



**UNIVERZITET U NIŠU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Damevska S. Katerina**

**UTVRĐIVANJE POVEZANOSTI HRONIČNE PLAK  
PSORIJAZE I OSNOVNIH KRITERIJUMA  
METABOLIČKOG SINDROMA**

Doktorska disertacija

**Niš, 2014**

**Mentor**

Prof.dr Ivana Binić

Klinika za dermatologiju i venerologiju, KC Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

**Članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:****Prof. dr Milica Pešić, predsednik**

Klinika za endokrinologiju, KC Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

**Prof. dr Ivana Binić, mentor i član**

Klinika za dermatologiju i venerologiju, KC Niš, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

**Prof. dr Marina Jovanović, član**

Klinika za kožno-venerične bolesti, Klinički centar Novi Sad, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

## **Utvrđivanje povezanosti hronične plak psorijaze i osnovnih kriterijuma metaboličkog sindroma**

### **Rezime**

Psorijaza je hereditarna, hronična bolest kože, koja zahvata 1–3 % ukupne populacije. Danas se psorijaza posmatra kao inflamatorna bolest koja je rezultat aktivacije Th1/Th17 ćelija, sa hronično povećanim vrednostima proinflamatornih citokina.

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja zbir međusobno povezanih oboljenja kao insulinska rezistencija, debljina, hipertenzija i dislipidemija. Drugi manje obrađeni faktori kao ishrana, genetski faktori, konzumacija alkohola, fizička aktivnost, lekovi, kao i niz psihosocijalnih faktora mogu uticati na pojavu metaboličkog sindroma.

Veliki broj istraživanja je ukazao na povezanost psorijaze i metaboličkog sindroma. Ova povezanost se objašnjava stanjem hronične inflamacije koje je prisutno kod psorijaze.

Malo je podataka o uticaju lekova na metabolički sindrom. Antipsorijatični lekovi mogu negativno da utiču na individualne komponente metaboličkog sindroma, kao krvni pritisak i koncentracije lipida.

Tako, cilj ove studije je bio utvrđivanje prevalencije metaboličkog sindroma, komorbiditeta i komedikacije kod bolesnika sa psorijazom koji nikada nisu tretirani sistemskim antipsorijatičnim lekovima. U radu je korišćen analitički epidemiološki metod, a ispitivanje je sprovedeno po tipu anamnestičke (case-control) studije. Istraživanje je sprovedeno na Univerzitetnoj klinici za dermatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet "Sv. Kiril i Metodij" u Skoplju, u periodu od septembra 2011. do kraja aprila 2012. godine. Inkluzioni kriterijumi za ispitanike sa psorijazom su bili: uzrast iznad 18 godina i klinički dijagnostikovana plak psorijaza sa trajanjem od najmanje 6 konsektivnih meseci. Pacijenti koji su ikada uzimali sistemske antipsorijatične lekove kao ciclosporin, metotreksat, PUVA terapiju i biološke lekove su bili isključeni iz studije. Pacijenti sa drugim tipom psorijaze (gutatna, eritrodermijska, pustulozna) kao i pacijenti sa istorijom autoimunih bolesti su takođe bili isključeni. Prikupljeni su

demografski podaci, visina, težina, obim struka, podaci o navici pušenja i konzumacija alkohola, BMI, krvni pritisak, uzrast tokom pojave psorijaze, tip i težina psorijaze, kao i prisusvo psorijatičnog artritisa. Težina psorijaze je utvrđivana pomoću Psoriasis Area and Severity Index (PASI) i površine zahvaćene kože (BSA). Metablički sindrom je bio dijagnostifikovan u saglasnosti sa ATP III kriterijumima. Kontrolna grupa je uparivana po polu i uzrastu ( $\pm 1$  god).

Utvrđivan je odnos šansi (Odds ratios - OR) sa 95% intervalom poverenja (confidence interval - CI). Proporcije metaboličkog sindroma i njegovih individualnih komponenti za pacijente sa psorijazom je bio upoređivan sa mečovanom kontrolnom grupom. Komparacija je urađena pomoću Student-ovog t-testa za parametarske kontinuirane varijable, Mann-Whitney U test za neparametarske kontinuirane varijable i Hi-kvadrant test za kvantitativne varijable. Potencijalni prediktori za pojavu MetS su bili identifikovani pomoću univarijantne i multivarijantne logističke regresije.

U studiji su bili uključeni 122 bolesnika sa psorijazom (52 muškarca i 70 žena, srednjeg uzrasta 51.5 godina, SD 15.56) i 122 kontrolna ispitanika, uparenih po polu i uzrastu (srednja uzrast 51.9). Prosečna starost bolesnika u početku bolesti iznosi 33 godine. Prosečno ukupno trajanje bolesti iznosi oko 18 godina. Pozitivnu porodičnu anamnezu imalo je 17 % bolesnika. U odnosu na tip psorijaze, veći broj ispitanika ima Tip 1 (64%). Potvrđeni psorijatični artritis imalo je 13% bolesnika. Srednja vrednost BSA iznosila je 15,23 (SD 13.09). U odnosu na ekstenzitet psorijaze 46.7% ispitanika imalo je lokalizovanu, a 53.2% diseminovanu bolest.

Prevalencija metaboličkog sindroma kod grupe sa psorijazom iznosi 24.59%, od kojih je 53.3% muškog pola. Prema ATP III definiciji, tri zadovoljena kriterijuma imalo je 39% ispitanika, četiri kriterijuma zadovoljilo je 39%, a 20% ispitanika je zadovoljilo svih pet kriterijuma. Najzastupljeniji kriterijum je povećana vrednost TG, a najmanje zastupljeni kriterijum je povećana glikemija našte.

