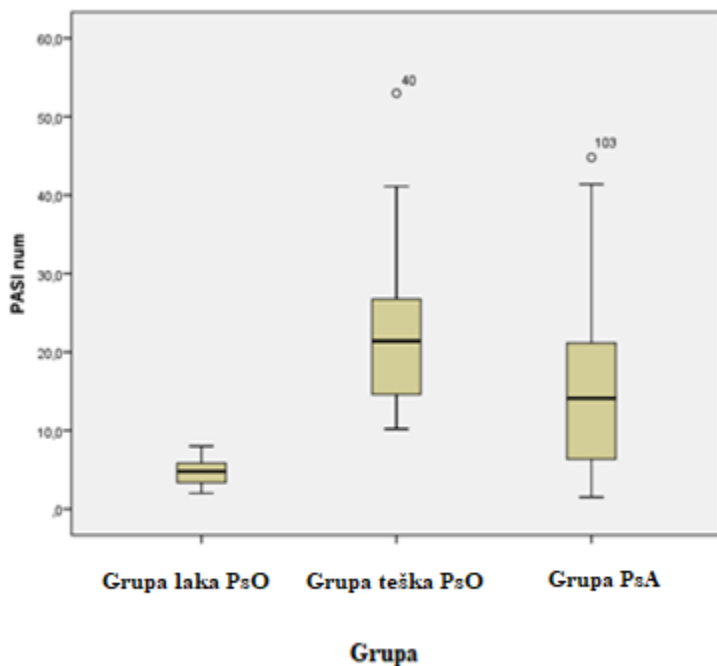


Grafikon 2. Starost ispitanika u grupama sa lakom i teškom PsO, i u PsA grupi

Prosečna vrednost PASI skora u grupi lake PsO je bila  $4,7 \pm 1,7$ , u grupi sa teškom PsO je bila  $21,7 \pm 9,8$  i u grupi sa PsA  $15,8 \pm 11,3$ , i ta razlika je statistički značajna (Kruskal-Volisov test,  $p < 0,01$ ) (Tabela 4 i Grafikon 3).

Tabela 4. Prosečne vrednosti PASI skora u grupama sa lakom i teškom PsO i u PsA grupi

		PASI			
		Aritm. sredina	Min	Max	Standardna devijacija
Grupa	Grupa laka PsO	4,7	2,0	8,0	1,7
	Grupa teška PsO	21,7	10,2	53,0	9,8
	Grupa PsA	15,8	1,5	44,8	11,3



Grafikon 3. Prosečne vrednosti PASI skora u grupama sa lakom i teškom PsO i u PsA grupi

Od 105 ispitanika uključenih u studiju, 70 ispitanika svrstanih u prvu i drugu grupu nije imalo pridružen artritis, dok je 35 ispitanika, u trećoj grupi, imalo pridružen artritis.

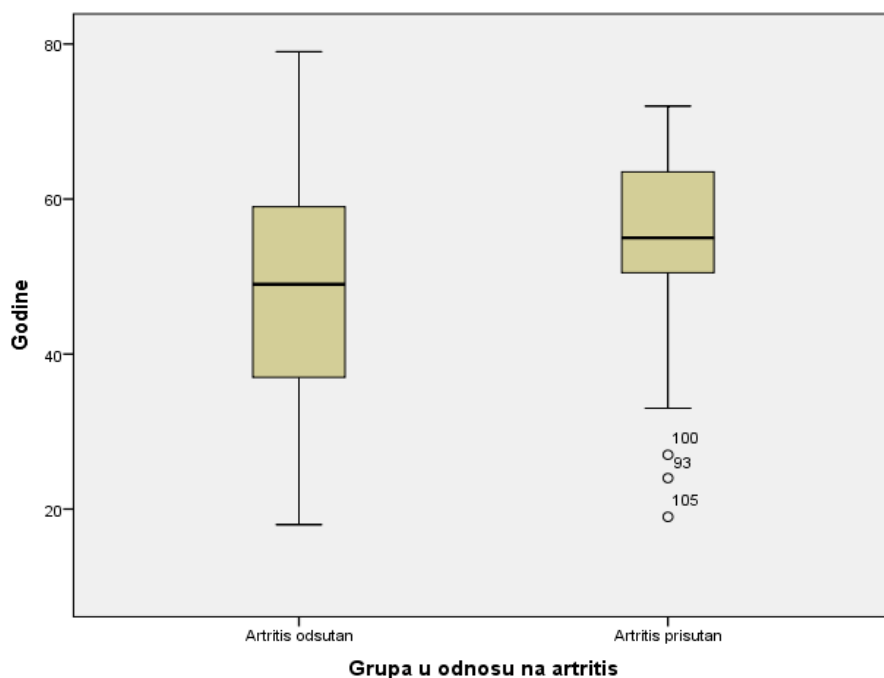
Grupe ispitanika sa artritismom i bez artritisa se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na zastupljenost polova (Hi-kvadrat=0,69, p=0,41), kao ni u odnosu na godine ispitanika (T-test: t=-1,87, p=0,064) (Tabela 5 i 6, Grafikon 4).

Tabela 5. Polna struktura obe grupe ispitanika sa PsO i ispitanika u PsA grupi

		Artritis odsutan N, %	Artritis prisutan N, %	Ukupno N, %
Pol	Muškarci	40 70,2%	17 29,8%	57 100,0%
	Žene	30 62,5%	18 37,5%	48 100,0%
Ukupno		70 66,7%	35 33,3%	105 100,0%

Tabela 6. Starost ispitanika sa PsA i ispitanika sa PsO bez artritisa

		Godine			
		Aritm. sredina	Min	Max	Standardna devijacija
Grupa u odnosu na artritis	Artritis odsutan	48	18	79	16
	Artritis prisutan	54	19	72	13



Grafikon 4. Starost ispitanika u PsA grupi i ispitanika sa PsO bez artritisa

U grupi PsA ( $n=35$ ) ispitanika sa  $PASI \geq 10$  je bilo 57,1%, a ispitanika sa  $PASI < 10$  je bilo 42,9%, i ta razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat= 0,71,  $p=0,4$ ) (Tabela 7).

Tabela 7. Zastupljenost ispitanika sa lakom i teškom PsO u PsA grupi

	PsA grupa	
	N	%
PASI kategorija PASI<10	15	42,9%
PASI>=10	20	57,1%

## 2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE, KOMORBIDITETI, ŽIVOTNE NAVIKE I PORODIČNA ISTORIJA

Tabela 8. Demografske karakteristike ispitanika u celom uzorku i po grupama

		Grupa						Ukupno	
		Grupa laka		Grupa teška		Grupa PsA		Ceo uzorak	
		PsO		PsO		PsA			
		Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Obrazovanje	Osnovna škola	2	5,7%	3	8,6%	3	8,6%	8	7,6%
	Srednja škola	26	74,3%	28	80,0%	23	65,7%	77	73,3%
	Viša škola	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%	1	1,0%
	Visoko obrazovanje	7	20,0%	4	11,4%	8	22,9%	19	18,1%
Zaposlenje	Nezaposlen(a)	2	5,7%	5	14,3%	3	8,6%	10	9,5%
	Zaposlen(a)	20	57,1%	13	37,1%	19	54,3%	52	49,5%
	Student/Učenik	3	8,6%	0	0,0%	0	0,0%	3	2,9%
	Domaćica	2	5,7%	7	20,0%	4	11,4%	13	12,4%
	Penzioner	8	22,9%	10	28,6%	9	25,7%	27	25,7%
Bračni status	Neoženjen/Neudata	10	28,6%	5	14,3%	6	17,1%	21	20,0%
	U braku/Vanbračnoj zajednici	20	57,1%	26	74,3%	22	62,9%	68	64,8%
	Razveden(a)	1	2,9%	3	8,6%	5	14,3%	9	8,6%
	Udovac/Udovica	4	11,4%	1	2,9%	2	5,7%	7	6,7%
Mesto stanovanja	Grad	23	65,7%	17	48,6%	21	60,0%	61	58,1%
	Selo	12	34,3%	18	51,4%	14	40,0%	44	41,9%



Tabela 9. Komorbiditeti i štetne navike u celom uzorku ispitanika

		Broj	%
Inzult	Ne	104	99,0%
	Da	1	1,0%
IM	Ne	104	99,0%
	Da	1	1,0%
Pušenje	Nepušač	41	39,0%
	Bivši pušač	21	20,0%
	Aktivni pušač do 5 cigareta dnevno	7	6,7%
	Aktivni pušač od 5 do 20 cigareta dnevno	29	27,6%
	Aktivni pušač preko 20 cigareta dnevno	7	6,7%
Alkohol	Ne konzumira alkohol	63	60,0%
	Ponekad konzumira alkohol	26	24,8%
	Umereno konzumira alkohol	13	12,4%
	Prekomerno konzumira alkohol	3	2,9%
Depresija	Ne	72	68,6%
	Sklonost depr. rasp.	32	30,5%
	Dijagnoza depresije	1	1,0%
Vežbanje	Ne	76	73,8%
	Neredovno	21	20,4%
	Redovno	6	5,8%

Tabela 10. Komorbiditeti i štetne navike u odnosu na grupu ispitanika

		Grupa					
		Grupa laka		Grupa teška		Grupa PsA	
		PsO		PsO			
		N	%	N	%	N	%
Inzult	Ne	34	97,1%	35	100,0%	35	100,0%
	Da	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%
IM	Ne	35	100,0%	35	100,0%	34	97,1%
	Da	0	0,0%	0	0,0%	1	2,9%
Pušenje	Nepušač	13	37,1%	13	37,1%	15	42,9%
	Bivši pušač	5	14,3%	6	17,1%	10	28,6%
	Aktivni pušač do 5 cigareta dn.	4	11,4%	2	5,7%	1	2,9%
	Aktivni pušač 5-20 cig. dn.	10	28,6%	11	31,4%	8	22,9%
	Aktivni pušač preko 20 cigareta dn.	3	8,6%	3	8,6%	1	2,9%
Alkohol	Ne konzumira alkohol	20	57,1%	21	60,0%	22	62,9%
	Ponekad konzumira alkohol	6	17,1%	10	28,6%	10	28,6%
	Umereno konzumira alkohol	9	25,7%	4	11,4%	3	8,6%
	Prekomerno konzumira alkohol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Depresija	Ne	30	85,7%	20	57,1%	22	62,9%
	Sklonost depresivnom raspoloženju	5	14,3%	15	42,9%	13	37,1%
	Dijagnoza depresije	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Vežbanje	Ne	21	61,8%	28	80,0%	27	79,4%
	Neredovno	10	29,4%	4	11,4%	7	20,6%
	Redovno	3	8,8%	3	8,6%	0	0,0%

Tabela 11. Porodična istorija u celom uzorku i po grupama ispitanika

	Grupa						Ukupno	
	Grupa laka		Grupa teška					
	PsO		PsO		Grupa PsA		Ceo uzorak	
	N	%	N	%	N	%	N	%
PA Ne	28	80,0%	23	65,7%	22	62,9%	73	69,5%
psorijaza Da	7	20,0%	12	34,3%	13	37,1%	32	30,5%
PA Ne	25	71,4%	25	73,5%	20	57,1%	70	67,3%
dijabetes Da	10	28,6%	9	26,5%	15	42,9%	34	32,7%
PA KVB Ne	22	62,9%	16	47,1%	14	40,0%	52	50,0%
Ishemijska bolest srca	10	28,6%	16	47,1%	12	34,3%	38	36,5%
Cerebrovask.ish. (CVI)	3	8,6%	2	5,9%	9	25,7%	14	13,5%
Periferna art. bol. (PAB)	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
PA Ne	18	51,4%	22	64,7%	26	74,3%	66	63,5%
malignitetiDa	17	48,6%	12	35,3%	9	25,7%	38	36,5%

Tabela 12. Starost ispitanika u vreme kada je bolest počela i dužina trajanja bolesti

	Aritm. sredina	Min	Maksimum	Standardna devijacija
Starost ispitanika na početku bolesti	34	2	78	19
Trajanje bolesti	16,2	0,6	52,0	15,0

Rani početak PsO, do četrdesete godine, je imalo 72 (68,5%) ispitanika, dok je kasni početak PsO, preko 40. godine, imalo 33 (31,4%) ispitanika.

Posmatrajući ceo uzorak, 22 ispitanika (21,1%) je bilo staro između 15-20 godina (77,2% muškaraca i 22,7% žena), a 8 ispitanika (7,7%) je bilo starosti između 55-60 godina (75% žena i

25% muškaraca) u vreme pojave psorijaze, što je ukupno 28,8% ispitanika od celog uzorka koji su oboleli od psorijaze u karakterističnom opsegu godina koji se uklapa u bimodalni. Od 72 ispitanika sa ranim početkom PsO, njih 30 (41,6%) je imalo pozitivnu PA na PsO, dok je od 33 ispitanika sa kasnim početkom PsO dva ispitanika (6,0%) imalo pozitivnu PA na psorijazu. Od 30 ispitanika sa ranim početkom PsO i pozitivnom PA na psorijazu, 56,6% su bile žene, a 43,3% muškarci. Od dva ispitanika sa kasnim početkom PsO i pozitivnom PA na psorijazu zastupljenost polova je bila podjednaka.

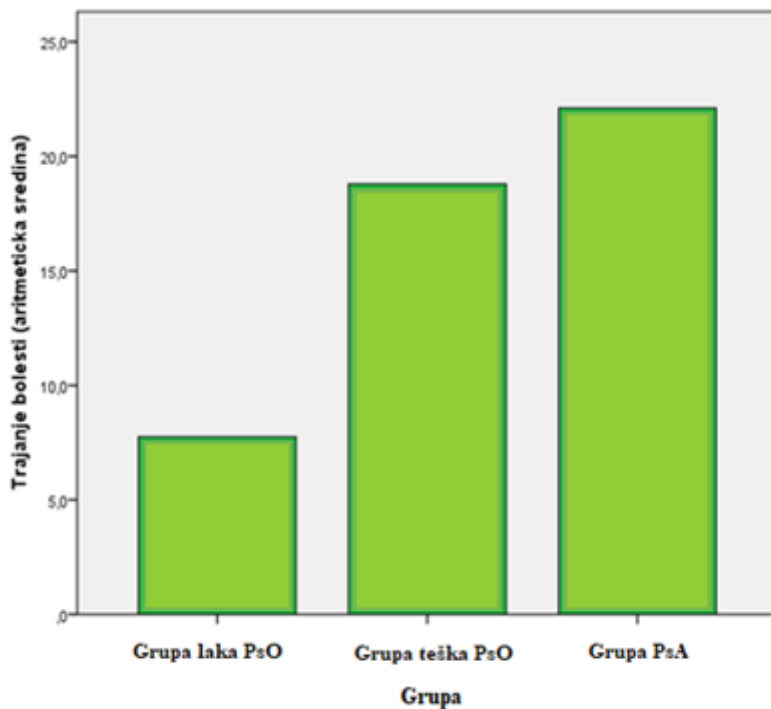
Prosek trajanja psorijaze u grupi sa lakom PsO je bio  $7,7 \pm 8,2$  godine, u grupi sa teškom PsO  $18,8 \pm 14$  godina, a u PsA grupi  $22,1 \pm 17,2$  godine (Tabela 13).

Prosečna starost ispitanika u vreme pojave kožnih promena u grupi sa lakom PsO je iznosila  $38 \pm 20$  godina, u grupi sa teškom PsO  $32 \pm 18$  godina i u PsA grupi  $32 \pm 19$  godina (Tabela 13).

Tabela 13. Starost ispitanika u vreme kada je bolest počela i dužina trajanja bolesti po grupama

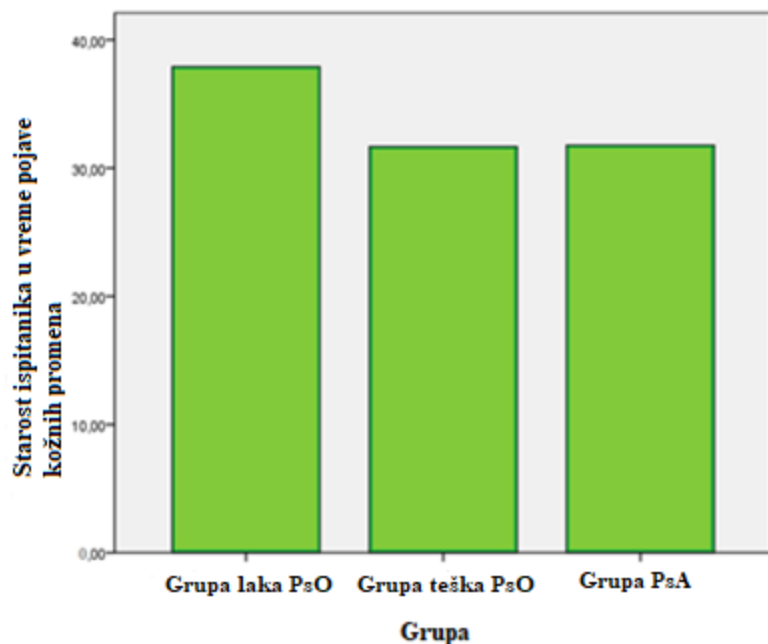
	Grupa											
	Grupa laka PsO				Grupa teška PsO				Grupa PsA			
	Aritm. sred.	Min	Max	St. dev.	Aritm. sred.	Min	Max	St. dev.	Aritm. sred.	Min	Max	St. dev.
Trajanje bolesti	7,7	0,8	30,0	8,2	18,8	1,0	50,0	14,6	22,1	0,6	52,0	17,2
Starost na početku bolesti	38	7	78	20	32	2	71	18	32	4	66	19

Poredeći sve tri grupe, razlika u trajanju psorijaze je statistički značajna (Kruskal-Volis test,  $p < 0,01$ ), kao i poredeći prve dve, grupu sa lakom PsO i sa teškom PsO (Man Vitni test,  $Z = -3,42$ ,  $p < 0,01$ ) (Grafikon 5).



Grafikon 5. Dužina trajanja psorijaze po grupama

Razlika u prosečnoj starosti ispitanika poredeći sve tri grupe nije statistički značajna (Kruskal-Volis test,  $p = 0,28$ ), a ni kad se uporede prve dve, grupa sa lakom PsO i sa teškom PsO (Man-Vitni test,  $p = 0,18$ ) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Prosečna starost ispitanika u vreme pojave kožnih promena

Tabela 14. Metode lečenja u celom uzorku i po grupama ispitanika

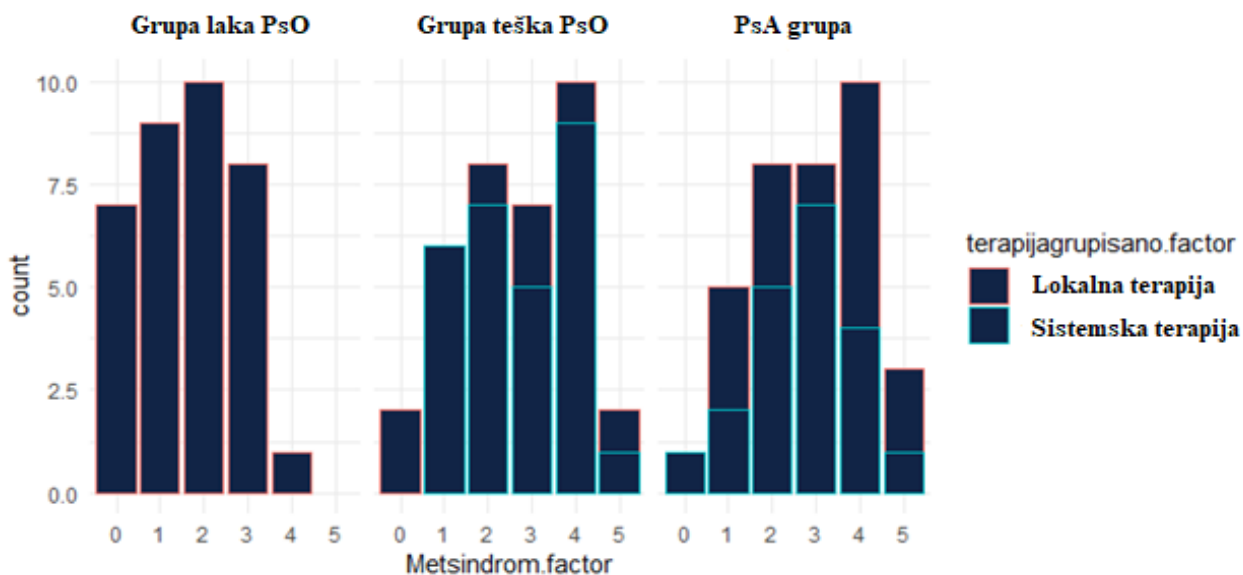
	Grupa						Ukupno	
	Grupa laka PsO		Grupa teška PsO		Grupa PsA		Ceo uzorak	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Terapija Lokalna	35	100,0%	7	20,0%	15	42,9%	57	54,3%
Oralna retinoidi	0	0,0%	11	31,4%	3	8,6%	14	13,3%
Oralna metotrexat	0	0,0%	5	14,3%	5	14,3%	10	9,5%
Oralna ciklosporin	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
PUVA terapija	0	0,0%	8	22,9%	3	8,6%	11	10,5%
Biološka terapija	0	0,0%	4	11,4%	9	25,7%	13	12,4%

Od ukupnog broja ispitanika, njih 54,3% je bilo na lokalnoj terapiji, dok je njih 45,7% primalo sistemska terapiju (Tabela 15).

Tabela 15. Metode lečenja u odnosu na to da li je terapija bila lokalna ili sistemska

	Broj	%	Kumulativni %
Terapija Lokalna	57	54,3	54,3
Sistemska	48	45,7	100,0
Ukupno	105	100,0	

Kad se primeni hijerarhijsko linearno modelovanje (multilevel modelovanje), i kada se varijable težina kliničke slike i terapija tretiraju kao “ugnježdene”, ispostavlja se da nema značajnog uticaja terapije na metabolički sindrom (Grafikon 7).



Grafikon 7. Uticaj terapije na MetS

### 3. PREVALENCIJA I POVEZANOST METS-A, PLAK PSORIJAZE I PSA

Od svih ispitanika uključenih u studiju, 49 ispitanika (46,7%) je imalo metabolički sindrom, dok 56 (53,3%) nije imalo metabolički sindrom (Tabela 16).

Tabela 16. Zastupljenost metaboličkog sindroma u celom uzorku ispitanika

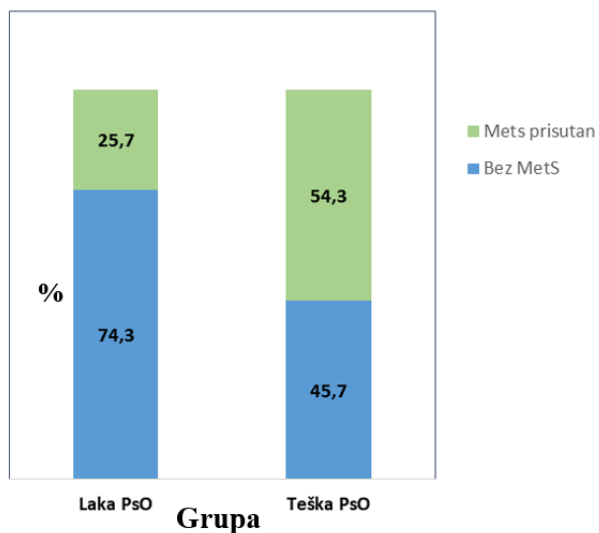
	Ukupan uzorak		
	N	%	Kumulativni %
Valid Bez metaboličkog sindroma	56	53,3	53,3
Metabolički sindrom prisutan	49	46,7	100,0
Ukupno	105	100,0	

MetS je u grupi sa teškom PsO bio prisutan u 54,3% ispitanika, a u grupi sa lakom PsO u 25,7% ispitanika. Razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat=5,92,  $p < 0,05$ ) (Tabela 17 i Grafikon 8).

Tabela 17. Prisustvo MetS-a u grupi sa lakom PsO i grupi sa teškom PsO

	Metabolički sindrom		Ukupno N, %
	Bez metaboličkog sindroma N, %	Metabolički sindrom prisutan N, %	
Grupa Grupa laka PsO	26 74,3%	9 25,7%	35 100,0%
Grupa teška PsO	16 45,7%	19 54,3%	35 100,0%
Ukupno	42 60,0%	28 40,0%	70 100,0%



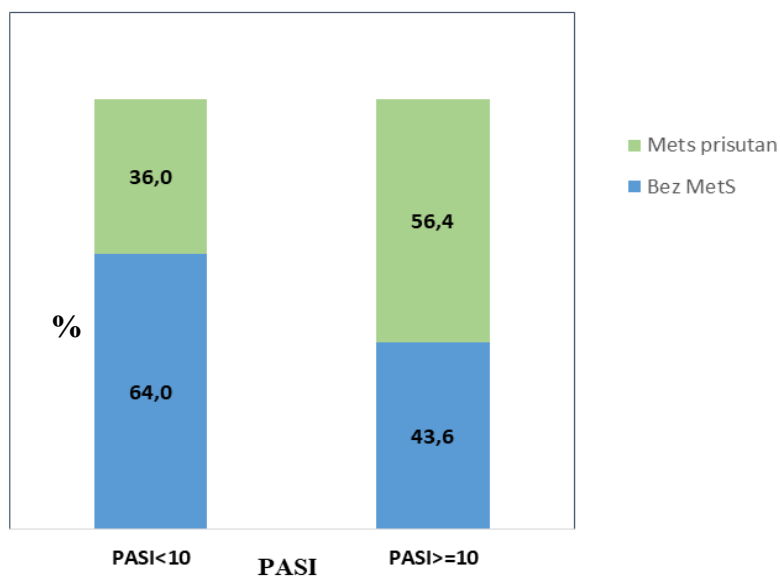


Grafikon 8. Prisustvo MetS-a u grupama ispitanika sa lakom i teškom PsO bez PsA

U celom uzorku ispitanika, uključujući i grupu sa PsA, PASI skor <10 je imalo 50 ispitanika, dok je 55 ispitanika imalo PASI skor  $\geq 10$ . Među ispitanicima sa teškom psorijazom, definisanom PASI skorom  $\geq 10$  njih 56,4% (31/55) je imalo MetS, dok je u grupi sa lakom psorijazom, definisanom PASI skorom <10 njih 36% (18/50) imalo MetS. Razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat=4,36,  $p=0,037$ ) (Tabela 18, Grafikon 9).

Tabela 18. Prisustvo MetS-a kod ispitanika sa PASI<10 i kod ispitanika sa PASI $\geq 10$  na celom uzorku

		Metabolički sindrom		Ukupno
		Bez metaboličkog sindroma N, %	Metabolički sindrom prisutan N, %	
PASI kategorija	PASI<10	32 64,0%	18 36,0%	50 100,0%
	PASI $\geq 10$	24 43,6%	31 56,4%	55 100,0%
Ukupno		56 53,3%	49 46,7%	105 100,0%



Grafikon 9. Prisustvo MetS-a kod ispitanika sa PASI < 10 i kod ispitanika sa PASI ≥ 10 na celom uzorku

Tabela 19. Komponente metaboličkog sindroma u celom uzorku

		N	%
Obim struka	Obim struka nije povišen	45	42,9%
	Obim struka povišen	60	57,1%
Trigliceridi	Trigliceridi nisu povišeni	65	61,9%
	Trigliceridi povišeni	40	38,1%
HDL	Referentne vrednosti HDL-a	61	58,1%
	Snižene vrednosti HDL	44	41,9%
Hipertenzija	Bez hipertenzije	41	39,0%
	Hipertenzija prisutna	64	61,0%
Hiperglikemija	Bez hiperglikemije	74	70,5%
	Hiperglikemija prisutna	31	29,5%

Povećan obim struka najzastupljeniji je bio u grupi sa PsA, kod 74,3% ispitanika, dok je u grupi teške PsO povećan obim struka imalo 60% ispitanika, a u grupi sa lakom PsO povećan obim struka je imalo 37,1% ispitanika. Razlika je bila statistički značajna (Hi-kvadrat=10,03,  $p < 0,01$ ).

Povišene vrednosti triglicerida su bile podjednako zastupljene u grupi sa teškom PsO i u PsA grupi (40%), dok je 34,3% ispitanika imalo povišene trigliceride u grupi sa lakom PsO. Razlika nije statistički značajna ( $p=0,85$ ).

Hipertenzija je bila najzastupljenija u grupi sa teškom PsO (71,4%), potom u grupi sa PsA (65,7%), i najmanje zastupljena u grupi sa lakom PsO (45,7%). Razlika nije statistički značajna ( $p=0,07$ ).

Hiperglikemija je najzastupljenija bila u grupi sa PsA (40%), potom u grupi sa teškom PsO (34,3%), a najmanje je bila zastupljena u grupi sa lakom PsO (14,3%). Razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat=6,13,  $p<0,05$ ). Snižene vrednosti HDL-a su bile najzastupljenije u grupi sa teškom PsO (57,1%), potom u grupi sa PsA (45,7%), a najmanje zastupljene u grupi sa lakom PsO (22,9%). Razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat=8,76,  $p<0,05$ ) (Tabela 20).

Tabela 20. Komponente MetS-a u grupama sa lakom i teškom PsO i u grupi sa PsA

		Grupa					
		Grupa laka PsO		Grupa teška PsO		Grupa PsA	
		N	%	N	%	N	%
Obim struka	Obim struka nije povišen	22	62,9%	14	40,0%	9	25,7%
	Obim struka povišen	13	37,1%	21	60,0%	26	74,3%
Trigliceridi	Trigliceridi nisu povišeni	23	65,7%	21	60,0%	21	60,0%
	Trigliceridi povišeni	12	34,3%	14	40,0%	14	40,0%
Hipertenzija	Bez hipertenzije	19	54,3%	10	28,6%	12	34,3%
	Hipertenzija prisutna	16	45,7%	25	71,4%	23	65,7%
Hiperglikemija	Bez hiperglikemije	30	85,7%	23	65,7%	21	60,0%
	Hiperglikemija prisutna	5	14,3%	12	34,3%	14	40,0%
HDL	Referentne vrednosti HDL-a	27	77,1%	15	42,9%	19	54,3%
	Snižene vrednosti HDL-a	8	22,9%	20	57,1%	16	45,7%

Među ispitanicima sa teškom PsO obim struka je bio statistički značajno viši,  $100 \pm 13$  cm, u odnosu na ispitanike sa lakom PsO,  $93 \text{ cm} \pm 14$  cm (Man-Vitni test,  $p=0,04$ ).

Vrednosti HDL-a su bile statistički značajno niže u grupi sa teškom PsO ( $1,16 \pm 0,33$  mmol/l), u odnosu na grupu sa lakom PsO ( $1,32 \pm 0,37$  mmol/l) (Man-Vitni test,  $p=0,03$ ). Vrednosti ostalih komponenti metaboličkog sindroma, kada se posmatraju izolovano, se nisu statistički značajno razlikovale u odnosu na težinu bolesti (Man-Vitni test) (Tabela 21).

Tabela 21. Komponente metaboličkog sindroma u grupama sa lakom i teškom PsO

	Grupa laka PsO					Grupa teška PsO					p
	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	
Obim struka (cm)	93	58	125	14	94	100	75	130	13	100	0,04
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	126	90	150	13	120	132	90	180	15	135	0,65
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	82	60	95	7	80	84	60	100	8	80	0,2
ŠUK 0' (mmol/l)	5,0	3,4	7,1	0,7	4,9	5,3	3,2	8,1	1,1	5,1	0,4
HDL (mmol/l)	1,32	0,65	2,56	0,37	1,33	1,16	0,70	2,57	0,33	1,09	0,03
TG (mmol/l)	1,51	0,38	4,26	0,87	1,36	1,56	0,63	3,77	0,70	1,42	0,43

A.S.-aritmetička sredina; Min-minimum; Max-maksimum; S.D.-standardna devijacija; p-statistička značajnost

Obim struka je na celom uzorku statistički značajno korelirao sa PASI skorom ( $p=0,046$ , koef. korelacije 0,195), dok ostale vrednosti parametara metaboličkog sindroma nisu statistički značajno korelirale sa vrednostima PASI skora (Spirmanova korelacija) (Tabela 22).

Tabela 22. Korelacija komponenti MetS-a sa vrednostima PASI skora na celom uzorku (n=105)

		PASI
Obim struka (cm)	Koeficijent korelacije P	0,195* 0,046
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	Koeficijent korelacije P	0,131 0,184
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	Koeficijent korelacije P	0,149 0,130
HDL (mmol/l)	Koeficijent korelacije P	-0,156 0,112
TG (mmol/l)	Koeficijent korelacije P	-0,016 0,869
ŠUK 0' (mmol/l)	Koeficijent korelacije P	0,019 0,846

Među ispitanicima sa MetS-om, razlika u vrednosti komponenti MetS-a između grupa sa lakom i teškom PsO nije statistički značajna (Man-Vitni test) (Tabela 23).

Tabela 23. Razlike u vrednostima komponenti MetS-a u odnosu na težinu bolesti kod ispitanika sa MetS-om (prve dve grupe)

	Grupa laka PsO					Grupa teška PsO					p
	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	
Obim struka (cm)	105	97	118	7	104	108	85	130	12	110	0,37
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	136	120	150	12	140	139	120	180	13	140	0,93
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	89	80	95	4	90	87	80	100	7	90	0,44
ŠUK 0' (mmol/l)	5,7	4,9	7,1	0,7	5,5	5,9	3,9	8,1	1,1	5,9	0,6
HDL (mmol/l)	1,23	,92	1,57	0,23	1,22	1,14	0,70	2,57	0,41	1,03	0,12
TG (mmol/l)	1,99	1,32	4,26	0,98	1,72	1,75	0,70	2,96	0,63	1,81	0,9

A.S.-aritmetička sredina; Min-minimum; Max-maksimum; S.D.-standardna devijacija; p-statistička značajnost

Među ispitanicima iz celog uzorka sa MetS-om, korelacija između pojedinačnih komponenti MetS-a i PASI skora nije statistički značajna (Spirmanova korelacija) (Tabela 24).

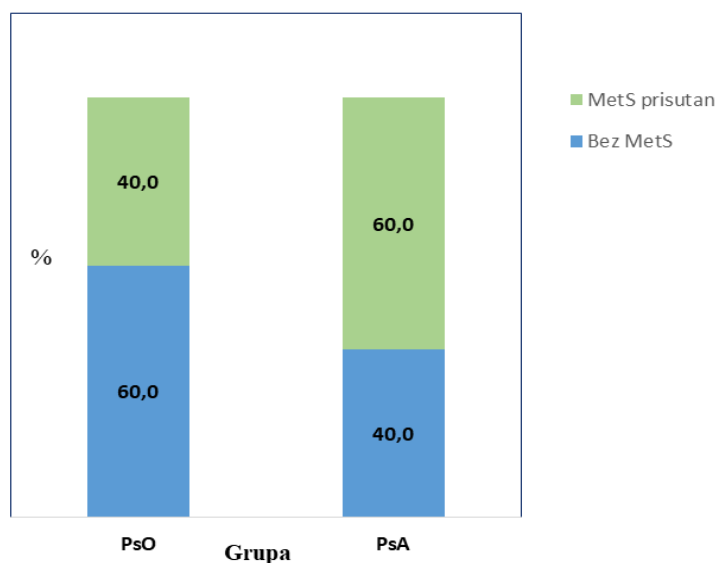
Tabela 24. Korelacija vrednosti komponenti MetS-a i PASI skora kod ispitanika sa MetS-om (n=49)

		PASI
Obim struka (cm)	Koeficijent korelacije	0,105
	P	0,472
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	Koeficijent korelacije	-0,021
	P	0,886
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)	Koeficijent korelacije	0,049
	P	0,738
TG (mmol/l)	Koeficijent korelacije	-0,238
	P	0,099
HDL (mmol/l)	Koeficijent korelacije	-0,104
	P	0,475
ŠUK 0' (mmol/l)	Koeficijent korelacije	-0,055
	P	0,709

Među ispitanicima sa PsA, MetS je imalo 60% (21/35) ispitanika, u odnosu na 40% (28/70) ispitanika sa MetS-om u obe grupe sa psorijazom, i ta razlika je granično statistički značajna (Hi-kvadrat=3,75, p=0,05) (Tabela 25 i Grafikon 10).

Tabela 25. Prisustvo MetS-a u PsA grupi i u grupama sa PsO bez artritisa

Grupa		Metabolički sindrom		Ukupno N, %
		Bez metaboličkog sindroma N, %	Metabolički sindrom prisutan N, %	
Artritis odsutan		42	28	70
		60,0%	40,0%	100,0%
Artritis prisutan		14	21	35
		40,0%	60,0%	100,0%
Ukupno		56	49	105
		53,3%	46,7%	100,0%



Grafikon 10. Prisustvo artritisa u PsA grupi i grupama sa PsO bez artritisa

MetS je imalo 40% (28/70) ispitanika bez PsA, 57,1% (12/21) ispitanika sa ranim PsA i 64,3% (9/14) ispitanika sa kasnim PsA (sa RTG promenama). Razlika u zastupljenosti MetS-a nije statistički značajna (Tabela 26).

Tabela 26. Metabolički sindrom u odnosu na prisustvo i progresiju artritisa

		Metabolički sindrom		Ukupno N, %
		Bez metaboličkog sindroma N, %	Metabolički sindrom prisutan N, %	
PsA	Bez	42 60,0%	28 40,0%	70 100,0%
	Rani	9 42,9%	12 57,1%	21 100,0%
	Kasni, radiografske promene	5 35,7%	9 64,3%	14 100,0%
Ukupno		56 53,3%	49 46,7%	105 100,0%



Od 49 ispitanika sa potvrđenim MetS-om 38,6% je lečeno lokalnom terapijom, a 56,3% sistemskom terapijom, za razliku od 61,4% ispitanika lečenih lokalnom terapijom i 43,8% lečenih sistemskom terapijom u grupi bez MetS-a. Ova razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=3,26, p=0,07) (Tabela 27).

Tabela 27. Terapija koju su sprovodili ispitanici sa i bez MetS-a

		Metabolički sindrom		Ukupno N, %
		Bez metaboličkog sindroma N, %	Metabolički sindrom prisutan N, %	
Terapija grupisano	lokalna	35 61,4%	22 38,6%	57 100,0%
	sistemska	21 43,8%	27 56,3%	48 100,0%
Ukupno		56 53,3%	49 46,7%	105 100,0%

#### 4. PREVALENCIJA IR I HOMA INDEKSI U CELOM UZORKU I UZORKU ISPITANIKA SA METS-OM

U ukupnom uzorku, insulinsku rezistenciju je imalo 33% ispitanika (Tabela 28).

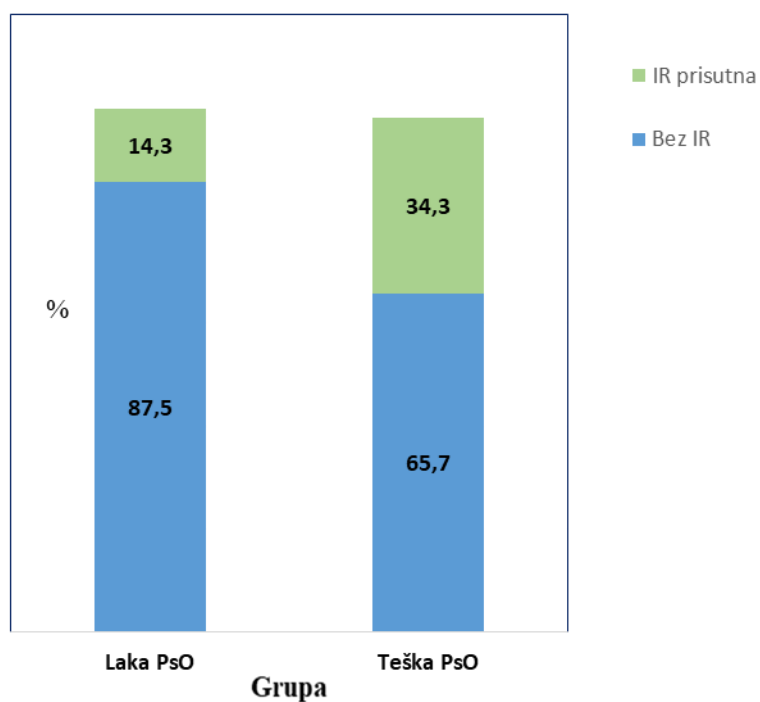
Tabela 28. Učestalost IR u celom uzorku ispitanika

		Broj	Procenat	Kumulativni %
Valid	Bez insulinske rezistencije	70	66,7	66,7
	Insulinska rezistencija	35	33,3	100,0
	Ukupno	105	100,0	

Poređenjem između grupa ispitanika sa lakom PsO i teškom PsO, IR je imalo 34,3% ispitanika sa teškom PsO i 14,3% ispitanika sa lakom PsO, i ta razlika je granično statistički značajna (Hi-kvadrat=3,81, p=0,05) (Tabela 29 i Grafikon 11).

Tabela 29. Prisustvo IR u grupi sa lakom i teškom psorijazom

	Insulinska rezistencija		Ukupno N, %
	Bez insulinske rezistencije N, %	Insulinska rezistencija N, %	
Grupa Grupa laka PsO	30 85,7%	5 14,3%	35 100,0%
Grupa teška PsO	23 65,7%	12 34,3%	35 100,0%
Ukupno	53 75,7%	17 24,3%	70 100,0%



Grafikon 11. Prisustvo IR u grupi sa lakom i teškom psorijazom

U celokupnom uzorku ispitanika, pozitivna korelacija između PASI i HOMA-IR, i PASI i HOMA-B, kao i negativna korelacija između PASI i HOMA-S je statistički značajna (Spirmanova korelacija) (Tabela 30).