U cilju analize faktora koji utiču na pojavu metaboličkog sindroma, urađena je komparacija grupe sa psorijazom i kontrolne grupe. Prevalencija MetS kod ispitanika sa psorijazom iznosi 24.6%, a kod kontrolne grupe 22.9%. Utvrđena razlika nije statistički značajna,  $\chi^2 = 0.090$ ;  $p = 0.764$ . U odnosu na zastupljenost osnovnih kriterijuma MetS, statistički

značajna razlika utvrđena je kod gojaznosti (56.5 % vs 35.2 %, OR 2.07, 95 % CI 1.24– 3.46,  $p = 0.005$ ) i povećane vrednosti TG (41.8 % vs 28.7 %, OR 1.78, 95 % CI 1.04–3.04,  $p = 0.032$ ).

Pušenje je bilo signifikantno češće kod ispitanika sa psorijazom u odnosu na kontrolne ispitanike (OR 1.813, 95 % CI 1.091–3.013,  $p = 0.021$ ). Takođe, ispitanici sa psorijazom su imali veći prosečni BMI (26.24, SD 4.42) upoređeni sa kontrolnim ispitanicima (24.73, SD 3.86),  $p = 0.005$ .

U odnosu na prisustvo MetS, pacijenti sa psorijazom su podeljeni u dve grupe. Bolesnici sa psorijazom sa MetS bili su stariji ( $p = 0.001$ ), sa većim prosečnim BMI ( $p = 0.001$ ), upoređeni sa bolesnicima sa psorijazom bez MetS. Metabolički sindrom nije bio povezan sa težinom psorijaze ( $p=0.674$ ), kao ni sa polom, navikama pušenja i konzumacijom alkohola, kliničkim karakteristikama psorijaze kao ni sa prisustvom psorijatičnog artritisa.

U cilju identifikacije prediktivnih varijabli za pojavu metaboličkog sindroma, urađena je univarijantna i multivarijantna logistička regresija. Analiza je utvrdila da su uzrast (OR 1.049, 95 % CI 1.014–1.085,  $p = 0.005$ ), BMI (OR 1.268, 95 % CI 1.124–1.430,  $p < 0.001$ ), i povećane vrednosti triglicerida (OR 35.59, 95 % CI 12.593–100.6,  $p < 0.001$ ), prediktori MetS.

Velik je broj dokaza o povezanosti psorijaze i kardiovaskularnog rizika. Tri faktora doprinose pojavi nepovoljnog kardiovaskularnog profila kod bolesnika sa psorijazom: sistemska inflamacija, sistemska terapija i stil života. Poslednje decenije, povezanost psorijaze i MetS je veoma istraživana. Značajan broj malih case-control studija, velike populacione studije kao i nekoliko meta-analiza pokazuju povezanost psorijaze i MetS. Mali broj studija ne nalaze takvu povezanost. Prevalencija MetS kod bolesnika sa psorijazom kod raznih studija kreće se od 4 % do 53 %. Podaci o zastupljenosti pojedinih komponenata MetS su kontradiktorni.

Rezultati našeg istraživanja nisu utvrdili statistički značajnu razliku u prevalenci metaboličkog sindroma između bolesnika sa psorijazom i kontrolnih ispitanika (24.6 % vs. 22.9 %, OR 1.095,  $p = 0.764$ ). Slično našim nalazima, Mebazaa i sar. (*J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011) nalaze veću prevalenciju MetS kod bolesnika sa psorijazom, ali ta razlika nije bila statistički signifikantna (35.5 % vs. 30.8 %,  $p = 0.095$ ). Kim i sar. (*Ann Dermatol*, 2012) i Chen i sar. (*Arch Dermatol*, 2008) nalaze da je prevalencija MetS kod bolesnika sa psorijazom čak niža

u odnosu na kontrolne ispitanike. U našem istraživanju, od individualnih komponenata MetS, samo su hipertrigliceridemija i abdominalna gojaznost povezane sa psorijazom. Ovi su rezultati u saglasnosti sa većinom novijih istraživanja. Slično rezultatima Gisondi-ja i sar. (*Br J Dermatol*, 2007) i Kutlu i sar. (*Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011), nismo našli povezanost između težine psorijaze i MetS. Suprotno tome, Sommer i sar. (*Arch Dermatol Res*, 2006) nalaze veću prevalenciju MetS kod pacijenata sa teškom psorijazom. Treba napomenuti da je logistička regresija izdvojila uzrast, BMI i hipertrigliceridemiju kao varijable koje utiču na pojavu MetS.

Nekoliko je mogućih objašnjenja razlike između našeg i ostalih istraživanja. Prvo, neke studije nisu kompletno uparivane po polu i uzrastu, što može značajno da utiče na rezultate istraživanja. Osim toga, neke studije imaju rizik od selekcionane i detekcijske greške zbog upotrebe administrativnih baza podataka. Sledeće moguće objašnjenje su razlike u navikama ishrane kao i genetske razlike u geografski različitim populacijama, što značajno utiče na prevalenciju MetS. Konačno, selekcijom bolesnika koji nikada nisu uzimali sistemske antipsorijatike, eliminiše se uticaj ovih lekova na pojavu MetS. Prema našim saznanjima, ovo je prva case-control studija koja ispituje MetS kod ovako selektirane grupe ispitanika sa psorijazom.

Klasični sistemski antipsorijatici mogu da pogoršaju KV rizik: metotreksat povećava vrednosti homocisteina, ciklosporin i acitretin uzrokuju hiperlipemiju. Tako, visoka prevalencija MetS kod bolesnika sa psorijazom može da bude delimično rezultat sistemskih antipsorijatika. Wakkee i sar. smatraju da je efekat sistemskih antipsorijatika na KVR zbir anti-inflamatornog efekta i aterogeničnih neželjenih dejstava.

Veoma je teško utvrditi istinski uticaj lekova na pojavu MetS kod bolesnika sa psorijazom, zato što konkurentni faktori kao inflamacija i životni stil, doprinose pojavi sindroma. Moraju se uzeti u obzir i drugi lekovi koje bolesnici sa psorijazom često uzimaju (NSAIL, antidepresivi, diuretici). Ipak, naše istraživanje potvrđuje da bolesnici sa psorijazom upoređeni sa kontrolnom grupom značajno češće imaju 3 tradicionalna rizik faktora za KVB: pušenje, debljinu i hipertrigliceridemiju.

Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da sistemski antipsorijatični lekovi mogu da imaju značajnu ulogu u patogenezi metaboličkog sindroma. Potrebna su dalja istraživanja,

naročito longitudinalne studije kako bi se utrdio uticaj lekova na KV rizik kod bolesnika sa psorijazom.

**Ključne reči:** Psorijaza, Metabolički sindrom, Komorbidna stanja, Komedikacija, Kardiovaskularni rizik, Antipsorijatični lekovi.

*Naučna oblast:* Medicina

*Uža naučna oblast:* Dermatovenerologija

**UDK:** 616.517 – Psorijaza

## **Determination of the relation between the chronic "an plaque" psoriasis and the main criteria of the metabolic syndrome**

### **Summary**

Psoriasis is a hereditary chronic skin disorder affecting 1–3 % of the general population worldwide. Presently, psoriasis is considered to be a Th1/Th17 involved inflammatory disease, characterized by chronically elevated pro-inflammatory cytokine levels.

The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of interrelated common clinical disorders, including insulin resistance, obesity, glucose intolerance, hypertension, and dyslipidemia. Other unexplored confounders, including genetic factors, diet, alcohol, physical activity, drugs and psychosocial factors, may contribute to several aspects of the metabolic syndrome.

Previous studies have shown a possible association between psoriasis and the MetS. It has been hypothesized that this association may be explained by the state of chronic low-grade inflammation. There is little information available on the effects of drugs on the metabolic syndrome. Drugs used to treat psoriasis can adversely affect individual components of the MetS such as blood pressure and lipid concentrations. Thus, the objective of this study is to determine the prevalence of the metabolic syndrome, comorbidity and comedication in patients with psoriasis who have never received any systemic antipsoriatic drugs.

The psoriatic patients were recruited from the University Clinic of Dermatology, at the Medical Faculty in Skopje between September 2011 and April 2012. The inclusion criteria for the patients were: age > 18 years and clinical diagnosis of plaque-type psoriasis lasting for at least six consecutive months. The study included only untreated patients. Thus, patients receiving systemic antipsoriatic drugs including acitretin, cyclosporine, methotrexate, psoralen-ultraviolet A therapy and biologics, were excluded. In addition, patients with other types of psoriasis (guttate, erythrodermic and pustular psoriasis), and patients with a history of autoimmune disorders were also excluded. Data collection included demographics, weight, height, waist circumference, BMI, blood pressure, smoking and drinking habits, age of psoriasis onset, type and severity of psoriasis, and presence of psoriatic arthropathy. Each control was matched to a case according to age ( $\pm 1$  year) and gender. The severity of psoriasis was assessed



according to the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the body surface area (BSA). The MetS was diagnosed by the presence of three or more of the criteria of the National Cholesterol Education Program's (ATP III).

Odds ratios (OR) were estimated by logistic regression models using the conditional likelihood and 95 % confidence intervals (CI) were computed. The proportion of the metabolic syndrome and its individual components for the patients was compared with their matched healthy controls. Comparisons were made using the Student's t-test for parametric continuous variables, the Mann-Whitney U test for nonparametric continuous variables, and the Chi-square test for qualitative variables. The potential predictive factors of the MetS were identified with univariate and multivariate logistic regression. The significance was set at  $p \leq 0.05$  for all tests.

One hundred and twenty-two patients with psoriasis (52 male and 70 female, mean age 51.52 years, SD 15.56, range 19–80 years), and 122 age- and gender-matched controls (mean age 51.98, range 19–79 years) participated in the study. No statistically significant difference was noted in age between the groups ( $p = 0.82$ ). Type I psoriasis occurred in 78 patients (63.9 %). The mean duration of psoriasis was 17.9 years (range 1–65 years). PASI score ranged from 2.4 to 62.0 (mean 14.75), and 56 (45.9 %) had moderate to severe psoriasis.

There was no significant difference in the prevalence of the MetS between the patients with psoriasis (24.6 %) and the controls (22.9 %) (OR 1.095, 95 % CI 0.607–1.974,  $p = 0.764$ ). Among the individual components of the metabolic syndrome, hypertriglyceridemia and abdominal obesity were associated with psoriasis. The prevalence of hypertriglyceridemia in the patients with psoriasis and the controls was 41.8 % and 28.7 %, respectively (OR 1.78, 95 % CI 1.04–3.04,  $p = 0.032$ ). The prevalence of abdominal obesity in the patients with psoriasis and the controls was 56.5 % and 35.2 %, respectively (OR 2.07, 95 % CI 1.24– 3.46,  $p = 0.005$ ). There were no significant differences regarding the prevalence of hypertension, low HDL cholesterol and fasting plasma glucose between cases and controls. Smoking was significantly more often noted in psoriasis patients compared with controls (OR 1.813, 95 % CI 1.091–3.013,  $p = 0.021$ ). The patients with psoriasis had a higher mean BMI (26.24, SD 4.42) compared with the controls (24.73, SD 3.86 ),  $p = 0.005$ .

The patients were divided in two groups, according to the presence or absence of the MetS. The psoriatic patients with the MetS had a higher mean age ( $p = 0.001$ ), and higher mean BMI ( $p = 0.001$ ) compared with the patients without the MetS. The presence of the MetS was not associated with the severity of psoriasis ( $p = 0.674$ ). Furthermore, there were no differences regarding gender, smoking and drinking habits, clinical characteristics of psoriasis, and presence of PsA. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify the variables predictive of the metabolic syndrome. The analyses identified age (OR 1.049, 95 % CI 1.014–1.085,  $p = 0.005$ ), BMI (OR 1.268, 95 % CI 1.124–1.430,  $p < 0.001$ ), and elevated triglycerides (OR 35.59, 95 % CI 12.593–100.6,  $p < 0.001$ ), as significant predictors of the MetS.