Tabela 30. Korelacija PASI skora sa HOMA indeksima na celom uzorku od 105 ispitanika

		PASI
HOMA_IR	Koeficijent korelacije	0,280**
	P	0,004
HOMA_S	Koeficijent korelacije	-0,304**
%	P	0,002
HOMA_B	Koeficijent korelacije	0,344**
%	P	0,000

Od 49 ispitanika sa MetS-om, njih 46,9% (23) je bilo bez insulinske rezistencije, a njih 53,1% (26) je imalo insulinsku rezistenciju. Ova razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=0,18, p=0,67) (Tabela 31).

Tabela 31. Prisustvo IR u ispitanika sa MetS-om u celokupnom uzorku

	Učestalost	%	Kumulativni %
Bez insulinske rezistencije	23	46,9	46,9
Insulinska rezistencija	26	53,1	100,0
Ukupno	49	100,0	

U ispitanika sa MetS-om, pozitivna korelacija između PASI i HOMA-IR, i PASI i HOMA-B, kao i negativna korelacija između PASI i HOMA-S je statistički značajna (Spirmanova korelacija) (Tabela 32).

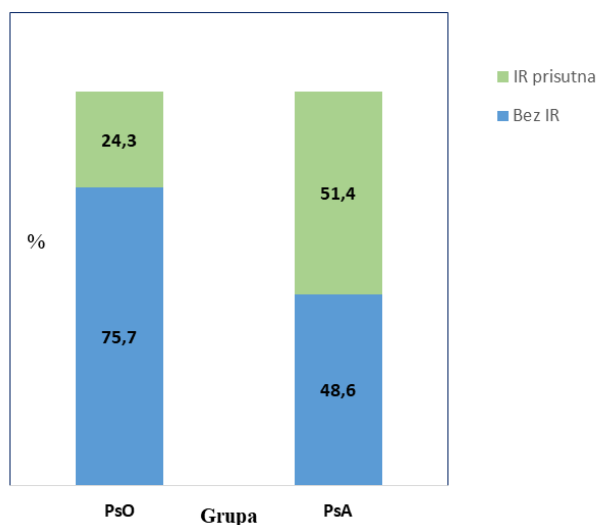
Tabela 32. Korelacija PASI skora sa HOMA indeksima na uzorku ispitanika sa MetS-om (n=49)

		PASI
HOMA_IR	Koeficijent korelacije	0,315*
	P	0,028
HOMA_S%	Koeficijent korelacije	-0,317*
	P	0,027
HOMA_B%	Koeficijent korelacije	0,370**
	P	0,009

U grupi sa PsA, IR je imalo 51,4% ispitanika, dok je u grupi bez PsA taj procenat znatno manji i iznosi 24,3%, i ta razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat=7,74,  $p<0,01$ ) (Tabela 33 i Grafikon 12).

Tabela 33. Prisustvo IR u ispitanika sa PsO (n=70) i ispitanika sa PsA (n=35)

		Insulinska rezistencija		Ukupno N, %
		Bez insulinske rezistencije N, %	Insulinska rezistencija N, %	
Grupa	Artritis odsutan	53 75,7%	17 24,3%	70 100,0%
	Artritis prisutan	17 48,6%	18 51,4%	35 100,0%
Ukupno		70 66,7%	35 33,3%	105 100,0%



Grafikon 12. Prisustvo IR u ispitanika sa PsO (n=70) i ispitanika sa PsA (n=35)

Ispitanici bez IR su u 66,0% koristili lokalnu terapiju i u 34,0% sistemske terapiju, za razliku od 44,4% ispitanika sa IR koji su lečeni lokalnom i 55,6% sistemskom terapijom. Ova razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=1,49, p=0,22) (Tabela 34).

Tabela 34. Učestalost lečenja lokalnom ili sistemskom terapijom u ispitanika sa i bez IR

	Terapija		Ukupno N, %
	Lokalna N, %	Sistemska N, %	
Insulinska rezistencija	31 66,0%	16 34,0%	47 100,0%
Bez insulinske rezistencije	4 44,4%	5 55,6%	9 100,0%
Ukupno	35 62,5%	21 37,5%	56 100,0%

## 5. TEŽINA KLINIČKE SLIKE HRONIČNE PLAK PSORIJAZE I UDRUŽENOST SA PSA KAO FAKTORI RIZIKA ZA IR NEZAVISNI OD METS-A

U cilju provjere povezanosti težine kliničke slike hronične plak psorijaze i udruženosti sa PsA i IR, nezavisno od prisustva metaboličkog sindroma, isključeni su ispitanici sa metaboličkim sindromom (Hi-kvadrat test).

Preostalih ispitanika bez MetS-a u grupi sa lakom PsO je bilo 26 (46,4%), u grupi sa teškom PsO 16 (28,6%), i u PsA grupi 14 (25,0%) (Tabela 35).

Tabela 35. Ispitanici bez MetS-a po grupama

	N	%
Grupa laka PsO	26	46,4
Grupa teška PsO	16	28,6
Grupa PsA	14	25,0
Total	56	100,0

U preostalih ispitanika koji nisu imali MetS, u grupi sa lakom PsO 11,5% ispitanika je imalo IR, za razliku od grupe sa teškom PsO, gde je IR imalo 6,3% ispitanika, i ova razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=5,34, p=1,0) (Tabela 36).

Tabela 36. Prisustvo IR u ispitanika bez MetS-a u grupi sa lakom i teškom PsO

	Insulinska rezistencija		Ukupno N, %
	Bez insulinske rezistencije	Insulinska rezistencija	
	N, %	N, %	
Grupa Grupa laka PsO	23 88,5%	3 11,5%	26 100,0%
Grupa teška PsO	15 93,8%	1 6,3%	16 100,0%
Ukupno	38 90,5%	4 9,5%	42 100,0%

U ispitanika iz celokupnog uzorka koji nemaju MetS (n=56), pozitivna korelacija PASI skora i HOMA-B je statistički značajna, dok HOMA-IR i HOMA-S nisu u značajnoj korelaciji sa PASI skorom (Tabela 37).

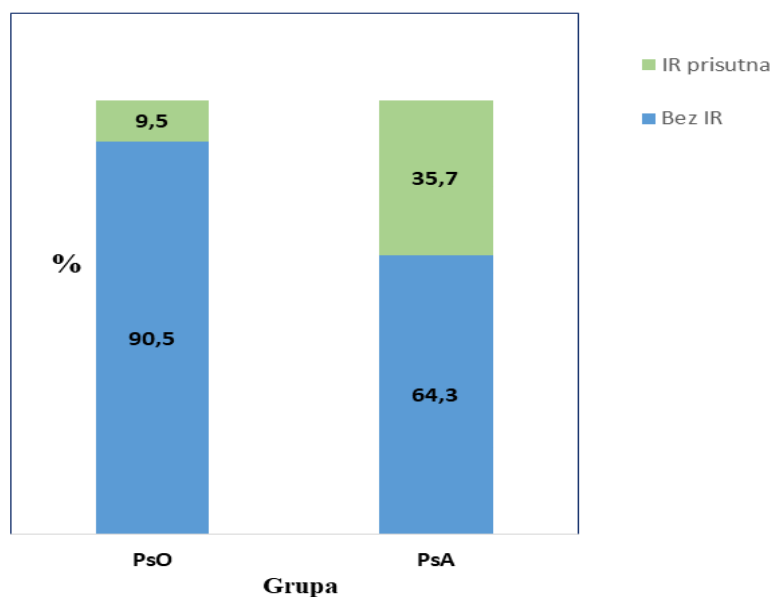
Tabela 37. Korelacija PASI i HOMA indeksa u ispitanika bez MetS-a (n=56)

			PASI
HOMA_IR	Koeficijent korelacije		0,185
	P		0,173
HOMA_S%	Koeficijent korelacije		-0,212
	P		0,117
HOMA_B%	Koeficijent korelacije		0,355**
	P		0,007

U uzorku ispitanika bez MetS-a, u 35,7% ispitanika sa PsA je ustanovljeno postojanje IR, dok u grupama bez PsA svega 9,5% ispitanika ima IR, i ta razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat= 5,34,  $p < 0,05$ ) (Tabela 38, grafikon 13).

Tabela 38. Prisustvo IR u ispitanika sa PsA i bez PsA u uzorku ispitanika bez MetS-a

	Insulinska rezistencija		Ukupno N, %
	Bez insulinske rezistencije N, %	Insulinska rezistencija N, %	
Grupa Artritis odsutan	38	4	42
	90,5%	9,5%	100,0%
Artritis prisutan	9	5	14
	64,3%	35,7%	100,0%
Ukupno	47	9	56
	83,9%	16,1%	100,0%



Grafikon 13. Prisustvo IR u ispitanika sa PsA i bez PsA u uzorku ispitanika bez MetS-a



Na uzorku ispitanika sve tri grupe koji nisu imali metabolički sindrom, nije potvrđena statistički značajna razlika vrednosti HOMA-S% indeksa ( $z=-1,28$ ,  $p=0,2$ ), i HOMA-B% indeksa ( $z=-0,18$ ,  $p=0,85$ ) između ispitanika sa PsA i ispitanika bez PsA (Man-Vitni test) (Tabela 39).

Tabela 39. HOMA-S% i HOMA-B% u grupi PsA i grupama bez PsA

	Grupa									
	Artritis odsutan					Artritis prisutan				
	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana
HOMA_S%	56,6	13,4	190,1	37,1	54,4	43,0	15,5	89,1	20,8	43,4
HOMA_B%	136,1	42,8	284,9	62,6	115,4	138,2	75,2	318,2	62,9	111,0

## 6. POVEZANOST METS-A SA SOCIO-DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA I DRUGIM NEZAVISNIM VARIJABLAMA

U cilju sprovođenja statističkih analiza, da bi se utvrdila eventualna povezanost između pojave metaboličkog sindroma i demografskih karakteristika ispitanika, izvršena su određena pregrupisavanja kako bi se zadovoljio minimalan broj ispitanika u svakoj grupi/podgrupi, te su ispitanici varijable „obrazovanje“ višeg stepena obrazovanja grupisani zajedno sa ispitanicima visokog obrazovanja, a ispitanici koji su završili osnovnu i srednju školu u jednu grupu. Prilikom ispitivanja varijable „zaposlenje“, studenti i učenici, kao i domaćice su svrstani u grupu nezaposleni, a kod varijable „bračni status“, razvedeni ispitanici i udovci/udovice su svrstani u grupu bez partnera.

MetS je prisutan u 47,4% muškaraca i 45,8% žena i ta razlika nije statistički značajna (Hikvadrat=0,025, p=0,87) (Tabela 40).

Tabela 40. Prisustvo metaboličkog sindroma kod muškaraca i žena

	Metabolički sindrom		Ukupno N, %
	Bez metaboličkog sindroma N, %	Metabolički sindrom prisutan N, %	
Pol Muškarci	30 52,6%	27 47,4%	57 100,0%
Žene	26 54,2%	22 45,8%	48 100,0%
Ukupno	56 53,3%	49 46,7%	105 100,0%

Ispitanici sa MetS-om su bili prosečne starosti  $57 \pm 9$  godina, dok su ispitanici bez MetS-a bili prosečno stari  $44 \pm 17$  godina, i ta razlika je bila statistički značajna (T-test:  $t = -4,63$ ,  $p < 0,01$ ) (Tabela 41).

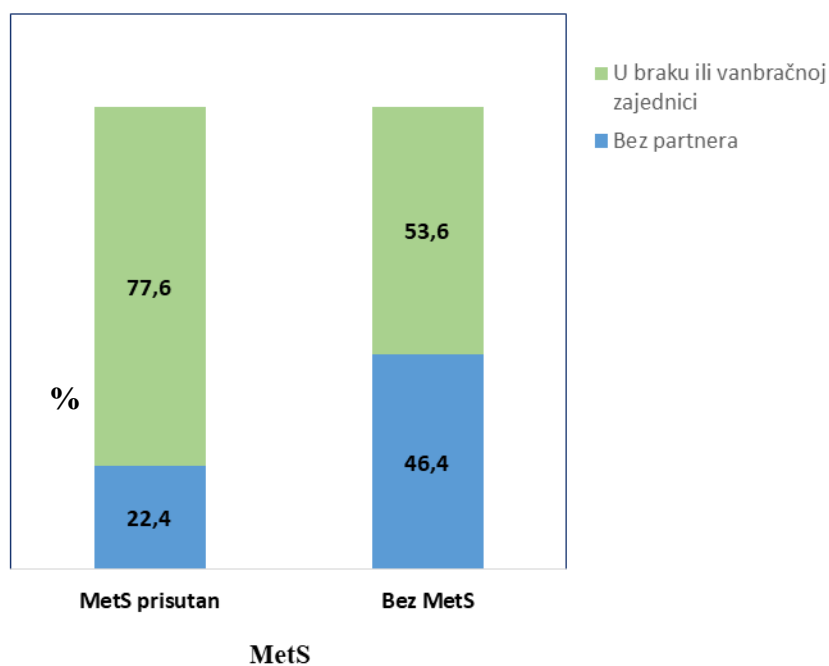
Tabela 41. Starost ispitanika u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma

	Metabolički sindrom							
	Bez metaboličkog sindroma				Metabolički sindrom prisutan			
	Aritm. Sredina	Min	Max	Standardna devijacija	Aritm. sredina	Min	Max	Standardna devijacija
Godine	44	18	79	17	57	34	73	9

MetS je imalo 77,6% ispitanika u braku/vanbračnoj zajednici, i 22,4% ispitanika bez partnera, i ta razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat=5,68,  $p<0,05$ ) (Tabela 42 i Grafikon 14).

Tabela 42. MetS u ispitanika u braku/vanbračnoj zajednici i ispitanika bez partnera

		Bračni status		Ukupno N, %
		Bez partnera N, %	U braku ili vanbračnoj zajednici N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	26 46,4%	30 53,6%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	11 22,4%	38 77,6%	49 100,0%
Ukupno		37 35,2%	68 64,8%	105 100,0%



Grafikon 14. MetS u ispitanika u braku/vanbračnoj zajednici i ispitanika bez partnera

Razlike u stepenu obrazovanja ispitanika sa i bez MetS-a nisu bile statistički značajne (Hi-kvadrat=0,69, p=0,46) (Tabela 43).

Tabela 43. Obrazovni status ispitanika sa i bez MetS-a

		Obrazovanje		Ukupno N, %
		Osnovna i srednja škola N, %	Visoko i više obrazovanje N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	47 83,9%	9 16,1%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	38 77,6%	11 22,4%	49 100,0%
Ukupno		85 81,0%	20 19,0%	105 100,0%

Razlika u zaposlenju ispitanika sa i bez MetS-a nije bila statistički značajna (Hi-kvadrat=1,56, p=0,45) (Tabela 44).

Tabela 44. Prisustvo MetS-a kod zaposlenih, nezaposlenih i kod penzionera

		Zaposlenje			Ukupno N, %
		Nezaposleni N, %	Zaposleni N, %	Penzioneri N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	16 28,6%	28 50,0%	12 21,4%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	10 20,4%	24 49,0%	15 30,6%	49 100,0%
Ukupno		26 24,8%	52 49,5%	27 25,7%	105 100,0%

Razlika u mestu stanovanja u ispitanika sa i bez MetS-a nije bila statistički značajna (Hi-kvadrat=0,03, p=1,0) (Tabela 45).

Tabela 45. Mesto stanovanja ispitanika sa i bez MetS-a

		Mesto stanovanja		Ukupno N, %
		Grad N, %	Selo N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	33 58,9%	23 41,1%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	28 57,1%	21 42,9%	49 100,0%
		61 58,1%	44 41,9%	105 100,0%

Što se tiče analize povezanosti komorbiditeta i štetnih navika sa prisustvom metaboličkog sindroma, varijable „infarkt miokarda“ i „CV inzult“ nisu analizirane zbog malog broja ispitanika u podgrupama. Varijable „Alkohol“, „Pušenje“, „Depresija“ i „Bavljenje sportom“ su pregrupisane na sledeći način da bi statistička analiza bila validna: svi pušači su grupisani u kategoriju „Pušači“ bez obzira na broj cigareta koji dnevno konzumiraju; ispitanici koji konzumiraju alkohol umereno i prekomerno su sjedinjeni u jednu grupu; ispitanici koji imaju dijagnozu depresije su pripojeni grupi „sklonost depresivnom raspoloženju“, dok su ispitanici koji se ne bave sportom svrstani u jednu grupu, a ispitanici koji vežbaju u drugu grupu bez obzira na učestalost bavljenja sportom.

MetS je bio prisutan kod 40,8% nepušača, kod 24,5% bivših pušača i kod 34,7% aktivnih pušača, i ta razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=1,87, p=0,39) (Tabela 46).

Tabela 46. Pušenje u uzorku ispitanika sa i bez MetS-a

		Pušenje			Ukupno N, %
		Nepušači N, %	Bivši pušači N, %	Pušači N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	21 37,5%	9 16,1%	26 46,4%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	20 40,8%	12 24,5%	17 34,7%	49 100,0%
Ukupno		41 39,0%	21 20,0%	43 41,0%	105 100,0%

MetS je bio prisutan kod 57,1% ispitanika koji ne konzumiraju alkohol, kod 24,5% ispitanika koji ponekad konzumiraju alkohol i kod 18,4% ispitanika koji umereno i prekomerno konzumiraju alkohol. Među ispitanicima sa i bez MetS-a razlika u učestalosti konzumiranja alkohola nije bila statistički značajna (Hi-kvadrat=0,72, p=0,69) (Tabela 47).

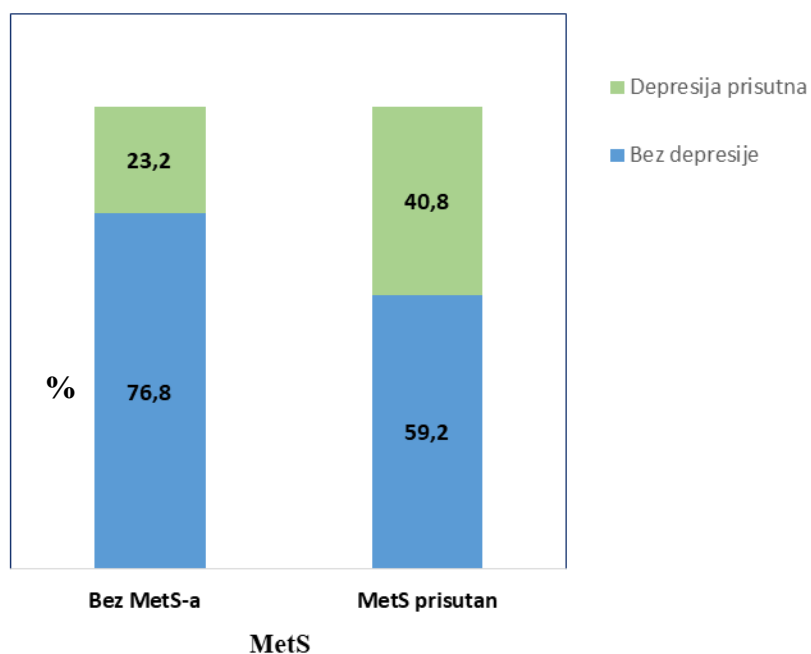
Tabela 47. Konzumacija alkohola u ispitanika sa i bez MetS-a

		Alkohol			Ukupno N, %
		Ne konzumira alkohol N, %	Ponekad konzumira alkohol N, %	Umereno i prekom. konzumira alkohol N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	35 62,5%	14 25,0%	7 12,5%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	28 57,1%	12 24,5%	9 18,4%	49 100,0%
Ukupno		63 60,0%	26 24,8%	16 15,2%	105 100,0%

Sklonost depresivnom raspoloženju postojala je u 40,8% ispitanika sa MetS-om, u odnosu na 23% ispitanika bez MetS-a, i ta razlika je granično statistički značajna (Hi-kvadrat=3,76, p=0,05) (Tabela 48 i Grafikon 15).

Tabela 48. Sklonost depresivnom raspoloženju u ispitanika sa i bez MetS-a

		Depresivno raspoloženje		Ukupno N, %
		Ne N, %	Sklonost depresivnom raspoloženju N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	43 76,8%	13 23,2%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	29 59,2%	20 40,8%	49 100,0%
Ukupno		72 68,6%	33 31,4%	105 100,0%

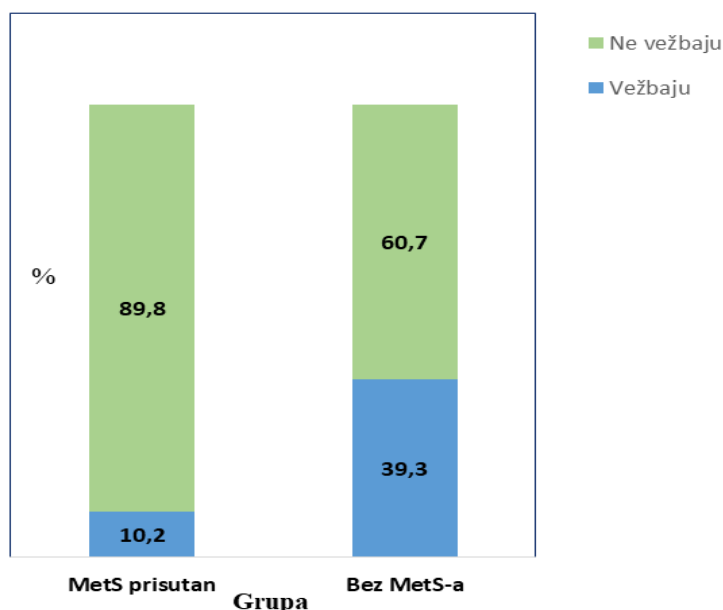


Grafikon 15. Sklonost depresivnom raspoloženju u ispitanika sa i bez MetS-a

Od ispitanika bez MetS-a, njih 39,3% je prijavilo da vežba, dok je taj procenat u grupi sa MetS-om znatno manji i iznosi 10,2%, i ta razlika je statistički značajna (Hi-kvadrat=11,57,  $p < 0,05$ ) (Tabela 49 i Grafikon 16).

Tabela 49. Fizička aktivnost u ispitanika sa i bez MetS-a

		Vežbanje		Ukupno N, %
		Ne bave se sportom N, %	Vežbaju neredovno ili redovno N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	34 60,7%	22 39,3%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	44 89,8%	5 10,2%	49 100,0%
Ukupno		78 74,3%	27 25,7%	105 100,0%



Grafikon 16. Fizička aktivnost u ispitanika sa i bez MetS-a



U ispitanika sa MetS-om, pozitivnu porodičnu istoriju psorijaze ima 34,7%, dok 26,8% ispitanika bez MetS-a ima porodičnu istoriju psorijaze, i ta razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=0,77,  $p=0,38$ ) (Tabela 50).

Tabela 50. Povezanost porodične anamneze psorijaze i metaboličkog sindroma

		PA psorijaza		Ukupno N, %
		Ne N, %	Da N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	41 73,2%	15 26,8%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	32 65,3%	17 34,7%	49 100,0%
Ukupno		73 69,5%	32 30,5%	105 100,0%

Pozitivnu porodičnu istoriju na dijabetes ima 30,4% ispitanika bez MetS-a i 34,7% ispitanika sa MetS-om, i ta razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=0,22,  $p=0,68$ ) (Tabela 51).

Tabela 51. Povezanost porodične anamneze dijabetesa i metaboličkog sindroma

		PA dijabetes		Ukupno N, %
		Ne N, %	Da N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	39 69,6%	17 30,4%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	32 65,3%	17 34,7%	49 100,0%
Ukupno		71 67,6%	34 32,4%	105 100,0%

Zastupljenost pozitivne porodične istorije koronarne ishemijske bolesti srca kod ispitanika bez MetS-a je 39,3%, dok je kod ispitanika sa MetS-om 32,7%. Zastupljenost CVI kod ispitanika bez

MetS-a je 14,3%, dok je kod ispitanika sa MetS-om 12,2% i ta razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=0,79, p=0,67) (Tabela 52).

Tabela 52. Povezanost porodične anamneze kardiovaskularnih bolesti i metaboličkog sindroma

		PA KVB			Ukupno N, %
		Ne N, %	Koronarna ishemijska bolest srca N, %	Cerebrovaskularna ishemija (CVD) N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	26 46,4%	22 39,3%	8 14,3%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	27 55,1%	16 32,7%	6 12,2%	49 100,0%
Ukupno		53 50,5%	38 36,2%	14 13,3%	105 100,0%

Zastupljenost pozitivne porodične anamneze na malignitete kod ispitanika bez MetS-a je 39,3%, dok je kod ispitanika sa MetS-om 32,7%, i ta razlika nije statistički značajna (Hi-kvadrat=0,49, p=0,54) (Tabela 53).

Tabela 53. Povezanost porodične anamneze maligniteta i metaboličkog sindroma

		PA maligniteti		Ukupno N, %
		Ne N, %	Da N, %	
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	34 60,7%	22 39,3%	56 100,0%
	Metabolički sindrom prisutan	33 67,3%	16 32,7%	49 100,0%
Ukupno		67 63,8%	38 36,2%	105 100,0%

U ispitanika bez MetS-a prosečna dužina trajanja psorijaze (do momenta uključenja u studiju) je bila  $15,2 \pm 14,7$  godina, a u ispitanika sa MetS-om  $17,3 \pm 15,6$  godina, i ta razlika nije statistički značajna ( $z = -0,36$ ,  $p = 0,72$ ) (Tabela 54).

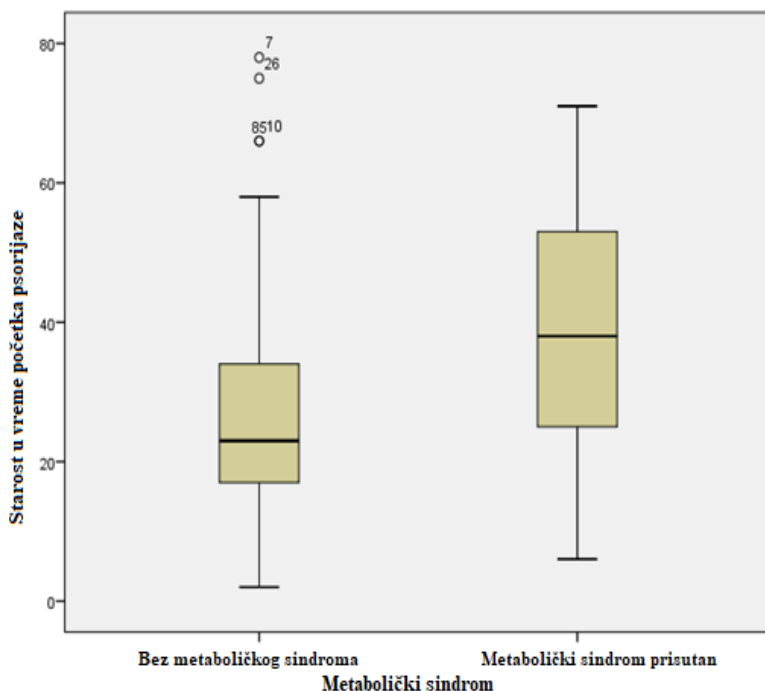
Tabela 54. Metabolički sindrom u odnosu na dužinu trajanja bolesti

		Trajanje bolesti			
		Aritm. sredina	Min	Max	Standardna devijacija
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	15,2	1,0	50,0	14,7
	Metabolički sindrom prisutan	17,3	0,6	52,0	15,6

Ispitanici koji su imali metabolički sindrom su bili prosečno stari  $39 \pm 18$  godina, za razliku od ispitanika bez MetS-a koji su bili prosečno stari  $29 \pm 18$  godina. Razlika je statistički značajna (Man-Vitni test,  $z = -3,13$ ,  $p < 0,05$ ) (Tabela 55 i Grafikon 17).

Tabela 55. Starost ispitanika sa i bez MetS-a u vreme početka psorijaze

		Starost u vreme početka psorijaze			
		Aritm. sredina	Min	Maksimum	Standardna devijacija
Metabolički sindrom	Bez metaboličkog sindroma	29	2	78	18
	Metabolički sindrom prisutan	39	6	71	18



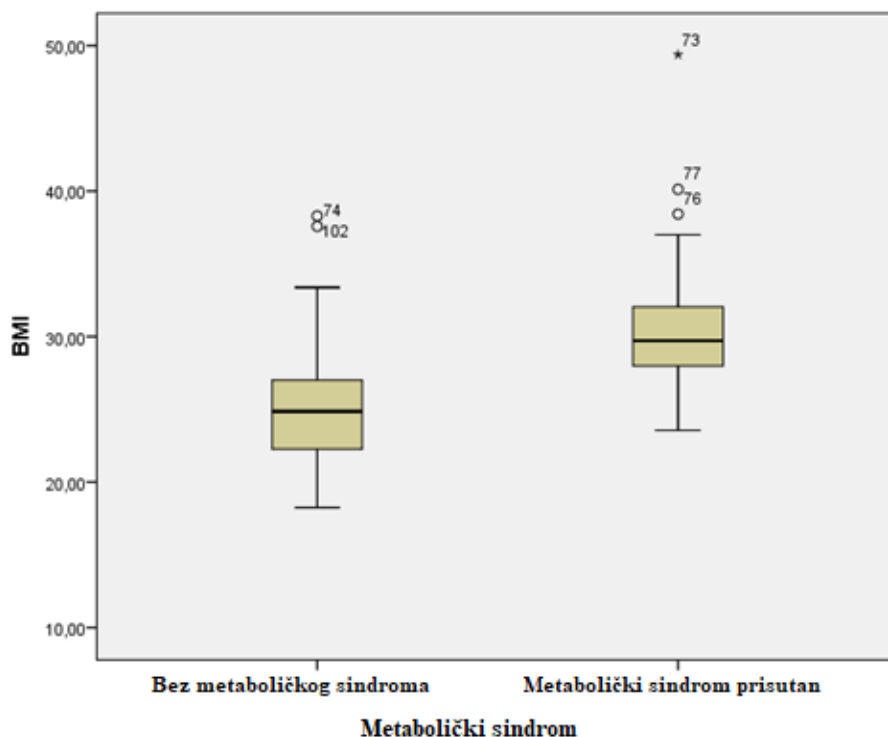
Grafikon 17. Starost ispitanika sa i bez MetS-a u vreme početka psorijaze

## 7. BMI, POVEZANOST SA METS-OM, TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA

Ispitanici sa MetS-om su imali prosečan BMI  $30,60 \pm 4,54$ , dok je prosečan BMI u ispitanika bez MetS-a bio  $25,07 \pm 4,11$ , i ta razlika je bila statistički značajna (T test:  $t=-6,5$ ,  $p<0,05$ ) (Tabela 56 i Grafikon 18).

Tabela 56. Vrednosti BMI kod ispitanika sa i bez MetS-a

	Metabolički sindrom							
	Bez metaboličkog sindroma				Metabolički sindrom prisutan			
	Aritm. Sredina	Min	Max	Standardna devijacija	Aritm. sredina	Min	Max	Standardna devijacija
BMI	25,07	18,25	38,29	4,11	30,60	23,56	49,38	4,54



Grafikon 18. Vrednosti BMI kod ispitanika sa i bez MetS-a

Ispitanici iz celokupnog uzorka sa teškom PsO i  $\text{PASI} \geq 10$  su imali prosečan BMI  $28,79 \pm 4,80$ , za razliku od ispitanika sa lakšom kliničkom slikom i  $\text{PASI} < 10$ , čiji je prosečan BMI bio  $26,40 \pm 5,20$ , i ta razlika je statistički značajna (T test:  $t = -2,46$ ,  $p < 0,05$ ) (Tabela 57).

Tabela 57. BMI u odnosu na vrednost PASI skora na celom ispitivanom uzorku

			Aritm. sredina	Min	Max	Standardna devijacija
PASI kategorija	PASI < 10	BMI	26,40	18,25	49,38	5,20
	PASI $\geq$ 10	BMI	28,79	20,96	40,12	4,80

Postoji statistički značajna pozitivna korelacija BMI i PASI skora na celom uzorku (Tabela 58).

Tabela 58. Korelacija BMI i PASI za ceo uzorak (n=105)

		PASI
BMI	Koeficijent korelacije	0,208*
	P	0,033

U grupama ispitanika sa PsO, bez artritisa, prosečan BMI u grupi sa lakom PsO je bio  $25,12 \pm 3,88$ , dok je prosečan BMI u grupi sa teškom PsO bio  $28,60 \pm 4,40$ , i ta razlika je statistički značajna (T-test:  $t=-3,5$ ,  $p<0,05$ ) (Tabela 59).

Tabela 59. BMI u odnosu na težinu kliničke slike psorijaze u grupama sa PsO bez PsA

			Aritm. sredina	Min	Max	Standardna devijacija
Grupa	Grupa laka PsO	BMI	25,12	18,25	33,37	3,88
	Grupa teška PsO	BMI	28,60	22,06	37,00	4,40

U grupi ispitanika bez PsA iz celog uzorka (n=70) prosečan BMI je bio  $30,16 \pm 3,62$ , dok je u grupi sa PsA (n=35) prosečan BMI bio  $31,19 \pm 5,57$ , i ta razlika je statistički značajna (T-test:  $p=0,025$ ,  $t=-2,27$ ) (Tabela 60).

Tabela 60. Vrednosti BMI ispitanika sa ili bez artritisa iz celokupnog uzorka

	Artritis									
	Artritis odsutan					Artritis prisutan				
	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana
BMI	30,16	23,56	37,00	3,62	29,61	31,19	25,13	49,38	5,57	29,73

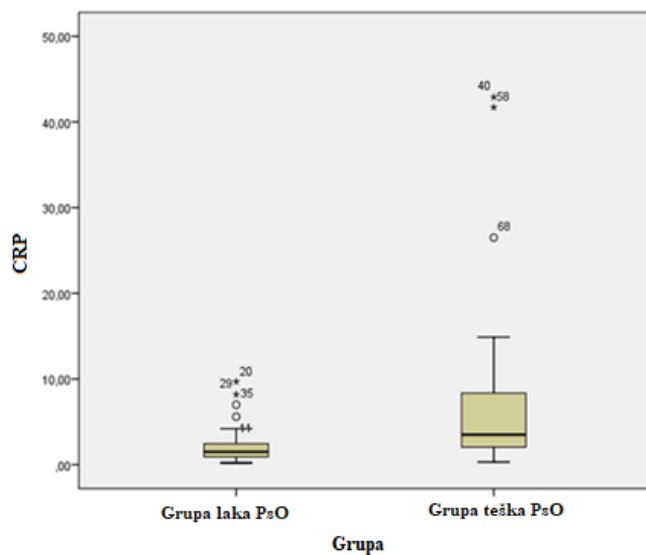
## 8. CRP I ACIDUM URICUM, POVEZANOST SA TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA

Prosečna vrednost CRP u grupi sa lakom PsO je bila  $2,29 \pm 2,23$  mg/l, dok je u grupi sa teškom PsO bila  $7,36 \pm 10,14$  mg/l, i ta razlika je statistički značajna, odnosno grupa sa teškom PsO je imala statistički značajno veće vrednosti CRP-a (Man-Vitni test:  $z = -3,33$ ,  $p < 0,01$ ) (Tabela 61 i Grafikon 19).

Prosečna vrednost mokraćne kiseline u grupi sa lakom PsO je bila  $335 \pm 91$   $\mu\text{mol/l}$ , dok je u grupi sa teškom PsO bila  $354 \pm 103$   $\mu\text{mol/l}$ , i ta razlika nije statistički značajna (T test:  $t = -0,85$ ,  $p = 0,7$ ) (Tabela 61).

Tabela 61. Vrednosti CRP-a i acidum uricum-a u grupama sa lakom i teškom PsO

	Grupa laka PsO					Grupa teška PsO				
	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana
CRP (mg/l)	2,29	0,20	9,70	2,23	1,50	7,36	0,30	42,90	10,14	3,50
Acidum uricum ( $\mu\text{mol/l}$ )	335	187	537	91	351	354	145	570	103	354



Grafikon 19. Vrednosti CRP-a u grupama sa lakom i teškom PsO

Prosečna vrednost CRP-a u grupama sa PsO bez artritisa (n=70) je bila  $4,82 \pm 7,72$  mg/l, dok je u grupi sa PsA (n=30), prosečna vrednost CRP-a bila  $7,93 \pm 11,44$ , i ta razlika nije statistički značajna (Man-Vitni test:  $z=-1,77$ ,  $p=0,76$ ).

Prosečna vrednost mokraćne kiseline u grupama sa PsO bez artritisa (n=70) je bila  $345 \pm 97$   $\mu\text{mol/l}$ , dok je u grupi sa PsA (n=35) bila  $341 \pm 93$   $\mu\text{mol/l}$ , i ta razlika nije statistički značajna (T-test:  $t=-0,2$ ,  $p=0,84$ ) (Tabela 62).

Tabela 62. Vrednosti CRP-a i acidum uricum-a u grupama sa PsO bez artritisa i u PsA grupi

	Artritis									
	Artritis odsutan					Artritis prisutan				
	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana	A.S.	Min	Max	S.D.	Medijana
CRP (mg/l)	4,82	0,20	42,90	7,72	2,10	7,93	,00	46,70	11,44	3,50
Acidum uricum ( $\mu\text{mol/l}$ )	345	145	570	97	352	341	145	609	93	330

Vrednosti CRP-a su statistički značajno pozitivno korelirale sa vrednostima PASI skora, dok nije zabeležena statistički značajna korelacija vrednosti mokraćne kiseline i PASI skora (Tabela 63).

Tabela 63. Korelacija vrednosti CRP-a i acidum uricum-a sa PASI skorom (n=105)

		PASI
CRP (mg/l)	Koeficijent korelacije	0,345**
	P	0,000
Acidum uricum ( $\mu\text{mol/l}$ )	Koeficijent korelacije	0,104
	P	0,290



## V DISKUSIJA

Poslednjih godina se sve više usvaja koncept psorijaze kao sistemske bolesti zbog njene povezanosti sa brojnim komorbiditetima, prvenstveno sa metaboličkim sindromom i kardiovaskularnim bolestima. Studije o povezanosti metaboličkog sindroma i psorijaze su aktuelna tema brojnih istraživanja (1,3,41,82,103,118-23).

Najveća studija i prva meta-analiza koja se bavila povezanošću psorijaze i metaboličkog sindroma, gde su uključeni podaci iz 12 studija, sa 41.853 pacijenata sa psorijazom, je pokazala da je prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze veća u poređenju sa opštom populacijom (3,82). Brojne druge studije sprovedene u različitim populacijama, japanske, američke i evropske, imaju iste zaključke o toj povećanoj prevalenciji. Dok, kada je u pitanju značaj pola, težine bolesti, životnih navika, rase, laboratorijskih nalaza i ostalih razmatranih parametara, rezultati znatno variraju među studijama, verovatno uzrokovano malim grupama ispitanika. U brojnim studijama je utvrđen povećan rizik od infarkta miokarda, cerebrovaskularnog inzulta i povećana smrtnost od kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika obolelih od težih formi psorijaze (123-5). Takođe, podaci idu u prilog porasta komorbiditeta sa godinama. Nakon 65. godine je veća prevalencija hipertenzije, hipertrofije leve komore i dijabetesa u opštoj populaciji, dok pacijenti oboleli od psorijaze imaju čak četiri puta veću šansu da obole od T2DM i tri puta veći rizik za infarkt miokarda, a preko 50% njih posle 65. godine ima bar tri komorbiditeta (126,127). Zaključak studije sprovedene u Bukureštu od 2010.-2017. god. je da je veći broj pacijenata sa teškom kliničkom slikom imalo metabolički sindrom (128). Dokazano je da je kardiovaskularni rizik povećan kod bolesnika sa PsA, uključujući sve moguće kardiovaskularne komplikacije i kongestivno zatajenje srca (129,130). Takođe, uočena je veća prevalencija

gojaznosti, T2DM i metaboličkog sindroma kod bolesnika sa PsA, u poređenju sa zdravom populacijom (129,131).

Nekoliko studija do sada je pokazalo da mlađi pacijenti oboleli od psorijaze, kao i pacijenti sa težom formom i udruženim psorijatskim artritismom imaju veću prevalenciju metaboličkog sindroma, kao i povećan rizik za razvoj posledica na kardiovaskularnom aparatu uzrokovanim infarktom miokarda, cerebrovaskularnom bolešću i perifernom arterijskom bolešću (71,105,121,132-4).

Svakodnevno se u svetu usvajaju novi protokoli i nove sistemske terapije za pacijente sa psorijazom i psorijatskim artritismom, i evaluira se njihov efekat na smanjenje kardiovaskularnog rizika. I pored edukacije o psorijazi kao sistemske bolesti i dalje se u svakodnevnoj praksi u Americi i zemljama Evrope, kao i u našoj zemlji, leče samo promene po koži i najveći broj pacijenata je na lokalnoj terapiji (135). Sistemske terapije propisuje samo dermatolog (135), kod nas skoro isključivo dermatolozi u tercijernim zdravstvenim ustanovama. Imajući u vidu činjenicu da se oboleli od psorijaze obraćaju za lečenje specijalisti dermatologije, te da se tokom trajanja bolesti kod njih razvijaju komorbidna stanja, i da se uglavnom drugim specijalistima obraćaju za lečenje posledica, potrebno je implementirati određene dijagnostičke protokole u redovnu dermatološku praksu kojima bi se rizik za pojavu komorbidnih stanja otkrio pravovremeno i sprovela adekvatna prevencija.

Radovi na temu prevalencije metaboličkog sindroma kod pacijenata sa psorijazom su brojni. Kontrolna grupa u navedenim radovima je zdrava populacija ili pacijenti oboleli od drugih bolesti. Mali broj radova se bavi korelacijom prevalencije metaboličkog sindroma i svih njegovih

pojedinačnih komponenti sa težinom kliničke slike psorijaze, raširenosti promena i prisustva psorijatskog artritisa, a rezultati su do sada oprečni (128,136-8).