The growing body of evidence suggests a possible link between psoriasis and cardiovascular risks. Three elements contribute to the unfavorable cardiovascular risk profile in patients with psoriasis: systemic inflammation, systemic therapies and unhealthy lifestyle.

Over the last decade, the association between psoriasis and the MetS has been well researched. A number of small case-control studies, large population-based studies, and meta-analysis, show a strong association between psoriasis and the metabolic syndrome. Several studies, however have not found such a relation. The prevalence of the metabolic syndrome among patients with psoriasis in other studies varies from 4.3 % to 53 %. There are conflicting study results regarding the prevalence of the individual components of the metabolic syndrome.

In our study, there was no significant difference in the prevalence of the metabolic syndrome between the patients with psoriasis and the controls (24.6 % vs. 22.9 %, OR 1.095,  $p = 0.764$ ). Similar to our observation, Mebazaa et al. (*J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011) detected higher prevalence of the metabolic syndrome in cases than in controls but without statistical differences (35.5 % vs. 30.8 %,  $p = 0.095$ ). Kim et al. (*Ann Dermatol*, 2012) and Chen et al. (*Arch Dermatol*, 2008) findings revealed that the prevalence of the MetS among psoriasis patients was lower than among controls. In our study, among the individual components of the MetS, only hypertriglyceridemia and abdominal obesity were associated with psoriasis. These results are concurrent with some recent studies. Similarly to Gisondi et al. (*Br J Dermatol*, 2007), and Kutlu et al. (*Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011), we did not find correlation between the severity of psoriasis and the metabolic syndrome. In contrast, Sommer et al. (*Arch Dermatol*

*Res, 2006*) reported an increased prevalence of the MetS in patients with psoriasis. It is noteworthy, that logistic regression analysis identified age, BMI, and hypertriglyceridemia as variables that favor the occurrence of the metabolic syndrome.

There are several possible explanations for the diverse findings between our study and previous studies. Firstly, some studies were not completely matched for age and gender, which might influence the results. In addition, some studies are associated with high risk of selection and detection bias, due to the use of administrative databases. Furthermore, differences in nutritional habits and genetic susceptibility among different populations may affect the prevalence of the metabolic syndrome. Lastly, a selection of untreated patients with psoriasis eliminates the influence of systemic antipsoriatic drugs on the components of the metabolic syndrome. To our knowledge, this is the first case-control study to investigate the metabolic syndrome in untreated patients with psoriasis.

Traditional systemic therapies for psoriasis may worsen CVR. Methotrexate increases homocysteine levels, cyclosporine and acitretin induce hyperlipidemia. Thus, the high prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriasis may be, in part, due to the systemic antipsoriatic drugs. Wakkee et al. argue that the effect of systemic drugs on the cardiovascular risk is a sum of anti-inflammatory effect and atherogenic side effect.

It is difficult to assess the contribution of systemic antipsoriatic drugs on the development of the metabolic syndrome in patients with psoriasis. A number of concurrent factors, as inflammation and lifestyle factors, contribute to the metabolic syndrome. Furthermore, the influence of other systemic drugs such as NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), antidepressants and diuretics, needs to be taken into consideration, as these drugs are widely prescribed for patients with psoriasis.

Nevertheless, our study confirms that the psoriasis patients compared with the controls, more frequently have three classic risk factors for cardiovascular disease: smoking, obesity and hypertriglyceridemia. Untreated patients with psoriasis have no significantly higher prevalence of the metabolic syndrome than healthy controls. Our data suggest that the systemic antipsoriatic drugs may play an important role in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Future research of the impact of drugs on cardiovascular risk in psoriasis is needed.

**Keywords:** Psoriasis, Metabolic syndrome, Comorbidity, Comedication, Cardiovascular risk factors, Antipsoriatics.

**Scientific field:** Medicine

**Scientific discipline:** Dermatology

**UDC:** 616.517 - Psoriasis

## LISTA KRAĆENICA

ACE	Angiotensin converting enzyme
ADA	American Diabetes Association
Apo B	Apolipoprotein B
ApoA1	Apolipoprotein A1
BMI	Indeks telesne mase (engl. Body mass index)
BSA	Body surface Area
CI	Interval poverenja (engl. confidence interval)
DM2	Tip 2 šećerna bolest
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
HDL-C	High -density lipoprotein cholesterol
IDF	International Diabetes Federation
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleukin
IR	Insulinska rezistencija
ITM	Indeks telesne mase
KVB	Kardio vaskularne bolesti
KVR	Kardiovaskularni rizik
Lip(a)	Lipoprotein (a)
MetS	Metabolički sindrom
NCEP	The National Cholesterol Education Program
NCEP/ATP III	The National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III
OR	Omjer izgleda (engl. odds ratio)
PAI 1	Activator inhibitora plazminogena 1
PASI	Psoriasis area and severity index
PsA	Psorijatični artritis
PsO	Psorijaza
RA	Reumatoidni artritis
<b>RAAS</b>	<b>Renin angiotensin aldosterone system</b>
TA	<i>Krvni pritisak (lat. tensio arterialis)</i>
TG	Trigliceridi
TNF- $\alpha$	Faktor tumorske nekroze- $\alpha$ (Tumor necrosis factor alfa)

## SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b>	1
<b>1.1</b>	<b>Savremena shvatanja patogeneze</b>	2
1.1.1	Genetska baza psorijaze	2
1.1.2	Celularna baza psorijaze	2
1.1.3	Uloga T ćelija u patogenezi psorijaze	3
1.1.4	Psorijaza kao imuno-medirana inflamatorna bolest	3
<b>1.2</b>	<b>Klasifikacija i deskripcija različitih formi psorijaze</b>	4
1.2.1	Plak psorijaza ( <i>Plaque psoriasis</i> )	4
1.2.2	Neplakarne forme psorijaze	5
<b>1.3</b>	<b>Klasifikacija u odnosu na vreme pojave psorijaze</b>	5
<b>1.4</b>	<b>Procena ekstenziteta i intenziteta bolesti</b>	6
<b>1.5</b>	<b>Procena težine psorijaze</b>	6
1.5.1	Socijalni i psihosocijalni aspekti psorijaze	6
<b>1.6</b>	<b>Metabolički sindrom</b>	8
1.6.1	Prevalencija metaboličkog sindroma u opštoj populaciji	8
1.6.2	Definicija i dijagnostički kriterijumi	8
1.6.3	Pridruženi poremećaji–uzrok ili posledica metaboličkog sindroma	11
1.6.4	Klinički značaj metaboličkog sindroma	11
1.6.5	Patogeneza metaboličkog sindroma	12
1.6.5.1	Insulinska rezistencija	12
1.6.5.2	Uloga visceralne gojaznosti i adipocitokina	13
1.6.6	Osnovni kriterijumi metaboličkog sindroma	14
1.6.6.1	Gojaznost i abnormalna distribucija masnog tkiva	14
1.6.6.2	Poremećaj metabolizma glukoze	15
1.6.6.3	Aterogenična dislipidemija	16
1.6.7	Neslaganja i sumnje u vezi sa metaboličkim sindromom	18
<b>1.7</b>	<b>Povezanost metaboličkog sindroma i plak psorijaze</b>	19
1.7.1	Prevalencija metaboličkog sindroma kod bolesnika sa psorijazom	19
1.7.2	Psorijaza i gojaznost	21
1.7.3	Psorijaza i poremećaj metabolizma glukoze	22
1.7.4	Psorijaza i metabolizam lipida	22
1.7.4.1	Serumski lipidi kod psorijaze	23

1.7.4.2	Sistemska terapija psorijaze kao uzrok dislipidemije	23
1.7.5	Hipertenzija kod psorijaze	25
<b>1.8</b>	<b>Psorijaza i komorbidna oboljenja</b>	<b>26</b>
1.8.1	Kompleksnost asocijacije	26
1.8.2	Kardiovaskularna oboljenja	28
1.8.3	Psorijatični artritis	28
1.8.4	Psorijaza i inflamatorna bolest creva	29
1.8.5	Maligniteti	29
1.8.6	Psihijatrski morbiditet kod psorijaze	30
<b>1.9</b>	<b>Životni stil bolesnika sa psorijazom</b>	<b>31</b>
<b>1.10</b>	<b>Komedikacija kod bolesnika sa psorijazom</b>	<b>32</b>
<b>2</b>	<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNE HIPOTEZE</b>	<b>33</b>
<b>2.1</b>	<b>Ciljevi istraživanja</b>	<b>34</b>
<b>2.2</b>	<b>Radne hipoteze</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA</b>	<b>35</b>
<b>3.1</b>	<b>Veličina uzorka</b>	<b>36</b>
<b>3.2</b>	<b>Ispitanici</b>	<b>36</b>
3.2.1	Grupa sa psorijazom	38
3.2.2	Kontrolna grupa	37
<b>3.3</b>	<b>Upitnik</b>	<b>38</b>
<b>3.4</b>	<b>Merenja</b>	<b>38</b>
<b>3.5</b>	<b>Opis i definicije obeležja istraživanja</b>	<b>39</b>
3.5.1	Izvedene varijable	40
<b>3.6</b>	<b>Statističke metode</b>	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>REZULTATI</b>	<b>41</b>
<b>4.1</b>	<b>Opšte karakteristike ispitanika</b>	<b>42</b>
4.1.1	Polna i starosna struktura	42
4.1.2	Ambulantski vs hospitalizovani ispitanici	43
4.1.3	Karakteristike kontrolne grupe	44
4.1.4	Karakteristike grupe sa psorijazom	45
4.1.5	Komparacija osnovnih karakteristika grupe sa psorijazom i kontrolne grupe	49

<b>4.2</b>	<b>Metabolički sindrom</b>	51
4.2.1	Prisustvo osnovnih kriterijuma metaboličkog sindroma	51
4.2.2	Uticaj različitih faktora na pojavu MetS kod ispitanika sa psorijazom	51
4.2.3	Povezanost osnovnih kriterijuma metaboličkog sindroma	56
4.2.4	Komparacija grupe sa psorijazom sa kontrolnom grupom ispitanika	58
4.2.4.1	Prevalencija metaboličkog sindroma	58
4.2.5	Binarna logistička regresija: faktori rizika za pojavu MetS	62
<b>4.3</b>	<b>Komorbidna stanja</b>	64
4.3.1	Povezanost komorbidnih stanja sa psorijazom	65
4.3.2	Binarna logistička regresija: faktori rizika za pojavu psorijaze	66
<b>4.4</b>	<b>Komedikacija</b>	67
4.4.1	Nepoznata komedikacija i samolečenje	67
4.4.2	Uticaj psorijaze na komedikaciju	68
<b>5</b>	<b>DISKUSIJA</b>	70
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	92
<b>7</b>	<b>LITERATURA</b>	94
<b>8</b>	<b>PRILOZI</b>	
	Prilog 1: Saglasnost za učestvo u studiji	116
	Prilog 2: Veličina primerka	117
	Prilog 3: Upitnik	118
	Prilog 4: Psoriasis Area Severity Index (PASI)	119
	Biografija	120



# **1. UVOD**

Psorijaza je česta, imuno-medirana, multifaktorna bolest čija karakteristika je fenotipska polimorfnost i genetska heterogenost.<sup>1</sup> Detaljniji opis bolesti daje 1808. godine Robert Willan koristeći naziv “*Psora leprosa*”. Ferdinand von Hebra izdvaja ovo stanje od lepre i uvodi naziv “psoriasis”.<sup>2</sup> Od psorijaze boluje 1-3% svetske populacije. Psorijaza se može javiti u bilo kom životnom dobu, ali se u 50% javlja pre 25 godine života. Do danas, ne postoji kurativni tretman.<sup>3</sup>