Stoga, ideja ove disertacije je selektovanje pacijenata sa psorijazom i određivanje parametara kada je neophodna dodatna dijagnostika radi evaluacije eventualnog postojanja metaboličkog sindroma i kardiovaskularnog rizika u ranim fazama, pre ispoljavanja strukturnog oštećenja. Takođe, određivanje optimalnog stadijuma bolesti u kom započeti pravovremenu i adekvatnu sistemsku terapiju koja se ne bazira samo na raširenosti promena na koži i bolnosti u zglobovima, već i na udruženosti sa metaboličkim sindromom, kao važnim prediktorom neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja.

## 1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I HOMOGENOST UZORKA

U studiju su uključeni ispitanici uzrasta iznad 18 godina. Prosečna starost ispitanika je bila 50 ( $\pm 15,21$ ) godina, slično kao u većini studija na ovu temu (71,122,139).

U ovom istraživanju nije utvrđena značajna razlika u prevalenciji psorijaze u odnosu na pol, 54,3% ispitanika su bili muškarci, a 45,7% žene, slično u studiji sprovedenoj od strane *Ferdinando LB*, i sar. (žene 49,4%, muškarci 50,5%) (71), dok je ta razlika bila veća u studiji sprovedenoj od strane *Botelho KP*, i sar. gde je muškaraca bilo 61,5%, a žena 38,5% (122). U studiji sprovedenoj u Indiji je veća prevalencija bila među ženama (73% vs 51%) (140).

Takođe, nije zabeležena statistički značajna razlika između starosti ispitanika u odnosu na pol. Prosečna starost žena je bila  $51 \pm 15$  godina, a muškaraca  $49 \pm 16$  godina.

Nije bilo razlike u procentima između muškog i ženskog pola po grupama. U grupi sa lakom i teškom PsO je bilo 57,1% muškaraca i 42,9% žena, dok je u grupi sa PsA muškaraca bilo 48,6%, a žena 51,4%.

Nije zabeležena statistički značajna razlika u starosti među grupama. Prosečna starost u grupi sa lakom PsO je bila  $46 \pm 17$  godina, u grupi sa teškom  $50 \pm 15$  godina i u grupi sa PsA  $54 \pm 13$  godina.

Prosečan PASI skor u grupi sa lakom PsO je bio  $4,7 \pm 1,7$ , u grupi sa teškom PsO  $21,7 \pm 9,8$  i u grupi sa PsA  $15,8 \pm 11,3$ .

Nije bilo značajne razlike u raspodeli polova u grupi sa PsA i u grupi bez PsA. U grupi bez artritisa je bilo 70,2% muškaraca i 62,5% žena, a u grupi sa artritisom je bilo 29,8% muškaraca i 37,5% žena.

Prosečna starost ispitanika bez pridruženog PsA je bila  $48 \pm 16$  godina, dok je prosečna starost ispitanika sa PsA bila  $54 \pm 13$  godina.

## **2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE, KOMORBIDITETI, ŽIVOTNE NAVIKE I PORODIČNA ISTORIJA**

Najveći broj ispitanika u sve tri grupe je imao srednjoškolsko obrazovanje (74,3% vs 80,0% vs 65,7%). Osnovnu školu je završilo njih 7,6%, srednju školu 73,3%, višu školu 1,0%, a visoko obrazovanje je imalo njih 18,1%. Nešto niži stepen obrazovanja je zabeležen u studiji sprovedenoj u Kolumbiji gde je 16,5% ispitanika bilo nepismeno, 60,2% ispitanika je završilo osnovnu školu, 21,7% je završilo srednju školu i 1,6% ispitanika je imalo visoko obrazovanje (141).

Nezaposlenih je bilo 9,5%, zaposlenih 49,5%, studenata 2,9%, domaćica 12,4% i penzionera 25,7%. Nešto niži stepen zaposlenja je bio u studiji sprovedenoj u Brazilu i iznosio je 31,4% (1). Nezaposlenih je najviše bilo u grupi sa teškom PsO (14,3%), studenti/učenici su svi imali laku PsO

(8,6%), u grupi domaćica je najveći procenat bilo sa teškom PsO (20,0%), penzionera je veliki procenat bilo u svim grupama, a najviše sa teškom PsO (28,6%), potom u grupi sa artritismom (25,7%) i u grupi sa lakom PsO (22,9%).

Posmatrajući ceo uzorak, 20% ispitanika je bilo neoženjeno/neudato, u braku ili vanbračnoj zajednici je bilo njih 64,8%, razvedenih 8,9% i udovaca/udovica 6,7%. Najveći broj ispitanika u svim grupama je bio u braku/vanbračnoj zajednici (74,3% ispitanika u grupi sa teškom PsO, 62,9% u grupi sa artritismom i 57,1% u grupi sa lakom PsO). U grupi neoženjenih/neudatih je najveći procenat ispitanika bio iz grupe sa lakom PsO (28,6%).

Ispitanika koji žive u gradu je bilo 58,1% u celom uzorku, a na selu 41,9%. Među ispitanicima koji žive u gradu najveći procenat je pripadao grupi sa lakom PsO (65,7%), potom grupi sa PsA (60,0%), i najmanji procenat grupi sa teškom PsO (48,6%).

Među ispitanicima koji žive na selu najveći procenat je bio u grupi sa teškom PsO (51,4%), potom u grupi sa PsA (40,0%), i najmanji procenat u grupi sa lakom PsO (34,3%).

Inzult i infarkt miokarda je imalo 2% ispitanika od ukupnog broja. Jedan ispitanik je imao inzult u grupi sa lakom PsO i jedan ispitanik u grupi sa teškom PsO je imao infarkt miokarda (po 2,9% po grupama).

U ovoj studiji procenat aktivnih pušača je 41%, bivših pušača je bilo 20%, a nepušača 39%, diskretno više nego u većini internacionalnih studija gde je taj opseg od 24%-35%. Nešto niži procenat je utvrđen u studiji sprovedenoj od strane *Botelho, i sar.* gde je pušača bilo 6%, a bivših pušača je bilo 33% (122) i studiji sprovedenoj od strane *Souza C, i sar.* gde je aktivnih pušača bilo 16,7% (1). Aktivnih pušača u grupi sa lakom PsO je bilo 48,6%, u grupi sa teškom PsO 45,7%, a u grupi artritismom 28,7%. U ovoj studiji nije bilo velike razlike u prevalenciji u odnosu na težinu kliničke slike, oprečno drugim studijama gde je povezanost utvrđena (106,142).

Alkohol konzumira 40% ispitanika, što je saglasno studiji sprovedenoj od strane *Souza C, i sar.* gde je 35,8% ispitanika konzumiralo alkohol (1). U grupi sa lakom PsO 42,8% ispitanika je konzumiralo alkohol, u grupi sa teškom PsO 40% ispitanika, i u grupi sa PsA 37,2% ispitanika.

Sklonost depresivnom raspoloženju je imalo 30,5% ispitanika i njih 1% dijagnozu depresije, saglasno rezultatima studije sprovedene u Kini gde je 36,2% ispitanika prijavilo depresivnu simptomatologiju (65). Ispitanika sa depresivnim raspoloženjem je bilo 14,4% u grupi sa lakom PsO, 42,9% u grupi sa teškom PsO i 37,1% u grupi sa PsA, dok je u studiji sprovedenoj u Kini razlika u prevalenciji depresivnog raspoloženja između grupe sa lakom PsO i teškom PsO bila manja (34,7% vs 37,0%) i povezanost nije dokazana (65)

Redovnu fizičku aktivnost je imalo samo 5,8% ispitanika, dok ne vežba uopšte 73,8% ispitanika, što je značajno viši procenat nego u studiji sprovedenoj od strane *Souza C, i sar.* (33,4%) (1). Ispitanika koji ne upražnjavaju fizičku aktivnost u grupi sa lakom PsO je bilo 61,8%, u grupi sa teškom PsO 80,0%, i u grupi sa PsA 79,4%.

Pozitivnu porodičnu anamnezu na psorijazu u ovoj studiji je imalo 30,5% ispitanika. Nešto manji procenat pozitivne PA na psorijazu je utvrđen u studiji sprovedenoj u Egiptu (17%) (138). Najveći procenat ispitanika sa pozitivnom PA na PsO je bio u grupi sa PsA (37,1%), potom u grupi sa teškom PsO (34,3%), potom u grupi sa lakom PsO (20,0%). Među ispitanicima sa pozitivnom PA na PsO je bio veći procenat žena (59,3% vs 40,6%). U studiji sprovedenoj u Japanu procenat pozitivne PA na PsO je imalo 6,3% ispitanika, među kojima je bilo veći procenat žena (8,7% vs 5,1%). Među ispitanicima sa ranim početkom PsO je bio veći procenat žena (56,6% vs 43,3%), saglasno japanskoj studiji gde je psorijaza u porodičnoj anamnezi bila češća kod žena sa ranim početkom PsO, ispod 30 godina (15,4% vs 5,3%), što je objašnjeno većim genetskim uplivom, a manjim uticajem faktora sredine, poput štetnih navika, na ženski pol (143). Veća prevalencija

pozitivne PA na psorijazu kod ispitanika sa ranim početkom PsO je utvrđena i u studiji sprovedenoj u Indiji (144). Po dosadašnjim studijama, 40% pacijenata sa PsA ima pozitivnu porodičnu anamnezu na psorijazu, što je u saglasnosti sa rezultatima ove studije (37,1%), kao i multicentrične studije sprovedene u Turskoj gde je taj procenat iznosio 39,1% (145).

U porodičnoj anamnezi je 32,7% ispitanika imalo dijabetes, njih 50% KVB, od kojih 36,5% koronarnu ishemijsku bolest srca i njih 13,5% CVI (cerebrovaskularni inzult), a 36,5% ispitanika je u porodičnoj anamnezi imalo malignitete.

Pozitivnu porodičnu anamnezu na dijabetes je imao najveći procenat ispitanika u grupi sa PsA (42,9%), potom u grupi sa lakom PsO (28,6%), potom u grupi sa teškom PsO (26,5%).

Pozitivnu porodičnu anamnezu na KVB je imao najveći procenat ispitanika u grupi sa PsA (60%), potom u grupi sa teškom PsO (53%), potom u grupi sa lakom PsO (37,2%).

Pozitivnu porodičnu anamnezu na malignitete je imao najveći procenat ispitanika u grupi sa lakom PsO (48,6%), potom u grupi sa teškom PsO (35,3%), potom u grupi sa PsA (25,7%).

Prosečna starost ispitanika u vreme pojave psorijaze je bila  $34 \pm 19$  godina, poput studije sprovedene u Indiji gde je prosečna starost bila 32,5 godina (140), a u studijama sprovedenim u Brazilu  $48 \pm 11$  godina (122) i 52 godine (1).

Prosečna dužina trajanja bolesti je bila  $16,2 \pm 15$  godina, slično kao u dve studije sprovedene u Brazilu gde je prosečna dužina trajanja bolesti iznosila  $16 \pm 9$  godina (122) i 13,0 godina (71), dok je u studiji sprovedenoj u Indiji iznosila 6,5 godina (140).

U karakterističnom bimodalnom opsegu godina za početak psorijaze je bilo 28,8% ispitanika, 21,1% ispitanika starosti između 15-20 godina (77,2% muškaraca i 22,7% žena) i 7,7% ispitanika starosti između 55-60 godina (75% žena i 25% muškaraca). U studiji sprovedenoj u Japanu rani

pik psorijaze je bio između 10-20 godina za žene i u 30-im za muškarce, dok je kasni pik za oba pola bio u 50-im (143).

Prosečna starost ispitanika u vreme pojave kožnih promena se nije značajno razlikovala u grupama sa lakom i teškom psorijazom, i u grupi sa PsA ( $38\pm 20$  vs  $32\pm 18$  vs  $32\pm 19$ ), dok je prosečno trajanje psorijaze najduže u PsA grupi ( $22,1\pm 17,2$ ), potom u grupi sa teškom PsO ( $18,8\pm 14$ ), i najkraće u grupi sa lakom PsO ( $7,7\pm 8,2$ ). Rezultati su saglasni rezultatima studije spovedenoj u Danskoj gde je incidencija PsA rasla sa dužinom trajanja kožnih promena, dok starost u vreme pojave kožnih promena nije znatno uticala na razvoj PsA i težinu bolesti (146).

U studiju su uvršteni pacijenti i kojima je uvedena sistemska terapija. Od ukupnog broja ispitanika njih 54,3% je bilo na lokalnoj terapiji, dok je 45,7% bilo na sistemskoj terapiji (za većinu pacijenata uvedenu u momentu uključivanja u studiju, a za nekolicinu mesec dana pre ili nakon uključivanja). Svi ispitanici sa lakom PsO su bili na lokalnoj terapiji. Oralne retinoide je primalo 31,4% ispitanika u grupi sa teškom PsO i 8,6% u grupi sa PsA. MTX je primalo 14,3% ispitanika u grupi sa teškom PsO i u grupi sa PsA. PUVA terapiju je primalo 22,9% ispitanika u grupi sa teškom PsO i 8,6% u grupi sa PsA. Biološku terapiju je primalo 11,4% ispitanika u grupi sa teškom PsO i 25,7% u grupi sa PsA.

Sistemska terapija je uvedena na Klinici za kožno-venerične bolesti. Pacijenti sa umerenom i teškom kliničkom slikom i pridruženim PsA su godinama lečeni lokalnom terapijom, sa izuzetkom nekolicine pacijenata sa PsA koji su upućeni reumatologu zbog izrazitih zglobnih tegoba. Veliki broj pacijenata ima kontraindikacije za oralnu primenu retinoida i MTX u vidu poremećenih jetrenih parametara ili dislipidemije, ili je pak terapija obustavljena zbog neželjenih efekata, delom i zbog neadekvatnog uvođenja sistemske terapije, dok je veliki broj pacijenata u generativnom periodu i planira porodicu. Fototerapija je dostupna samo u velikim zdravstvenim centrima.



Neinformisanost o benefitima i kriterijumima za uvođenje biološke terapije je i dalje prisutna među pacijentima i lekarima. Sličan zaključak se može izvući iz nordijske studije NORPAPP (*Nordic Patient Survey of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) gde je 14,6% pacijenata sa psorijazom bilo na sistemskoj terapiji (od kojih 8,1% na biološkoj) i 58,5% (31,8% na biološkoj) pacijenata sa PsA, dok 35,2% pacijenata nikada nije razmatralo sistemsku terapiju sa nadležnim dermatologom (135). U opservacionoj studiji preseka sprovedenoj u devet tercijskih centara u Brazilu od ukupnog broja ispitanika njih 90,2% je koristilo lokalnu terapiju, 42,1% ispitanika je koristilo konvencionalnu sistemsku terapiju i 31,6% biološku terapiju (1).

### 3. PREVALENCIJA I POVEZANOST METS-A, PLAK PSORIJAZE I PSA

Prevalencija MetS-a u ovoj studiji je 46,7% među ispitanicima koji su ispunili minimum tri kriterijuma. Približni rezultati su u studiji sprovedenoj u Brazilu od strane *Souza C, i sar.* gde je prevalencija MetS-a bila 50% (1) i u studiji sprovedenoj u Singapuru gde je prevalencija bila 45,1% (85). Nešto manja prevalencija je bila u studiji sprovedenoj od strane *Gisoni P, i sar.* 30,1% (136), 36% u studiji sprovedenoj u Turskoj od strane *Ö. Özkul, i sar.* (41), 38% u studiji sprovedenoj od strane *Singh Bhati S, i sar.* sprovedenoj u Centralnoj Indiji (139), 36% u studiji sprovedenoj u Brazilu od strane *Botelho, i sar.* (122) i 35,4% u studiji sprovedenoj u Kolumbiji od strane *Higueta-Gutierrez, i sar.* (141).

Utvrđena je statistički značajna povezanost između težine kliničke slike psorijaze i MetS-a (prve dve grupe), odnosno MetS je bio zastupljeniji u grupi sa teškom PsO (54,3% vs 25,7%), i statistički značajna povezanost između PASI skora i MetS-a na celom uzorku, odnosno MetS je bio zastupljeniji u grupi sa  $PASI \geq 10$  (56,4% vs 36,0%), što je saglasno rezultatima drugih brojnih studija (99,101,128,147-9), i oprečno studijama gde ta povezanost nije utvrđena (85,121,139).

Najučestalija komponenta MetS-a je bila dislipidemija (38.1% ispitanika sa trigliceridemijom, 58.1% sa niskim vrednostima HDL-a, 61% sa hipertenzijom), potom povećan obim struka (57,1%) i povišen šećer u krvi (29.5%). Rezultati studije sprovedene od strane *Souza C, i sar.* su bili slični, dislipidemija je bila najučestalija (74.5%), potom hipertenzija (61.8%), gojaznost (52.5%), i T2DM kod 30.9% (1), dok je u studiji sprovedenoj od strane *Botelho KP, i sar.* 59% ispitanika imalo povišen obim struka, 48% ispitanika je imalo nizak HDL, 32% ispitanika hipertrigliceridemiju, 16% ispitanika je imalo povišen ŠUK našte (122).

U studiji sprovedenoj u Kolumbiji 82,3% ispitanika je imalo abdominalnu gojaznost, 48,6% hipertenziju, 25,5% intoleranciju glukoze, 22% hipertrigliceridemiju (141).

Veća prevalencija centralne gojaznosti kod ispitanika sa psorijazom je utvrđena u brojnim studijama (1,71,150), u nekim pak ta povezanost nije utvrđena (151). Veća prevalencija centralne gojaznosti u našoj studiji je važan rezultat u kontekstu metaboličkih poremećaja jer je dokazano da funkcija i distribucija adipoznog tkiva, pre nego količina istog, utiče na razvoj MetS-a (71).

Povećan obim struka je bio najzastupljeniji u grupi sa PsA, a najmanje zastupljen u grupi sa lakom PsO (73,4% vs 60,0% vs 37,1%). Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti PASI skora i obima struka na celom uzorku. Kod ispitanika sa teškom PsO obim struka je bio statistički značajno viši u odnosu na pacijente sa lakom PsO (100 cm vs 93 cm), saglasno studiji sprovedenoj u Avganistanu (99).

Nije bilo razlike u prevalenciji hipertrigliceridemije u sve tri grupe. U grupi sa lakom PsO je iznosila 34,3%, dok je u grupi sa teškom PsO i u PsA grupi iznosila 40,0%. U studiji sprovedenoj u Singapuru takođe nije utvrđena povezanost hipertrigliceridemije sa težinom kliničke slike, u grupi sa lakom PsO prevalencija je bila 30,9%, a u grupi sa teškom PsO 27,3% (85).

Nije bilo statistički značajne razlike u prevalenciji hipertenzije u odnosu na težinu kliničke slike, saglasno rezultatima drugih studija (99,128,150,152), iako je najmanja prevalencija bila u grupi sa lakom PsO (45,7%), potom u grupi sa PsA (65,7%) i najveća u grupi sa teškom PsO (71,4%). U velikom broju studija je utvrđena statistički značajna povezanost hipertenzije i MetS-a (1,122).

Hiperglikemija je statistički značajno u najmanjem procentu bila zastupljena u grupi sa lakom PsO u odnosu na druge dve grupe (14,3% vs 34,3% vs 40,0%). Prevalencija hiperglikemije je bila statistički značajno veća u grupama sa teškom PsO i u grupi sa PsA, saglasno rezultatima studije sprovedene u Rumuniji gde je veća prevalencija povišenih vrednosti ŠUK-a zabeležena u grupi sa teškom PsO (128).

Prevalencija sniženih vrednosti HDL-a je bila veća u grupama sa teškom PsO i PsA, u odnosu na grupu sa lakom PsO. Vrednosti HDL-a su bile statistički značajno niže u grupi sa teškom PsO, posmatrajući prve dve grupe, (1,16 vs 1,32 mmol/l), saglasno rezultatima drugih studija (99, 104,128,134).

Nije zabeležena statistički značajna razlika između vrednosti bilo koje izolovane komponente metaboličkog sindroma kod ispitanika koji su imali metabolički sindrom u odnosu na težinu kliničke slike u prve dve grupe, a ni u celom uzroku. Obzirom da je obim struka u pozitivnoj korelaciji sa težinom kliničke slike, posmatrano i u prve dve grupe bez PsA i na celom uzorku, abdominalna gojaznost je važan faktor rizika za razvoj težeg oblika bolesti.

Povezanost između PsA i metaboličkog sindroma je bila statistički značajna. Zastupljenost MetS-a je bila veća u grupi sa PsA (60,0% vs 40%), saglasno rezultatima drugih studija (40,138,153,154), a oprečno studiji sprovedenoj od strane *Bostoen J, i sar.*, gde je prevalencija

MetS-a bila veća u grupi bez PsA, što je objašnjeno većom prevalencijom abdominalne gojaznosti u grupi sa psorijazom (119).

Nije zabeležena statistički značajna razlika između broja ispitanika različitih PsA kategorija (rani PsA, kasni PsA - radiografske promene) u odnosu na broj ispitanika sa metaboličkim sindromom, s tim da je najveći procenat ispitanika sa MetS-om bio u grupi sa radiografskim promenama (64,3%). U studiji sprovedenoj od strane *Sharma A, i sar.* su ispitanici sa težim oblikom PsA imali veću prevalenciju MetS-a, hipertenzije i hiperglikemije (140).

#### **4. PREVALENCIJA IR I HOMA INDEKSI U CELOM UZORKU I UZORKU ISPITANIKA SA METS-OM**

Insulinska rezistencija (IR) je utvrđena kod 33% ispitanika. U studiji sprovedenoj u Španiji, gde su ispitanici imali umeren i težak oblik psorijaze, prevalencija IR je bila 49,4% (155).

Upoređivanjem prve dve grupe, sa lakom i teškom PsO, utvrđena je granično statistički značajna razlika između procenta ispitanika sa IR među grupama, odnosno, veći procenat ispitanika je imao IR u grupi sa teškom PsO (34,3% vs 14,3%), saglasno rezultatima studija sprovedenim u Indiji (156) i u Hrvatskoj, gde su došli do zaključka da je težina psorijaze nezavisan faktor za razvoj IR (101).

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti PASI skora i HOMA-IR i HOMA-B indeksa, kao i statistički značajno negativna korelacija između PASI skora i HOMA-S indeksa na celom uzorku ispitanika i na uzorku ispitanika sa MetS-om.

Povezanost između PsA i insulinske rezistencije kod ispitanika na celom uzorku je bila statistički značajna, odnosno veća je zastupljenost insulinske rezistencije kod ispitanika sa PsA (51,4% vs 24,3%), saglasno rezultatima drugih studija (157,158).

## 5. TEŽINA KLINIČKE SLIKE HRONIČNE PLAK PSORIJAZE I UDRUŽENOST SA PSA KAO FAKTORI RIZIKA ZA IR NEZAVISNI OD METS-A

Kada se uporedi grupa sa lakom i teškom PsO bez MetS-a (11,5% vs 6,3%), nije bilo statistički značajne veze između težine psorijaze i insulinske rezistencije, iako je postojala pozitivna korelacija između PASI skora i HOMA B indeksa kod ispitanika bez MetS-a, što se može objasniti kao tendencija razvoja insulinske rezistencije, jer se insulinska rezistencija uz pojačanu funkciju beta-ćelija pankreasa (povišen HOMA B indeks) najčešće nalazi kod osoba sa predijabetesom (159). Rezultati su bili slični i u studiji sprovedenoj u Hrvatskoj gde su HOMA-IR i HOMA-B vrednosti pozitivno korelirale sa težinom bolesti kod ispitanika bez MetS-a, dok kod ispitanika sa MetS-om nisu korelirale. Ponuđeno objašnjenje je da su kod pacijenata sa težim oblikom psorijaze bez MetS-a proinflamatorni citokini odgovorni za nastanak IR, tj. da je težina bolesti nezavisan faktor za insulinsku rezistenciju bez obzira na prisustvo MetS-a, i da su vrednosti HOMA-B visoke kao rani kompenzatorni mehanizam u vidu povećane funkcije beta-ćelija pankreasa (101).

Povezanost između PsA i insulinske rezistencije kod ispitanika bez MetS-a je bila statistički značajna, odnosno veća je zastupljenost insulinske rezistencije kod ispitanika sa PsA (35,7% vs 9,5%), što objašnjava ulogu inflamatornih citokina u PsA u razvoju insulinske rezistencije.

Međutim, kada se poredi povezanost PsA i HOMA-B i HOMA-S indeksa kod ispitanika bez MetS-a, značaj nije dokazan, potencijalno zbog malog broja učesnika u ovoj studiji.

Psorijaza promoviše insulinsku rezistenciju (160), što povećava potrebu za sekrecijom insulina iz beta-ćelija pankreasa da bi se održala homeostaza glukoze, pa čak i kod pacijenata sa normoglikemijom može dovesti do ateroskleroze, disfunkcije miokarda i velikih kardiovaskularnih događaja (161).

Pitanje je da li svi pacijenti sa psorijazom i PsA treba da se testiraju na insulinsku rezistenciju. Dobro je poznato da je gojaznost jedan od glavnih faktora IR, ali nisu svi gojazni pacijenti rezistentni na insulin, tako da gojaznost nije jedini prediktor povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti kao što je dokazano u ovoj studiji.

## **6. POVEZANOST METS-A SA SOCIO-DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA I DRUGIM NEZAVISNIM VARIJABLAMA**

Podaci o povezanosti MetS-a i socio-demografskih karakteristika su veoma raznoliki, a najviše su pod uticajem podneblja na kome je istraživanje vršeno.

U ovoj studiji nije utvrđena statistički značajna povezanost između prevalencije MetS-a i stepena obrazovanja, zaposlenja, mesta stanovanja, pušenja i konzumacije alkohola.

Nije bilo razlike u prevalenciji MetS-a kod žena i muškaraca, kao što je utvrđeno i u drugim sličnim studijama (40,41,85).

Utvrđena je povezanost između MetS-a i starosti ispitanika, odnosno, veća je prevalencija MetS-a kod starijih, kao i u studiji sprovedenoj od strane *P. Gisoni*, i sar. (136), potom u studiji sprovedenoj u Indiji gde je veća prevalencija bila kod ispitanika preko 40 godina (162), i u studiji sprovedenoj u Singapuru gde je veća prevalencija bila posle 50. godine (85).

Utvrđeno je da je metabolički sindrom statistički značajno više bio prisutan u grupi ispitanika koji su bili u braku/vanbračnoj zajednici u odnosu ispitanike bez partnera (77,6% vs 22,4%). U studiji sprovedenoj u Koreji je najveća prevalencija MetS-a bila u grupi udovaca/udovica 58,2% što su objasnili razlikama u socio-ekonomskim uslovima i životnim navikama (163).

Skлонost depresivnom raspoloženju je bila veća u ispitanika sa MetS-om u odnosu na ispitanike bez MetS-a (40,8% vs 23,2%), a ista povezanost je utvrđena i u brojnim studijama (164-6).

Utvrđena je statistički značajna povezanost između fizičke aktivnosti i metaboličkog sindroma. MetS je bio prisutan kod 89,8% ispitanika koji nisu fizički aktivni, i kod 10,2% fizički aktivnih ispitanika.

U studiji sprovedenoj u Singapuru, prevalencija MetS-a je bila veća kod stanovnika preko 50 godina. Nije bilo povezanosti sa pušenjem, konzumacijom alkohola i vežbanjem (85).

U studiji sprovedenoj na Filipinima, prevalencija MetS-a je bila veća kod žena, edukovanih, zaposlenih, stanovnika koji žive u urbanoj sredini i starijih (167).

U studiji sprovedenoj u Kolumbiji, prevalencija MetS-a je bila veća kod žena, starijih, nepismenih i sa osnovnom školom, i 200 puta veća kod populacije koja vodi sedentaran život (141).

U studiji sprovedenoj u Portugaliji, prevalencija MetS-a je bila veća kod muškaraca, kod starijih, kod ispitanika sa manjim stepenom edukacije i kod udovaca/u braku/vanbračnoj zajednici. Nije bilo povezanosti sa polom, mestom stanovanja, profesijom i socio-ekonomskim statusom (168).

U studiji sprovedenoj u Kini, prevalencija MetS-a je bila veća kod muškaraca, starijih, kod ljudi sa nižim socio-ekonomskim statusom i lošim životnim navikama. Nije bilo povezanosti sa bračnim statusom i konzumacijom alkohola (169).

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između ispitanika koji su imali MetS i pozitivnu porodičnu anamnezu na psorijazu, šećernu bolest, KVB i malignitete. Nađen je podatak u studiji rađenoj u Brazilu da je veći rizik za razvoj MetS-a kod ispitanika obolelih od psorijaze koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu na MetS (1).

Razlike među grupama sa i bez MetS-a kada je u pitanju dužina trajanja bolesti nije bilo (17,3 vs 15,2 god.), što je u saglasnosti sa rezultatima brojnih studija (139, 150), a oprečno rezultatima studija sprovedenih u Italiji (136), Indiji (152) i Rumuniji (128) gde je prevalencija MetS-a veća kod pacijenata sa dužim trajanjem bolesti.

Utvrđena je statistički značajna razlika između grupa ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma u odnosu na starost u vreme pojave psorijaze. Ispitanici koji su imali metabolički sindrom su statistički značajno bili stariji kada im je bolest počela u odnosu na ispitanike koji nemaju metabolički sindrom ( $39\pm 18$  vs  $29\pm 18$  godina), saglasno rezultatima kineske studije gde je taj odnos bio  $36,11\pm 16,12$  vs  $28,6\pm 13,74$  (105), i indijske studije gde je odnos bio  $56,31\pm 11,36$  vs  $46,89\pm 11,51$  (170).

#### **7. BMI, POVEZANOST SA METS-OM, TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA**

Ispitanici sa metaboličkim sindromom su imali statistički značajno veće vrednosti BMI (30,60 vs 25,07), što je u skladu sa studijom sprovedenom od strane *Stanescu AMA, i sar. i Cobo O, i sar.*, gde je normalna vrednost BMI uzeta kao siguran faktor za isključenje MetS-a kod starijih od 60 godina (128,171), a oprečno studiji sprovedenoj od strane *Singh Bhati, i sar.*, gde povezanost BMI i MetS-a nije utvrđena (139).

Utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između vrednosti BMI i težine kliničke slike (prve dve grupe), saglasno rezultatima sličnih studija (57-9,128).

Postoji statistički značajna pozitivna korelacija BMI i PASI skora na celom uzorku i između prve dve grupe (bez PsA), što je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija (57,60,128).

Postoji statistički značajna pozitivna povezanost BMI i artritisa, odnosno BMI je bio viši kod ispitanika sa artritismom (31,19 vs 30,16), što je u saglasnosti sa drugim studijama koje su utvrdile da gojazni pacijenti (BMI) sa psorijazom imaju povišen rizik za razvoj PsA (172-4).



BMI je tradicionalno najčešće korišćena mera gojaznosti. Jednostavan je za upotrebu i od strane kliničara i pacijenata, međutim, BMI nije u stanju da napravi razliku između mišićne mase i masti, niti uzima u obzir distribuciju telesne masti. Granična vrednost BMI iznad koje treba posumnjati na metabolički sindrom tek treba da se utvrdi (171).

## **8. CRP I ACIDUM URICUM, POVEZANOST SA TEŽINOM KLINIČKE SLIKE I PSA**

Potvrđena je statistički značajna razlika u vrednostima CRP-a između prve dve grupe, odnosno grupa sa teškom PsO je imala statistički značajno više vrednosti CRP-a (7,36 vs 2,29).

Vrednosti CRP-a su statistički značajno pozitivno korelirale i sa vrednostima PASI skora na celom uzorku. Ta povezanost je utvrđena i u drugim studijama (138, 175), oprečno studiji sprovedenoj od strane *Paschoal RS, i sar.*, gde povezanost težine kliničke slike i CRP-a nije utvrđena (93).

Nije potvrđena statistički značajna povezanost između CRP-a i artritisa (PsA grupa 7,93 vs 4,82), što nije u potpunom neskladu sa dosadašnjim istraživanjima. CRP je serumski biomarker koji se koristi kao dijagnostički i prognostički pokazatelj PsA, ali povišene vrednosti CRP-a se nalaze u manje od 50% pacijenata sa PsA, čak i u uznapredovaloj bolesti (176). U nekim studijama jeste dokazana povezanost CRP-a sa radiografskim promenama, sa težim fenotipom PsA i PsA udruženim sa brojnim komorbiditetima (137).

Nije potvrđena statistički značajna razlika u vrednostima mokraćne kiseline između grupe sa lakom PsO, i grupe sa teškom PsO, niti je zabeležena statistički značajna korelacija vrednosti mokraćne kiseline i PASI skora na celom uzorku, poput studije sprovedene od strane *Gisoni P.* (177). Povezanost mokraćne kiseline i PASI skora, pozitivna korelacija, je dokazana u brojnim studijama (95,178,179).

Nije potvrđena statistički značajna razlika u vrednostima mokraćne kiseline između ispitanika sa PsO bez PsA i ispitanika sa PsA, oprečno drugim studijama (180,181). U velikoj retrospektivnoj opservacionoj studiji od 14898 ispitanika sa PsA rizik za razvoj gihta je bio značajno visok (182).

**Ograničenja studije:** Dizajn studije u vidu studije preseka je uopšteno ograničenje koje se odnosi na sve studije tog tipa u vidu nemogućnosti utvrđivanja uzročno-posledične veze i anuliranja faktora sredine koji mogu uticati na posmatrane varijable. Iako su u studiju uključivani pacijenti i koji su se ambulantno javili u tercijernu zdravstvenu ustanovu sa lakšim oblikom psorijaze ipak je veliki procenat pacijenata sa umerenim i teškim oblikom psorijaze i onih koji su hospitalno lečeni, te se i ta činjenica mora uzeti u obzir kao specifičnost uzorka ove studije.

## VI ZAKLJUČCI

1. Prevalencija metaboličkog sindroma je veća kod pacijenata sa težim oblikom psorijaze i sa PsA
2. Prevalencija abdominalne gojaznosti, sniženih vrednosti HDL-a i hiperglikemije je veća kod pacijenata sa težim oblikom psorijaze i sa PsA
3. Prevalencija metaboličkog sindroma i njegovih komponenti (obim struka i hiperglikemija) kod pacijenata sa psorijatskim artritismom je veća u odnosu na pacijente sa lakšim i težim oblikom psorijaze koji nemaju PsA
4. Prevalencija metaboličkog sindroma ne raste u odnosu na progresiju, odnosno stadijum psorijatskog artritisa
5. Težina kliničke slike kod hronične plak psorijaze i udruženost sa psorijatskim artritismom su faktori rizika za insulinsku rezistenciju nezavisni od metaboličkog sindroma
6. Prevalencija metaboličkog sindroma je veća kod starijih, kod pacijenata sklonih depresivnom raspoloženju, kod pacijenata u braku/vanbračnoj zajednici, i kod fizički neaktivnih
7. Ne postoji povezanost između prevalencije metaboličkog sindroma i pola, stepena obrazovanja, zaposlenja, mesta stanovanja, pušenja, konzumacije alkohola, i porodične anamneze na psorijazu, dijabetes, KVB i malignitete
8. Na prevalenciju metaboličkog sindroma utiče starost u momentu oboljevanja od psorijaze, što je pacijent stariji rizik je veći, dok dužina trajanja bolesti nema uticaj na razvoj metaboličkog sindroma

9. Kod pacijenata sa psorijazom i metaboličkim sindromom je veća prevalencija gojaznosti. BMI pozitivno korelira sa PASI skorom. Prevalencija BMI raste sa težinom kliničke slike i kod pacijenata sa PsA
10. Među pacijentima sa težom kliničkom slikom je veća prevalencija povišenih vrednosti CRP-a, dok ta povezanost nije utvrđena sa PsA
11. Nije utvrđena povezanost između mokraćne kiseline i težine kliničke slike psorijaze i udruženosti sa PsA, niti pozitivna korelacija sa PASI skorom
12. Pacijentima sa  $PASI \geq 10$  i sa udruženim psorijatskim artritismom je potrebno isključiti metabolički sindrom i konsultovati kardiologa
13. Obzirom da je psorijaza hronična bolest i da se često javi u adolescenciji, dermatolozi su u najvećem broju slučajeva prvi zdravstveni radnici kojima se obrate mlađi pacijenti koji nisu razvili komorbiditete, a koji su pogodni za promenu životnih navika i pravovremeno uvođenje adekvatne sistemske terapije, a sve u cilju prevencije Mets-a i IR, i potencijalne kardiovaskularne bolesti.

---

## VII LITERATURA

1. Souza CS, de Castro CCS, Carneiro FRO, Pinto JMN, Fabricio LHZ, Azulay-Abulafia L, et al. Metabolic syndrome and psoriatic arthritis among patients with psoriasis vulgaris: Quality of life and prevalence. *J Dermatol.* 2019;46(1):3-10. doi: 10.1111/1346-8138.14706. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30474868; PMCID: PMC6587528.
2. Peralta C, Hamid P, Batool H, Al Achkar Z, Maximus P. Psoriasis and Metabolic Syndrome: Comorbidities and Environmental and Therapeutic Implications. *Cureus.* 2019;11(12):e6369. doi: 10.7759/cureus.6369. PMID: 31938651; PMCID: PMC6957052.
3. Krueger JG, Brunner PM. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation and associated comorbidities. *Exp Dermatol.* 2018;27:115-23. doi: 10.1111/exd.13467. Epub 2017 Dec 29. PMID: 29152791.
4. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol.* 2021;48(6):732-40. doi: 10.1111/1346-8138.15840. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33763899; PMCID: PMC8252780.
5. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):377-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064. PMID: 28212759; PMCID: PMC5731650.
6. Sobhan M, Farshchian M. Associations between body mass index and severity of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:493-8. doi:10.2147/CCID.S147236
7. Drvar DL, Vlahinić T, Maleš Ž, Turčić P, Čeović R. A modern approach to the treatment of plaque psoriasis. *Acta Pharm.* 2019;69(4):511-23. doi: 10.2478/acph-2019-0047. PMID: 31639088.

8. Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, Porumb EA, Alexa AI, Nicolescu AC, et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(3):201. doi: 10.3892/etm.2022.11124. Epub 2022 Jan 5. PMID: 35126704; PMCID: PMC8794554.
9. Mijušković ŽP, Kandolf-Sekulović L, Tiodorović D, Nikolić M, Jovanović M, Škiljević D, Gajinov Z, et al. Serbian Association of Dermatovenereologists' Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Psoriasis. *Serbian J. Dermatology Venereol*. 2016;8(2):61-78. DOI: <https://doi.org/10.1515/sjdv-2016-0006>
10. Carole G, Corsin S, Meienberger N, Maul LV, Maul JT. The impact of gender and sex in psoriasis: What to be aware of when treating women with psoriasis. *Int J Women's dermatology*. 2022;8(2):pe010. Doi: 10.1097/JW9.0000000000000010
11. Segar D, Karmila IGAAD, Praharsini IGAA, Indira IGAAE. Prevalence and clinical manifestations of patients with psoriasis in RSUP Sanglah from 2017 to 2018. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(3): 839-44. DOI: 10.15562/ism.v10i3.497
12. Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and vitamin D: Duration of disease correlates with decreased vitamin D serum levels: An observational case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):e11185. doi: 10.1097/MD.00000000000011185. PMID: 29924036; PMCID: PMC6023690.
13. Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Stawczyk-Macieja M, Owczarczyk-Saczonek A, Reich A, Bartosinska J, et al. Pathogenesis of psoriasis in the “omic” era. Part II. Genetic, genomic and epigenetic changes in psoriasis. *Postepy. Dermatol. Alergol*. 2020;37:283–98. doi: 10.5114/ada.2020.96243.
14. Kocaaga A, Kocaaga M. Psoriasis: An Immunogenetic Perspective. *Glob Med Genet*. 2022; 9 (1):1-55. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743259>. ISSN 2699-9404.

- 
15. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1475. doi:10.3390/ijms20061475
  16. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(4):854-62. doi: 10.1111/bjd.16083. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29072309.
  17. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis.* 2018;102(5S):18-20. PMID: 30566552.
  18. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11574. doi:10.3390/ijms222111574
  19. Kim J, Krueger JG. Highly Effective New Treatments for Psoriasis Target the IL-23/Type 17 T Cell Autoimmune Axis. *Annu Rev Med.* 2017;68:255-69. doi: 10.1146/annurev-med-042915-103905. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27686018.
  20. Chiricozzi A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Li K, Tian S, Brodmerkel C, Krueger JG. Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):136-45. doi: 10.1111/bjd.14034. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26189551; PMCID: PMC4720589.
  21. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1764. doi: 10.3389/fimmu.2019.01764. PMID: 31402919; PMCID: PMC6676248.
  22. Reali E, Brembilla NC. Editorial: Immunology of Psoriatic Disease. *Front Immunol.* 2019;10:657. doi: 10.3389/fimmu.2019.00657. PMID: 30984203; PMCID: PMC6449451.
  23. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:5621. doi: 10.1038/ncomms6621. Erratum in: *Nat Commun.* 2015;6:6595. PMID: 25470744.

24. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(8):a015354. doi: 10.1101/cshperspect.a015354. PMID: 25085957; PMCID: PMC4109580.
25. Clebak KT, Helm L, Helm MF, Seiverling EV. The many variants of psoriasis. *J Fam Pract.* 2020;69(4):192-200. PMID: 32437484.
26. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul.* 2016;3(1):79-82. doi: 10.14744/nci.2016.16023. PMID: 28058392; PMCID: PMC5175084.
27. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Topographic Differential Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. *J Clin Med.* 2020;9(11):3594. Published 2020 Nov 8. doi:10.3390/jcm9113594
28. Saleh D, Tanner LS. Guttate Psoriasis. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 29494104.
29. Singh S, Kalb RE, de Jong EMGJ, Shear NH, Lebwohl M, Langholff W, et al. Effect of Age of Onset of Psoriasis on Clinical Outcomes with Systemic Treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(6):879-886. doi: 10.1007/s40257-018-0388-z. PMID: 30267377; PMCID: PMC6267545.
30. Strober B, Greenberg JD, Karki C, Mason M, Guo N, Hur P, et al. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open.* 2019;9(4):e027535. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027535. PMID: 31005939; PMCID: PMC6500315.



31. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x. PMID: 15888138.
32. Salgado-Boquete L, Carrascosa J, Llamas-Velasco M, Ruiz-Villaverde R, De la Cueva P, Belinchón IA. New Classification of the Severity of Psoriasis: What's Moderate Psoriasis? *Life*. 2021;11:627. <https://doi.org/10.3390/life11070627>
33. Wu Jason, Petto H, Dutronc Y, Burkhardt N, Gebauer K, Gooderham M. Development and validation of a new method for potential use of Psoriasis Area and Severity Index in teledermatology. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):e114-e117.
34. Sojević Timotijević Z, Majcan P, Trajković G, Relić M, Novaković T, Mirković M, Djurić S, Nikolić S, Lazić B, Janković S. The impact of Changes in Psoriasis Area and Severity Index by Body Region on Quality of Life in Patients with Psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25(3):215-22.
35. Commonwealth of Australia - Department of Health. Severe chronic plaque psoriasis initial PBS authority application form.  
URL: <https://www.humanservices.gov.au/organisations/health-professionals/forms/pb112>  
(Accessed 2 Feb 2021)
36. Božek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(5):851-6. doi: 10.17219/acem/69804. PMID: 29068583.
37. Gisondi P. Does systemic treatment of psoriasis reduce the risk of comorbidities? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):823-4. doi: 10.1111/bjd.18456. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31495927.
38. Boechat JL. Psoriatic March, Skin Inflammation and Cardiovascular Events-Two Plaques

- for one Syndrome. *Int J Cardiovasc Sci* 2020;33(2):109-11. DOI: [10.36660/ijcs.20200021](https://doi.org/10.36660/ijcs.20200021)
39. Su YJ. Early diagnosis of psoriatic arthritis among psoriasis patients: clinical experience sharing. *Clin Rheumatol.* 2020;39(12):3677-84. doi: 10.1007/s10067-020-05132-1. Epub 2
40. Costa L, Caso F, Ramonda R, Del Puente A, Cantarini L, Darda A, et al. Metabolic syndrome and its relationship with the achievement of minimal disease activity state in psoriatic arthritis patients: an observational study. *Immunol Res.* 2015;61(1-2):147-53. doi: 10.1007/s12026-014-8595-z.
41. Özkul Ö, Yazici A, Akturk AS. Are there any differences among psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis in terms of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors? *Eur J Rheum.* 2018;6(4):174-8. doi: 10.5152/eurjrheum.
42. Queiro R, Lorenzo A, Tejon P, Coto P, Pardo E. Obesity in psoriatic arthritis. Comparative prevalence and associated factors. 2019;98(28):e16400.  
doi: 10.1097/MD.00000000000016400.020 May 28. PMID: 32468320; PMCID: PMC7648743.
43. El-Garf A, Teleb DA, Said ER, Eissa M. Psoriatic arthritis among Egyptian patients with psoriasis attending the dermatology clinic: prevalence, comorbidities, and clinical predictors. *Reumatologia.* 2021;59(6):394-401. doi:10.5114/reum.2021.112238
44. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153038. PMID: 25672294; PMCID: PMC4323693.
45. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge

- therapies. *J Autoimmun.* 2017;76:21-37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27836567.
46. Kılıç G, Kılıç E, Nas K, Karkucak M, Çapkın E, Dağlı AZ, Çevik R, Özgöçmen S. Comparison of ASDAS and BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):515-21. doi: 10.1007/s10067-014-2734-8. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24985042.
47. Taylor W, Gladman D, Helliwell, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheumatol.* 2006;54(8):2665-73. <https://doi.org/10.1002/art.21972>
48. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):275-84. doi: 10.1007/s00296-020-04775-2. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33423070; PMCID: PMC7835184.
49. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062. PMID: 23557749; PMCID: PMC3647278.
50. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2340–6. DOI: [10.1038/jid.2013.149](https://doi.org/10.1038/jid.2013.149)
51. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The ‘psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303-7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x>

52. Elobeid HE, Alfarouk K, Aljarbou AN, Elhassan GO, Muddathir AK, Ramadan ARMA, Bashir AHH. Correlation between the Body Mass index and Psoriasis in Dermatology and Venereology Teaching Hospital in Khartoum. *AJDV*. 2017;6(2):30-9. doi:10.5923/j.ajdv.20170602.03
53. WHO contributors. BMI classification. (Accessed 4 September 2021).
54. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, et al. Environmental Risk Factors in Psoriasis: The Point of View of the Nutritionist. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(5):743. doi: 10.3390/ijerph13070743. PMID: 27455297; PMCID: PMC4962284.
55. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, Fonseca E. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):31-44. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2012.08.003. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23177976.
56. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Celis R, Cañete JD. Update on Cardiovascular Risk and Obesity in Psoriatic Arthritis. *Front Med*. 2021;8:742713.doi:10.3389/fmed.2021.742713
57. Alizadeh N, Azimi S, Hoseinzadeh S. Body mass index and severity of psoriasis: a cross-sectional study. *Iranian Journal of Dermatology*. 2021;24(1):46-52. doi: 10.22034/ijd.2020.232580.1107
58. Duarte GL, Porto da Silva L. Correlation between psoriasis' severity and waist-to-height ratio. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):846-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142854>

- 
59. Norden A, Rekhtman S. Risk of psoriasis according to body mass index: A retrospective cohort analysis. *JAAD*. 2021;86(5):1020-6. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.012>
60. Kong Y, Zhang S, Wu R, Su X, Peng D, Zhao M, Su Y. New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):171. doi: 10.1186/s12944-019-1115-3.
61. Wong Y, Nakamizo S, Tan KJ, Kabashima K. An update on the role of adipose tissues in psoriasis. *Front Immunol*. 2019;10:1507. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01507>
62. Wu S, Li WQ, Han J, Sun Q, Qureshi AA. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):304-10. doi: 10.1002/art.38227. PMID: 24504802; PMCID: PMC4082661.
63. Belinchón-Romero I, Bellot P, Romero-Pérez D, Herraiz-Romero I, Marco F, Frances R, Ramos-Rincón JM. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):8593. doi: 10.1038/s41598-021-88043-8. PMID: 33883616; PMCID: PMC8060289.
64. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):451-7. doi: 10.1159/000500116. Epub 2019 May 10. PMID: 31079092.
65. Jing D, Xiao H, Shen M, Chen X, Han X, Kuang Y, Zhu W, Xiao Y. Association of Psoriasis With Anxiety and Depression: A Case-Control Study in Chinese Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:771645. doi: 10.3389/fmed.2021.771645. PMID: 35004741; PMCID: PMC8738085.

- 
66. Trafford AM, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Association of Psoriasis With the Risk of Developing or Dying of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(12):1390-403. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3056
67. Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Gebauer K, Gupta M, Marshman G, Rubel D, Sullivan J, Wong LC. Psoriasis and infection. A clinical practice narrative. *Australas J Dermatol.* 2019;60(2):91-8. doi: 10.1111/ajd.12895. Epub 2018 Aug 5. PMID: 30079566.
68. Basiony FS, Nour MO. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease association. *Eurasian J Pulmonol.* 2019;21:199-203. DOI: 10.4103/ejop.ejop\_41\_19
69. Svanström C, Lonne-Rahm SB, Nordlind K. Psoriasis and alcohol. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:75-9. doi: 10.2147/PTT.S164104. PMID: 31687362; PMCID: PMC6709030
70. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckl).* 2016 May 27;6:65-71. doi: 10.2147/PTT.S85189. PMID: 29387595; PMCID: PMC5683129.
71. Ferdinando LB, Fukumoto PK, Sanches S, Fabricio LHZ, Skare TL. Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018;64(4):368-73. doi: 10.1590/1806-9282.64.04.368. PMID: 30133617.
72. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrition and Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5405. doi: 10.3390/ijms21155405. PMID: 32751360; PMCID: PMC7432353.
73. Van Acht MR, van den Reek JMPA, de Jong EMGJ, Seyger MMB. The Effect of Lifestyle Changes on Disease Severity and Quality of Life in Patients with Plaque Psoriasis: A Narrative Review. *Psoriasis (Auckl).* 2022;12:35-51. doi: 10.2147/PTT.S294189. PMID: 35433402; PMCID: PMC9007593.

- 
74. Neema S, Sandhu S, Gupta A, Jagadeesan S, Vasudevan B. Unconventional treatment options in psoriasis: A review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2022;88(2):137-43. doi: 10.25259/IJDVL\_22\_2021. PMID: 34623042.
75. Chowdhari S, Saini N. Hsa-miR-4516 mediated downregulation of STAT3/CDK6/UBE2N plays a role in PUVA induced apoptosis in keratinocytes. *J Cell Physiol.* 2014;229(11):1630–8. doi: 10.1002/jcp.24608. PMID: 24610393.
76. Weatherhead SC, Farr PM, Reynolds NJ. Spectral effects of UV on psoriasis. *PhotochemPhotobiol Sci.* 2013;12(1):47–53. 10.1039/c2pp25116g. PMID: 23023652; PMCID: PMC4029364.
77. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2018 Jan;33(1):173-180. doi: 10.1007/s10103-017-2360-1. Epub 2017 Oct 24. PMID: 29067616; PMCID: PMC5756569.
78. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(5):645-69. doi: 10.1111/ddg.13516. PMID: 29750443.
79. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of Apremilast in Combination With Other Therapies for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(4):313-6. doi: 10.1177/1203475416631328. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26848145.
80. Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, Crowley J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *JAAD.* 2016;74(1):134-42. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.001>.

81. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, et al. S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1951-63. doi: 10.1111/jdv.14454. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28895202.
82. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, Betts KA, Augustin M. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258-69. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029. PMID: 32022825; PMCID: PMC7042876.
83. Al-Janabi A, Yiu ZZN. Biologics in Psoriasis: Updated Perspectives on Long-Term Safety and Risk Management. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:1-14. doi: 10.2147/PTT.S328575. PMID: 35024352; PMCID: PMC8747772.
84. Amin M, No DJ, Egeberg A, Wu JJ. Choosing First-Line Biologic Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis: What Does the Evidence Say? *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):1-13. doi: 10.1007/s40257-017-0328-3. PMID: 29080066.
85. Chan WMM, Yew YW, Theng TSC, Liew CF, Oon HH. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a cross-sectional study in Singapore. *Singapore Med J*. 2020;61(4):194-9. doi: 10.11622/smedj.2019152. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31788703; PMCID: PMC7905140
86. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735-41. doi: 10.1001/jama.296.14.1735. PMID: 17032986.
87. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol*. 2012;39(3):212-8. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01408.x. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22035413.



- 
88. Nikolić S, Ćurić N, Mijović R, Ilinčić B, Benc D. Significance and role of homeostatic model assesment in the evaluation of glucose regulation mechanisms. *Med Pregl.* 2017;LXX(5-6):155-61. <https://doi.org/10.2298/MPNS1706155N>
89. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement 2005;112(17):2735-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
90. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
91. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, Manzoor S, Lone KP. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):299-313. doi: 10.1007/s42000-018-0051-3. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171523.
92. Swarup S, Goyal A, Grigorova Y, et al. Metabolic Syndrome. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>
93. Paschoal RS, Silva DA, Cardili RN, Souza CDS. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2018;93(2):2228. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186397. Erratum in: *An Bras Dermatol.* 2018 Jul-Aug;93(4):628-629. PMID: 29723366; PMCID: PMC5916394.
94. Tripolino C, Ciaffi J, Ruscitti P, Giacomelli R, Meliconi R, Ursini F. Hyperuricemia in Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:737573. Published 2021 Sep 22. doi:10.3389/fmed.2021.737573

- 
95. Gisondi P, Targher G, Cagalli A, Girolomoni G. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):127-30. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.005. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24183485.
96. Zhang Y, Liu L, Sun X, et al. Updated Evidence of the Association Between Elevated Serum Uric Acid Level and Psoriasis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:645550. Published 2021 Jun 29. doi:10.3389/fmed.2021.645550
97. Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29939616.
98. Mahjabeen S, Rahman A, Hossain M, Mustari M, Abedin M, Mahmood T, et al. Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Estimated by Homeostatic Model Assessment (HOMA) in Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2020; 8:44-54. doi: [10.4236/jbm.2020.87005](https://doi.org/10.4236/jbm.2020.87005).
99. Aalemi AK, Bahain MB, Hamdard AG. Metabolic Syndrome and Psoriasis: A Case-Control Study in Kabul, Afghanistan. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:1465-71. doi: 10.2147/DMSO.S305806. PMID: 33833537; PMCID: PMC8019617.
100. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol.* 2020.182:840-8. DOI 10.1111/bjd.18245
101. Polic MV, Miskulin M, Smolic M, Kralik K, Miskulin I, Berkovic MC, Curcic IB. Psoriasis Severity-A Risk Factor of Insulin Resistance Independent of Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(7):1486. doi: 10.3390/ijerph15071486. PMID: 30011841; PMCID: PMC6069377.
102. Blegvad C, Nybo Andersen AM, Adam A, Zachariae C, Skov L. Psoriasis as a Predictor of Cardiometabolic Comorbidity in Women: A Study Based on the Danish

- 
- National Birth Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(3):274-8. doi: 10.2340/00015555-3090. PMID: 30460370.
103. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern Med.* 2017;56(13):1613-9. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8209. Epub 2017 Jul 1. PMID: 28674347; PMCID: PMC5519460.
104. Milčić D, Janković S, Vesić S, Milinković M, Marinković J, Čirković A, Janković J. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):46-51. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175178. PMID: 28225956; PMCID: PMC5312178.
105. Gui XY, Yu XL, Jin HZ, Zuo YG, Wu C. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: a hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig.* 2018;9(1):39–43. doi: 10.1111/jdi.12663
106. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2018;93(2):205-11. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186168. PMID: 29723384; PMCID: PMC5916391.
107. Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):797-806. doi: 10.1111/jdv.18044. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35238067.
108. Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an Immune-Mediated and Inflammatory Systemic Disease: From Pathophysiology to

- Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021;9(11):1511. Published 2021 Oct 21. doi:10.3390/biomedicines9111511
109. Jagannathan R, Neves JS, Dorcelly B, Chung ST, Tamura K, Rhee M, Bergman M. The Oral Glucose Tolerance Test: 100 Years Later. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3787-805. doi: 10.2147/DMSO.S246062. PMID: 33116727; PMCID: PMC7585270.
110. Diabetes Trials Unit. HOMA2 calculator: overview [Internet]. [cited 2021 Aug 21]. Available from: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>
111. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab (Lond)*. 2010;7:26. doi: 10.1186/1743-7075-7-26. PMID: 20374655; PMCID: PMC2857836.
112. Kirk RE. *Experimental design: Procedures for the behavioral sciences*. 4th ed. Thousand Oaks, CA:Sage;2013.
113. Finch WH, Bolin JE, Kelley K. *Multilevel modeling using R*. 2<sup>nd</sup> ed. Chapman et Hall/CRC;2019JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1)[Computer software].
114. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria; 2020. Available from <https://www.R-project.org/>.
115. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D. R Core Team (2020). *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models\_*. R package version 3.1-150. Available from <https://CRAN.R-project.org/package=nlme>.

- 
116. Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software* 2015; 67(1):1-48. doi:10.18637/jss.v067.i01.
117. JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1)[Computer software].
118. Dagdelen D, Karadag AS, Kasapoglu E, Wang JV, Erman H. Correlation of metabolic syndrome with serum omentin-1 and visfatin levels and disease severity in psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2020. 33(6)e14378. <https://doi.org/10.1111/dth.14378>
119. Bostoen J, Van Praet L, Brochez L, Mielants H, Lambert J. A cross-sectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):507-11. doi: 10.1111/jdv.12071. PMID: 24772493.
120. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):27-40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30017705.
121. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartin-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(1):128-35. doi: 10.1111/jdv.15159. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29953676.
122. Botelho KP, Andrade Pontes MA, Rodrigues CEM, Freitas MVC. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Patients with Psoriasis Treated with TNF Inhibitors and the Effects of Anti-TNF Therapy on Their Lipid Profile: A Prospective Cohort Study. *Metab Syndr Relat Dysord*. 2020;DOI: 10.1089/met.2019.0092.
123. Hu SC, Lan CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol*

- Sci. 2017 Oct 21;18(10):2211. doi: 10.3390/ijms18102211. PMID: 29065479; PMCID: PMC5666891.
124. Ku SH, Kwon WJ, Cho EB, Park EJ, Kim KH, Kim KJ. The Association between Psoriasis Area and Severity Index and Cardiovascular Risk Factor in Korean Psoriasis Patients. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):360-3. doi: 10.5021/ad.2016.28.3.360. Epub 2016 May 25. PMID: 27274635; PMCID: PMC4884713.
125. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1014-24. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.053. PMID: 24238156.
126. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79 Suppl 7:S10-7. doi: 10.4103/0378-6323.115506. PMID: 23974690.
127. Fernandez-Torres RM, Paradela S, Fonseca E. Psoriasis in patients older than 65 years. A comparative study with younger adult psoriatic patients. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(6):586-91. doi: 10.1007/s12603-012-0009-0. PMID: 22660002.
128. Stanescu AMA, Stefani C, Grajdeanu IV, Serban B, Ciobanu G, Diaconu CC. Severity of Psoriasis Associated with Metabolic Syndrome. *Rev Chim.* 2019;70(6):2072-9. <https://doi.org/10.37358/RC.19.6.7278>
129. Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 9th edition. New York: McGraw-Hill; 2019. Psoriasis;p.457-97.
130. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Rise of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(1):67-74. doi: 10.1002/acr.22926. Erratum in: *Arthritis Care Res*

- (Hoboken). 2019 Apr;71(4):574. PMID: 27111228.
131. Husni ME. Comorbidities in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41(4):677-98. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.008. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26476226.
132. Bonanad C, Gonzales-Parra, Rivera R, Carrascosa JM, Dauden E, Oliveira A, Botella-Estrada R. Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Implications in Psoriasis Associated With Cardiovascular Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(9):800-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.023. Epub 2017 Jun 11. PMID: 28610662.
133. Snekvik I, Nilsen TIL, Romundstad PR, Saunes M. Psoriasis and cardiovascular disease risk factors: the HUNT Study, Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 May;32(5):776-82. doi: 10.1111/jdv.14835. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29397035.
134. Mahyoodeen NG, Crowther NJ, Tikly M. Double trouble: psoriasis and cardiometabolic disorders. *Cardiovasc J Afr*. 2018;29(3):189-94. doi: 10.5830/CVJA-2017-055. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29293257; PMCID: PMC6107739.
135. Tveit KS, Duvetorp A, Østergaard M, Skov L, Danielsen K, Iversen L, Seifert O. Treatment use and satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis: results from the NORdic PATient survey of Psoriasis and Psoriatic arthritis (NORPAPP). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):340-54. doi: 10.1111/jdv.15252. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30242921; PMCID: PMC6587823.
136. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):68-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07986.x. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17553036.
137. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic

- syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1357-65. doi: 10.3899/jrheum.140021. Epub 2014 Jun 15. PMID: 24931949.
138. Amer AM, Mohamed SG, Albalat WM. Correlation between Metabolic Syndrome and Psoriasis. 2021;85(2):4253-6. Doi: 10.21608/EHJM.2021.209047
139. Bhati SS, Shah A, Chaudhary S, Saket Kumar, Tomar A, Jain S. Metabolic Syndrome in psoriasis: a hospital based cross-sectional study in Central India. *Int J Med Res Rev.* 2019;7(04):315-23.doi:10.17511/ijmrr. 2019.i04.10
140. Sharma A, Gopalakrishnan D, Kumar R, Vijayvergiya R, Dogra S. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis patients: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2013 Dec;16(6):667-73. doi: 10.1111/1756-185X.12134. Epub 2013 Jun 20. PMID: 24382278.
141. Higuíta-Gutiérrez LF, Martínez Quiroz WJ, Cardona-Arias JA. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Association with Sociodemographic Characteristics in Participants of a Public Chronic Disease Control Program in Medellin, Colombia, in 2018. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1161-9. doi: 10.2147/DMSO.S242826. PMID: 32346303; PMCID: PMC7169935.
142. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship Between Smoking and the Clinical Severity of Psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1580–4. doi:10.1001/archderm.141.12.1580
143. Bayaraa B, Imafuku S. Relationship between environmental factors, age of onset and familial history in Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45(6):715-8. doi: 10.1111/1346-8138.14321. Epub 2018 Apr 3. PMID: 29611229.