## **1.1 SAVREMENA SHVATANJA PATOGENEZE**

T-ćelije, dendritične antigen-prezentirajuće ćelije i mreža citokina važni su učesnici u patogenezi. Hronična aktivacija T-limfocita i povećana ekspresija citokina uzrokuje perzistentni ciklus inflamacije i proliferaciju keratinocita, aktivaciju neutrofila i endotelnih ćelija. Inicijalni molekularni događaj koji aktivira T-ćelije nije poznat. To može biti spoljašni (virusni, bakterijski antigen) ili unutrašnji signal (*self-derived antigen*).<sup>4</sup>

### **1.1.1 Genetska baza psorijaze**

Do danas, nije otkriven specifični gen za psorijazu. Smatra se da je najvažniji lokus za osetljivost ka psorijazi HLA-Cw\*0602 koji se sreće kod ~10% zdrave evropske populacije, kod ~50% bolesnika sa psorijazom, kao i kod 20% bolesnika sa psorijatičnim artritismom (PsA). Ovaj alel je češći kod bolesnika sa gutatnom psorijazom i ranom pojavom bolesti.<sup>5</sup> Najznačajnija genetska determinanta je PSORS1 (PSORiasis Susceptibility1) lokus na hromozomu 6p21.3.<sup>6</sup>

### **1.1.2 Celularna baza psorijaze**

Karakteristične lezije rezultat su dinamičnih celularnih zbivanja: impresivna proliferacija površnih krvnih sudova i hiperplazija epidermisa. Psorijatični epidermis ima nekompletnu diferencijaciju zbog čega keratinociti zadržavaju nukleus. Nalaz mononuklearnih leukocita u papilarnom dermisu i polimorfo-nuklearnih leukocita u str.corneum definiše histopatologiju psorijaze. Psorijaza je bolest interfolikularnog epidermisa i ne utiče na normalni ciklus dlake.<sup>3</sup>

### **1.1.3 Uloga T ćelija u patogenezi psorijaze**

Imunofenotipizacija je potvrdila prisustvo supsetova T ćelija u ranoj fazi bolesti.<sup>7</sup> Brojne observacije (terapeutski odgovor na ciklosporin, sanacija psorijaze nakon transplantacije stem ćelijama), dokazale su značaj imunološkog sistema, pre svega T-ćelija.<sup>8</sup>

U zoni inflamacije aktivirane T-ćelije oslobađaju tip 1 citokina, od kojih IFN- $\gamma$  uzrokuje proliferaciju keratinocita preko inhibicije njihove apoptoze, IL-2 stimulira proliferaciju T-ćelija, a TNF- $\alpha$  stimulira produkciju novih citokina. Inflamacija vodi ka oksidativnom stresu, sa sistemskim posledicama.<sup>9</sup>

### **1.1.4 Psorijaza kao imuno-medirana inflamatorna bolest**

Termin imuno-medirane inflamatorne bolesti (*immune-mediated inflammatory disease-I.M.I.D*) ubraja stanja kao psorijaza, kardiovaskularne bolesti, reumatoidni artritis, šećerna bolest tip 1, ulcerozni kolitis, sistemski eritemski lupus, sclerosis multiplex, ankilozirajući spondilitis, uveitis, astmu i aterosklerozu. Ova naizgled nepovezana obolenja imaju zajednički inflamatorni mehanizam - disregulacija citokina.<sup>10</sup> Postoje dokazi da IL-23, IL-17, IL-22, TNF, dendritične ćelije, Th17 i Th22, imaju ulogu u patogenezi psorijaze. Aktuelna istraživanja oko toga kako ovi solubilni i celularni elementi ostvaruju međusobnu interakciju i formiraju kompleks signala koji rezultira pojavom psorijatičnog fenotipa, mogu da dovedu do razvoja novih efikasnih bioloških lekova.<sup>11</sup>

Dokazano je da su akutni proteini plazme signifikantno povećani kod bolesnika sa PsO upoređeni sa kontrolnom grupom<sup>12</sup> i da je nivo ovih markera signifikantno veći u aktivnoj fazi bolesti.<sup>13</sup> Chodorowska i sar. prikazuju da nivo CRP-a kod teške psorijaze signifikantno opada tokom tretmana, ali da ostaje povećan tokom remisije. Ovaj nalaz ide u prilog hronične inflamatorne prirode PsO<sup>14</sup> i podržava hipotezu da PsO predisponira pojavu KVB, time što uzrokuje perzistentno proinflamatorno/ protrombotičko stanje.<sup>15</sup>

Pacijenti sa jednom hroničnom, imuno-mediranom bolešću kao što je PsO, imaju povećan rizik komorbiditeta.<sup>16</sup> Pridružne bolesti su jak argument da je PsO sistemski bolest, a ne dermatološka bolest *sensu strictiori*.<sup>17</sup>

Prema današnjim shvatanjima, psorijaza je slična imunološkoj reakciji. U fazi senzibilizacije, dendritične ćelije aktiviraju *naïve* T-ćelije, koje prezentiraju (egzogeni?) antigen T-ćelijama u sekundarni limfatični organ. Subpopulacije Th1 i Th17 i druge imune ćelije

infiltriraju kožu i uzrokuju proliferaciju keratinocita i inflamaciju.<sup>18</sup> Keratinociti učestvuju u imunom odgovoru povišenom ekspresijom IL-23, i time održavaju inflamaciju.<sup>19</sup>

## 1.2 KLASIFIKACIJA I DESKRIPCIJA RAZLIČITIH FORMI

Psorijaza obuhvata morfološki različita stanja, koja mogu da se jave samostalno, simultano ili subsekventno. *Kliničke manifestacije mogu varirati* od blagih do veoma teških formi, sa različitim impaktom na kvalitet života bolesnika.<sup>3</sup> Napredak genetike i sve veće razumevanje patogeneze, nameću potrebu nove klasifikacije.<sup>2</sup> Nova fenotipska klasifikacija rezultat je konsenzusa internacionalne grupe (*International Psoriasis Council*) od 2007. godine.<sup>21</sup>

### 1.2.1 Plak psorijaza (*Plaque psoriasis*)

Najčešća forma, prisutna kod skoro 90% bolesnika; karakteriše se pojavom eritemnih, skvamoznih, jasno ograničenih plakova. Plakovi se mogu javiti kao pojedinačne lezije na mesta predilekcije ili kao generalizovana bolest. Periferno širenje sa centralnom regresijom vodi pojavi anularnih lezija.<sup>21</sup> Istorija gutatne psorijaze precipitirane od streptokoknog faringitisa u detinjstvu, povezuje se sa povećanim rizikom za pojavu plak psorijaze kasnije u životu.<sup>22</sup> S druge strane, kod pacijenta sa hroničnom plak psorijazom, može da nastupi akutno pogoršanje u formi pustulozne ili eritrodermične forme. Plak psorijaza može se dodatno klasifikovati u zavisnosti od anatomske lokalizacije i fenotipske varijacije:<sup>21</sup>

***Fleksuralna (intertriginozna, inverzna) psorijaza.*** Ovaj naziv se odnosi na minimalno skvamozne, dobro ograničene, tanke plakove sjajne površine, koji zahvataju fleksorne regije.

***Psorijaza noktiju.*** Procenjuje se da 80% bolesnika ima promene na noktima. Psorijaza noktiju bez kutanih promena javlja se kod 5-10% bolesnika. Patološki proces zahvata ležište i matriks što vodi zadebljanju, diskoloraciji, punktaciji i separaciji noktane ploče.<sup>23</sup>

***Psorijaza skalpa.*** Skalp je regija koja je najčešće promenjena kod plak psorijaze. Kod velikog broja bolesnika je inicijalna lokalizacija.

***Palmoplantarna psorijaza (non-pustulozna).*** Ova forma ima veliki raspon manifestacija, od konfluentnog eritema sa deskvamacijom, bez jasno formiranih plakova, slabo ograničenih fisuriranih područja, sve do opsežnih plakova koji se šire na okolnu kožu.<sup>21</sup>

**Sebopsoriasis.** Seboroična forma ima sličnosti sa seboroičnim dermatitisom u odnosu na lokalizaciju i morfologiju (slabo indurirane, lezije sa “masnim” izgledom). Odsustvo tipičnih psorijatičnih lezija otežava dijagnozu.<sup>21</sup>

### 1.2.2. Neplakarne forme psorijaze

**Psoriasis guttata.** Ova forma prezentuje se akutnom erupcijom malih papula na trupu, ekstremitetima i na licu. Kod 2/3 slučajeva erupcija je trigerirana streptokoknom infekcijom.<sup>22</sup>

**Pustulozna psorijaza.** Generalizovana pustulozna psorijaza karakteriše se pojavom malih, monomorfnih pustula na eritrodermičnoj koži ili na granici širenja inflamatornih plaža. Ova forma može se javiti *de novo* ili kod postojeće plak psorijaze.<sup>3</sup> Palmoplantarna pustuloza (PPP), danas se posmatra kao zasebni entitet, ne samo zbog unikatne kliničke slike, već i zbog epidemioloških, genetskih i bioloških karakteristika. Podaci govore da je kod 1/5 slučajeva, PPP asocirana sa plak psorijazom.<sup>21</sup> Acrodermatitis continua Hallopeau je bolest koja zahvata ležiste nokta sa periungvalnom inflamacijom, često asocirana sa PPP ili plak psorijazom.<sup>24</sup>

**Erythroderma.** Kod eritrodermične psorijaze, tipičan je akutni ili subakutni razvoj psorijatičnih plaža, koje zahvataju više od 90% BSA, sa slabom deskvamacijom. Suprotno ovome, ekstenzivna hronična plakarna psorijaza ima debele plakove i obilno stvaranje skvami.<sup>3,21</sup>

## 1.3 KLASIFIKACIJA U ODNOSU NA VREME POJAVE PSORIJEZE

Dva tipa non-pustulozne psorijaze su definirana, u zavisnosti od uzrasta tokom pojave, HLA ekspresije i familjarne istorije.

**Tip I,** prisutan kod 2/3 bolesnika, ima jaku genetsku osnovu. Glavne karakteristike su učestalo prisustvo HLA-Cw6, pozitivna familjarna istorija i pojava bolesti pre 40 god. (u proseku 16 god. za žene, 22 god. za muškarce).<sup>25</sup> Postoje čvrsti dokazi za asociranost sa streptokoknim faringitisom kao egzogeni triger.<sup>26</sup>

**Tip II** karakteriše se pojavom bolesti posle 40 godine (prosečno 60 god. za žene, 57 god. za muškarce), učestalim prisustvom HLA-Cw2 i negativnom familjarnom anamnezom.<sup>25</sup>

## 1.4 PROCENA EKSTENZITETA I INTENZITETA BOLESTI

Procena intenziteta plak psorijaze podrazumeva objektivnu evaluaciju ekstenzитета i simptoma, kao i procenu uticaja bolesti na život bolesnika. Standardizovani instrumenti za potrebe kliničkih studija su: Body Surface Area (BSA), Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Self-Administered PASI, Physician's Global Assessment, National Psoriasis Foundation Score i drugi.<sup>27</sup> Oko 75% bolesnika ima laku do umerenu formu psorijaze.<sup>28</sup>

**Body surface area (BSA)** vrednuje procenat površine kože zahvaćen psorijazom. Koristi se površina dlana osobe zajedno sa površinom skupljenih prstiju, što predstavlja oko 1% BSA.<sup>29</sup>

**Psoriasis area and severity index (PASI)** je najčešće korišćena skala za evaluaciju plak psorijaze. Izračunava se pomoću originalne formule Fredrikssona.<sup>30</sup> Vrednuje se površina i težina promena; određuje se stepen eritema, debljine plaka i deskvamacije, za 4 regije tela. (Prilog 2) PASI skor je bolji u odnosu na PGA, zbog čega se preporučuje za kliničke studije.<sup>31</sup> Za procenu efikasnosti lečenja, PASI-50 označava 50% redukcija skora (značajno poboljšanje); PASI-75 označava 75% redukcija skora (izrazito poboljšanje).<sup>32</sup>