- 
144. Fatema F, Ghoshal L, Saha A, Agarwal S, Bandyopadhyay D. Early-Onset Versus Late-Onset Psoriasis: A Comparative Study of Clinical Variables, Comorbidities, and Association with HLA CW6 in a Tertiary Care Center. *Indian J Dermatol*. 2021;66(6):705. doi: 10.4103/ijd.ijd\_45\_21. PMID: 35283511; PMCID: PMC8906303).
145. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, Gunal EK, Dogru A, Bayindir O, et al. Impact of Having Family History of Psoriasis or Psoriatic Arthritis on Psoriatic Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):63-8. doi: 10.1002/acr.23836. PMID: 30680951.
146. Egeberg A, Skov L, Zachariae C, Gislasen GH, Thyssen JP, Mallbris L. Duration of Psoriatic Skin Disease as Risk Factor for Subsequent Onset of Psoriatic Arthritis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(6):546-50. doi: 10.2340/00015555-2912. PMID: 29487945.
147. Mohamat NE, Elshimi E. Relation between insulin resistance and severity of psoriasis in Egyptian patients. *ESDV*. 2020;40(1):29-33. DOI: 10.4103/ejdv.ejdv\_20\_19
148. Wardhana M, Adiguna MS, Nareswari PAD. Positive correlation of psoriasis vulgaris severity and HOMA-IR. *BDVJ*. 2019;2(1):17-20. doi: 10.15562/bdv.v2i1.18
149. Malkic Salihbegovic E, Hadzigraphic N, Cickusic AJ. Psoriasis and metabolic syndrome. *Med Arch*. 2015;69(2):85-7. doi:10.5455/medarh.2015.69.85-87
150. Madanagobalane S, Anandan S. Prevalence of metabolic syndrome in South Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: a hospital-based case-control study. *Indian J Dermatol*. 2012;57(5):353-7. doi: 10.4103/0019-5154.100474. PMID: 23112353; PMCID: PMC3482796.
151. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(6):662-5. doi: 10.4103/0378-6323.72462. PMID: 21079309.

152. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, Sreenivas V. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5):510-8. doi: 10.4103/0378-6323.183638. PMID: 27297282.
153. Özkan SG, Yazısız H, Behlül A, Gökbelen YA, Borlu F, Yazısız V. Prevalence of metabolic syndrome and degree of cardiovascular disease risk in patients with Psoriatic Arthritis. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(1):40-45. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.16052. Epub 2017 Mar 1. Erratum in: *Eur J Rheumatol.* 2017 Dec;4(4):307. PMID: 28293452; PMCID: PMC5335886.
154. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *MetabSyndrRelatDisord.* 2010;8(4):331-4. doi:10.1089/met.2009.0124
155. Romero-Pérez D, Belinchón Romero I, Ramos Rincón JM. Homeostasis model assessment (HOMA) and insulin resistance in psoriasis. *Acta Dermosifiliogr.* 2021;112(9):867-8. DOI: [10.1016/j.adengl.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.adengl.2021.07.009)
156. Ranajit B, Subhankar Ch. ESICON 2018 Abstracts. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2018; 22(1):17-93.
157. Abogamal AF, Mahmoud E, Abdulhakiem S, Abdellatif S, Abdalaziz AF. Insulin resistance in patients with psoriatic arthritis. *AAMJ.*2014;12(3):95-116. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.5165>

- 
158. Mohannad N, Zehairy M, Darwish M. AB0805 Premature atherosclerosis in psoriatic arthritis (PsA) patients and its possible association with insulin resistance & serum leptin level. *Ann Rheum Di.* 2020;79:1704.
159. Zhang HJ, Tan X, Wang NJ. National trends in insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction among adults with prediabetes: NHANES 2001-2016. *Chronic Dis Transl Med.* 2021;7(2):125-34. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.003. PMID: 34136772; PMCID: PMC8180442.
160. Branisteanu DE, Nicolescu AC, Branisteanu DC, Branisteanu CI, Dragoi AC, Bogdanici CM, et al. Cardiovascular comorbidities in psoriasis (Review). *Exp Ther Med.* 2022;23(2):152. doi: 10.3892/etm.2021.11075. Epub 2021 Dec 17. PMID: 35069833; PMCID: PMC8753969.
161. Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based Chronic Disease, Adiposity and Dysglycemia Drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(5):525-38. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.044. PMID: 32029136; PMCID: PMC7187687.
162. Salunke AS, Nagargoje MV, Belgaumkar VA, Tolat SN, Chavan RB. Association of Metabolic Syndrome in Chronic Plaque Psoriasis Patients and their Correlation with Disease Severity, Duration and Age: A Case Control Study from Western Maharashtra. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):WC06-WC10. doi: 10.7860/JCDR/2017/24390.10348. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28969252; PMCID: PMC5620893.
163. Jung YA, Kang LL, Kim HN, Park HK, Hwang HS, Park KY. Relationship between Marital Status and Metabolic Syndrome in Korean Middle-Aged Women: The Sixth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2013-2014). *Korean J Fam Med.*

- 2018;39(5):307-12. doi:10.4082/kjfm.17.0020
164. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H, Gheshlagh RG. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2021;7(1):4. doi: 10.1186/s40842-021-00117-8. PMID: 33648597; PMCID: PMC7923824.
165. Dregan A, Rayner L, Davis KAS, Bakolis I, Arias de la Torre J, Das-Munshi J, Hatch SL, Stewart R, Hotopf M. Associations Between Depression, Arterial Stiffness, and Metabolic Syndrome Among Adults in the UK Biobank Population Study: A Mediation Analysis. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(6):598-606. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4712. PMID: 31995135; PMCID: PMC6990710.
166. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Vieira IS, Magalhães PVDS, Kapczinski F, Souza LDM, da Silva RA, Oses JP, Wiener CD. Metabolic syndrome, depression and anhedonia among young adults. *Psychiatry Res.* 2019;271:306-10. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.009. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30522000.
167. Sy RG, Llanes EJ, Reganit PF, Castillo-Carandang N, Punzalan FE, Sison OT, Khaing NE, Poulton R, Woodward M, Tai ES. Socio-demographic factors and the prevalence of metabolic syndrome among filipinos from the LIFECARE cohort. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21 Suppl 1:S9-17. doi: 10.5551/jat.21\_sup.1-s9. PMID: 24452117.
168. Alves R, Santos AJ, Kislaya I, Nunes B, Freire AC. Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Fatores Associados [Metabolic Syndrome in Portugal: Prevalence and Associated Factors]. *Acta Med Port.* 2021 Oct 6. Portuguese. doi: 10.20344/amp.15051. Epub ahead of print. PMID: 34615592.

- 
169. Ge H, Yang Z, Li X, Liu D, Li Y, Pan Y, Luo D, Wu X. The prevalence and associated factors of metabolic syndrome in Chinese aging population. *Sci Rep.* 2020;10(1):20034. doi: 10.1038/s41598-020-77184-x. PMID: 33208868; PMCID: PMC7675973.
170. Lakshmi S, Nath AK, Udayashankar C. Metabolic syndrome in patients with psoriasis: A comparative study. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(2):132-7. doi:10.4103/2229-5178.131080
171. Kobo O, Leiba R, Avizohar O, Karban A. Normal body mass index (BMI) can rule out metabolic syndrome: An Israeli cohort study [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(19):e15744]. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(9):e14712. doi:10.1097/MD.00000000000014712
172. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):153-66. doi: 10.1038/s41584-019-0175-0. PMID: 30742092.
173. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):915-23. doi: 10.1002/art.39494. PMID: 26555117.
174. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2010;146(7):721-6. doi: 10.1001/archdermatol.2010.141. PMID: 20644032.
175. An I, Ucmak D, Ozturk M, Aksoy M, Yildiz I, Ucan E. Neutrophil/Lymphocyte ratio, platelet/Lymphocyte ratio, mean platelet volume and C-reactive protein values in

- psoriatic arthritis patients. *Ann Med Res.* 2019;26(5):894-8.  
URI: <http://hdl.handle.net/11616/54075>
176. Houttekiet C, de Vlam K, Neerinckx B, Lories R. Systematic review of the use of CRP in clinical trials for psoriatic arthritis: a concern for clinical practice? *RMD Open.* 2022;8(1):e001756. doi:10.1136/rmdopen-2021-001756
177. Gisondi P. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *Drug Dev Res.* 2014;75 Suppl 1:S70-2. doi: 10.1002/ddr.21201. PMID: 25381984.
178. Kwon HH, Kwon IH, Choi JW, Youn JI. Cross-sectional study on the correlation of serum uric acid with disease severity in Korean patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(5):473-8. doi: 10.1111/j.1365-2230.2010.03988.x. PMID: 21679368.
179. Lai TL, Yim CW, Wong PY, Leung MC, Ng WL. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(4):843-9. doi: 10.1111/1756-185X.13265. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29349920.
180. Lambert JR, Wright V. Serum uric acid levels in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1977;36:264–67. PMID: 1136/ard.36.3.264
181. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol.* 2000;6:6–9. PMID: 1097/00124743-200002000-00001
182. Kaine J, Song X, Kim G, Hur P, Palmer JB. Higher Incidence Rates of Comorbidities in Patients with Psoriatic Arthritis Compared with the General Population Using U.S. Administrative Claims Data. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(1):122-32. doi: 10.18553/jmcp.2018.17421. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29694270.

# PRILOZI

## Prilog 1

### INFORMACIJA ZA ISPITANIKA

Poštovani,

Na Klinici za kožno-venerične bolesti KC Vojvodine u toku je istraživanje pojave metaboličkog sindroma kod bolesnika sa psorijazom. Iz dosadašnjih istraživanja je izvučena hipoteza da postoji povezanost između metaboličkog sindroma i nekolicine bolesti sa inflamatornom komponentom, uključujući i psorijazu. Cilj ovog istraživanja je utvrđivanje dijagnostičkih protokola za ranu detekciju metaboličkog sindroma, a sve u cilju sprečavanja eventualnih komorbiditeta i mortaliteta. Tokom ispitivanja planira se uzimanje anamnestičkih podataka, kao i podataka iz medicinske dokumentacije, potom se planira klinički pregled i rutinske analize iz krvi.

Svi podaci dobijeni tokom ispitivanja su poverljivi, što znači da je garantovana njihova tajnost. Od ovog ispitivanja ne treba da očekujete materijalnu ili kakvu drugu ličnu korist. Vaše učešće u ispitivanju je dobrovoljno. Slobodni ste da o ovom istraživanju postavite pitanja i dobijete dodatne informacije i razjašnjenja od dr Olivera Levakov, u direktnom kontaktu ili putem telefona: 021 484 3292. Vaš nepristanak na učešće ili odustajanje od učešća u istraživanju neće uticati na dalji tok Vašeg lečenja i odnos lekara prema Vama.

Ukoliko prihvatate da učestvujete u istraživanju, molim Vas da potpišete ponuđeni obrazac.

S poštovanjem,

Dr Olivera Levakov

Klinika za kožno-venerične bolesti, UKC Vojvodine

## SAGLASNOST INFORMISANOG ISPITANIKA

Ja, \_\_\_\_\_ (ime i prezime ispitanika) pročitao/la sam i razumeo/la tekst Informacije za ispitanika koji se odnosi na istraživanje pojave metaboličkog sindroma kod bolesnika sa psorijazom, a koje se sprovodi na Klinici za kožno-venerične bolesti KC Vojvodine u Novom Sadu.

Na sva eventualna dodatna pitanja u vezi sa navedenim istraživanjem mogao/la sam dobiti odgovor od istraživača, dr Olivere Levakov.

Upoznat/a sam da moj nepristanak na istraživanje ili odustajanje od istraživanja neće uticati na dalji tok mog lečenja. Garantuje mi se tajnost ličnih podataka. Od ovog istraživanja ne očekujem nikakvu ličnu korist.

Svesno i dobrovoljno pristajem da učestvujem u ispitivanju, na način i pod uslovima opisanim u Informaciji za ispitanika.

Potpis ispitanika \_\_\_\_\_

Potpis lekara \_\_\_\_\_



**Prilog 2.**

**UPITNIK ZA BOLESNIKE SA PSORIJAZOM**

**Ime i prezime:** \_\_\_\_\_

**Uzrast (god):** -----

**Pol:** 0-muški 1-ženski

**Mesto boravka:** 0- grad 1-selo

**Bračno stanje:** 0-neoženjen/neudata

1-u braku ili vanbračna zajednica

2-razveden/razvedena

3-udovac/udovica

**Školska sprema:** 0-osnovna škola

1-srednja škola

2-viša škola

3-visoka škola

**Radni status:** 0-nezaposlen

1-zaposlen

2-učenik/student

3-domaćica

4-penzioner

**Pušenje:** 0-nepušač

1-bivši pušač

2-aktivni pušač do 5 cigareta dnevno

3-aktivni pušač do 5-20 cigareta dnevno

4-aktivni pušač preko 20 cigareta dnevno

**Konzumacija alkohola:**

0-ne konzumira

1-da, ponekad

2-da, umereno (do dva pića dnevno za žene, do tri za muškarce)

3-da, prekomerno (više od dva pića dnevno za žene, više od tri za muškarce)

**Bavljenje sportom:** 0-ne    1-neredovno    2-redovno (više od 30 min dnevno, minimum pet puta nedeljno)

**Komorbiditeti:** \_\_\_\_\_

**Terapija psorijaze:**

1-lokalna

2-oralna retinoidi

3-oralna metotrexat

4-oralna ciklosporin

5-PUVA terapija

6-biološka terapija

**Sklonost depresivnom raspoloženju:**

0-ne

1-da

2-dijagnoza depresije

**Uzrast kada je bolest počela (god.):** \_\_\_\_\_

**Dužina trajanja bolesti (god.):** \_\_\_\_\_

**Stres koji je prethodio:** 0-ne    1-da

**PsA (Caspar):** 0-nema    1-rani    2-kasni, radiografske promene

**Porodična anamneza na psorijazu:** 0-ne    1-da

**Porodična anamneza na KVB:** 0-negativna

1-koronarna ishemijska bolest srca (IBS)

2-cerebrovaskularna ishemija (CVI)

3-periferna arterijska bolest (PAB)

**Porodična anamneza na hipertenziju:** 0-ne      1-da

**Porodična anamneza na dijabetes:** 0-ne      1-da

**Porodična anamneza na maligne bolesti:** 0-ne      1-da

**Visina (m):** \_\_\_\_\_

**Telesna težina (kg):** \_\_\_\_\_

**Obim struka (cm):** \_\_\_\_\_

**Krvni pritisak (mmHg):** \_\_\_\_\_

**PASI:** \_\_\_\_\_

**BSA (%):** 0-lokalizovana bolest (<10%BSA)

1-diseminovana bolest (>10%BSA)

**Prilog 3.**

**PASI calculation and body diagram**

Complete this section if your patient has severe chronic plaque psoriasis of the whole body

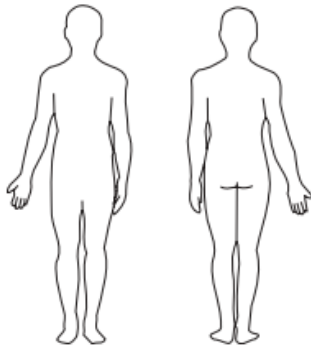
**Patient details**

First Name  Dermatologist's name   
 Family Name  Date of assessment   
 Dermatologist's signature

Psoriasis Area and Severity Index (PASI); a quantitative rating scale for measuring the severity of psoriatic lesions based on area coverage and plaque appearance. Please complete all sections of the table and shade in the affected areas on the body diagrams below.

Plaque characteristic	Rating score	Body region (and weighting factor)			
		Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None 1 = Slight				
Thickness	2 = Moderate 3 = Severe				
Scaling	4 = Very severe				
Add together each of the 3 scores for each of the body regions to give 4 separate sub totals.					
Sub Totals		A1=	A2=	A3=	A4=
Multiply each sub total by amount of body surface area represented by that region i.e. A1 x 0.1 for head, A2 x 0.2 for upper limbs, A3 x 0.3 for trunk, A4 x 0.4 for lower limbs to give a value B1, B2, B3 and B4 for each body region respectively					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1=	B2=	B3=	B4=
Degree of involvement as % for each body region affected; (score each region with score between 0-6)	0 = None				
	1 = 1-9% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%				
For each body region multiply sub total B1, B2, B3 and B4 by the score (0-6) of the % of body region involved to give 4 subtotals C1, C2, C3 and C4					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1=	C2=	C3=	C4=
The patient's PASI score is the sum of C1+C2+C3+C4				PASI=	

Please shade in the affected areas



**Prilog 4. SKRAĆENICE**

PsO - Psorijaza

PsA - Psorijatski artritis

IR - Insulinska rezistencija

MetS - Metabolički sindrom

TNF - Tumor necrosis factor

HLA - Human leukocyte antigen

IL - Interleukin

PASI - Psoriasis Severity Index

BSA - Body Surface Area

PGA - Physician Global Assessment

DLQI - Dermatology Life Quality Index

CASPAR - Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

BMI - Body Mass Index

KVB - Kardiovaskularne bolesi

CVI – Cerebrovaskularni inzult

T2DM - Diabetes mellitus tip 2

HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HOMA-B - Homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function

HOMA-S - Homeostasis model assessment of insulin sensitivity

HDL - High-density lipoprotein

LDL - Low-density lipoprotein

NAFLD – Non alcoholic fatty liver disease

UBC - Upalne bolesi creva

MTX - Metotrexat

INF- $\gamma$  - Interferon gamma

RF - Reuma faktor

ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay

HIV - Human immunodeficiency virus

HOBP - Hronična opstruktivna bolest pluća

UV - Ultra Violet

UVA -Ultra Violet A Light

UVB - Ultra Violet B Light

PUVA - Psoralen + Ultra Violet A Light

CRP - C-reactive protein

IDF - International Diabetes Foundation

JASSO - Japan Society for the Study of Obesity

NCEP ATP III - National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III

EGIR - European Group for the Study of Insulin resistance Guidelines

ACE - American College of Endocrinology

AHA/NHLBI - American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute  
and the National Heart, Lung, and Blood Institute

OGTT - Oral Glucose Tolerance Test

WHO - World Health Organization

## План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
„Корелација компоненти метаболичког синдрома са тежином клиничке слике код болесника са псоријазом”
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
а) Универзитетски клинички центар Војводине, Клиника за дерматовенерологију
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
Клиничка истраживања, докторске академске студије
<b>1. Опис података</b>
<p>1.1 Врста студије</p> <p><i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i></p> <p><b>Испитивање је спроведено као проспективна рандомизирана студија по типу хоспиталне студије пресека (енгл. <i>Hospital-based cross sectional study</i>) на Клиници за дерматовенерологију УКЦ Војводине.</b></p>
<p>1.2 Врсте података</p> <p>а) квантитативни</p> <p>б) квалитативни</p>
<p>1.3. Начин прикупљања података</p> <p>а) анкете, упитници, тестови: <b>Анкета о личним навикама, општем здравственом стању и породичној анамнези</b></p> <p>б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи: <b>Физички преглед, ПАСИ скор, лабораторијске анализе, РТГ зглобова</b></p> <p>в) генотипови: навести врсту _____</p> <p>г) административни подаци: навести врсту _____</p> <p>д) узорци ткива: навести врсту _____</p> <p>ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____</p>

е) текст, навести врсту: **библиографски наводи**

ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_

з) остало: описати \_\_\_\_\_

### 1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

#### 1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека **.xlsx**

б) SPSS фајл, датотека **.sav**

в) PDF фајл, датотека **.pdf**

г) Текст фајл, датотека **.docx**

д) JPG фајл, датотека **.jpg**

е) Остало, датотека **.jpg**. JASP статистички програм **.jasp**

#### 1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли: **50**

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **105 испитаника, ПАСИ, БМИ, лаб.налази, РТГ, ОГТТ**

#### 1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је \_\_\_\_\_

б) варијабле које се више пута мере односе се на \_\_\_\_\_

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као \_\_\_\_\_

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

а) *Да*

б) *Не*



Ако је одговор не, образложити \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

#### 2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип-**студија пресека**

б) корелационо истраживање, навести тип корелациона и регресиона анализа, прикупљање података, истраживање на пацијентима са псоријазом и упоређивање варијабли

ц) анализа текста, навести тип прикупљање података **анализом доступне литературе**

д) остало, навести шта \_\_\_\_\_

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 2.2 Квалитет података и стандарди

#### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

\_\_\_\_\_

#### 2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

**Квалитет података је контролисан применом различитих статистичких тестова и одбацивањем екстрема, поређењем са литературним подацима**

---

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

**Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима.**

---

### 3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду**

3.1.2. URL адреса **<https://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>**

3.1.3. DOI \_\_\_\_\_

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---

---

3.2 Мета подаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? \_\_\_\_\_

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

---

*Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.*

---

---

---

---

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? **трајно**

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

---

---

#### 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности ([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да Не**

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

**30.04.2013. Етички одбор клиничког центра Војводине и Комисија за етичност клиничких истраживања Медицинског факултета у Новом Саду**

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

а) Подаци нису у отвореном приступу

**б) Подаци су анонимизирани**

ц) Остало, навести шта

---

---

## 5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

**а) јавно доступни**

б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

---

---

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

---

---

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

**Ауторство-некомерцијално-делити под истим условима**

## 6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

**Оливера Леваков; [olivera.levakov@mf.uns.ac.rs](mailto:olivera.levakov@mf.uns.ac.rs)**

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

**Оливера Леваков; [olivera.levakov@mf.uns.ac.rs](mailto:olivera.levakov@mf.uns.ac.rs)**

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

**Оливера Леваков; [olivera.levakov@mf.uns.ac.rs](mailto:olivera.levakov@mf.uns.ac.rs)**