## 1. 5 PROCENA TEŽINE PSORIJAZE

Za potrebe epidemioloških studija važna je jasna definicija težine bolesti. Za studije koje imaju za cilj utvrđivanje *efikasnosti lekova, potrebna je jasna* definicija teške psorijaze.<sup>33</sup> (Tabela 1.1)

### 1.5.1 Socijalni i psihosocijalni aspekti psorijaze

Psorijaza ima veliki uticaj na kvalitet života bolesnika povezan sa bolešću (*health related quality of life* - HRQOL) sa visokim stepenom anksioznosti, depresije i suicidalnih ideja.<sup>37</sup> Interesantno je da HRQOL nije u direktnoj vezi sa objektivnim intenzitetom bolesti. Osim toga, HRQOL ne poboljšava se značajno u toku terapije i nijedan od tradicionalnih tretmana ne daje veliku satisfakciju bolesniku.<sup>38</sup> Ispitivanja su pokazala da stepen kliničkog poboljšanja, potreban da se poboljša HRQOL je velik ( $\geq$ PASI 75).<sup>39</sup> Imajući u vidu ove nalaze, neki autori smatraju da terapija treba da se fokusira na HRQL, a ne na kliničke parametre kao BSA ili PASI.<sup>38,39</sup>

Studije su pokazale da je loše psihosocijalno zdravlje rizik faktor za pogoršanje psorijaze.<sup>40</sup> Zatim, 40% bolesnika smatra da stres pogoršava psorijazu.<sup>41</sup> Consoli smatra da će intervencije usmerene ka poboljšanju psihosocijalnog zdravlja, poboljšati efikasnost antipsorijatičnih tretmana.<sup>42</sup> Metode kvantifikacije psihosocijalnog impakta su brojne: Dermatology Life Quality Index (DLQI), Skindex, Psoriasis Disability Index i drugi.<sup>43,44</sup>

**Tabela 1.1 Korišćeni termini i definicije u određivanju težine plak psorijaze**

<b>Tradicionalna podela</b>	<b>Blaga</b> BSA<3%; <b>Umerena</b> BSA 3-10%; <b>Teška</b> BSA> 10%
<b>Procena ekstenziteta</b>	<b>Lokalizovana:</b> BSA < 10; <b>Diseminovana:</b> BSA > 10
<b>National Psoriasis Foundation (2007)</b> <sup>34</sup> Definira “blagu” i “umerenu-do tešku” plak psorijazu pomoću BSA	<b>Blaga: BSA&lt;5</b> (kandidati za lokalnu terapiju) Bolest ima minimalan uticaj na kvalitet života; Prihvatljiva kontrola bolesti, negom kože i/ili lokalnom terapijom. <b>Umerena do teška: BSA ≥ 5</b> (kandidati za sistemsku/fototerapiju) Nije moguća kontrola bolesti negom ili lokalnom terapijom ili bolest značajno deluje na kvalitet života ili bolest uzrokuje značajan diskonfort (pruritus, bol) ili je razlog lokalizacija (lice, ruke, stopala, genitalije).
<b>Evropski konsenzus (2011)</b> <sup>35</sup>  <b>Naldi 2005</b> <sup>200</sup>	<b>Blaga:</b> BSA ≤ 10 i PASI ≤ 10 i DLQI ≤ 10 <b>Umerena do teška:</b> BSA > 10 ili PASI > 10 ili DLQI > 10  <b>Blaga:</b> PASI<10 <b>Umerena:</b> PASI 10-20 <b>Teška:</b> PASI >20
<b>Pravilo desetke</b> <sup>36</sup> (Rule of tens)	<b>Trenutno teška psorijaza:</b> PASI ≥ 10 ili DLQI ≥ 10 ili BSA ≥ 10%

## 1.6 METABOLIČKI SINDROM

Na udruženost različitih metaboličkih poremećaja kao što su povišeni nivo šećera u krvi, hipertenzija i giht ukazano je dvadesetih godina prošlog veka. Godine 1966. Camus<sup>45</sup> je prvi upotrebio naziv metabolički sindrom i upozorio da je kod bolesnika sa dijabetesom, gihtom i hiperlipidemijom povećana mogućnost pojave bolesti krvnih sudova.

Godine 1988. Reaven<sup>46</sup> opisuje *sindrom X*, pod kojim podrazumeva šećernu bolest tipa II, dislipidemiju, povišen krvni pritisak i otpornost na insulin. On se zalaže za termin *sindrom X* i smatra da su nazivi metabolički ili dismetabolički sindrom neodgovarajući, jer se oslanjaju na nejasan termin „metabolički“. Kako je u osnovi čitavog poremećaja insulinska rezistencija, DeFronzo i Ferrannini predlažu naziv sindrom insulinske rezistencije (*insulin resistance syndrome – IRS*).<sup>47</sup>

Može se reći da još uvek ne postoji terminološka saglasnost. Evropljani i dalje govore o plurimetaboličkom sindromu, a upotrebljava se i naziv „mrtvački kvartet“. Amerikanci često koriste termin *sindrom X*. Uprkos razlikama, opšta je saglasnost da je termin metabolički sindrom (MetS) prihvatljiv za stanje prisustva metaboličkih faktora rizika za KVB i dijabetes.<sup>48</sup>

### 1.6.1 Prevalencija metaboličkog sindroma u opštoj populaciji

Zbog razlika u postojećim definicijama, teško je doći do prave prevalencije MetS u svetu. Prema izveštaju *American Heart Association*, oko 47 miliona Amerikanaca (25% populacije) boluje od MetS.<sup>49</sup> U Evropi prevalenca iznosi 15% do 35%.<sup>50</sup> Prevalencija je niža u zemljama u razvoju, sa rapidnim rastom zadnje decenije. Tako, prevalencija MetS u Kini (2005.) iznosi 9,8% za muškarce i 17,8% za žene,<sup>51</sup> a u Latinskoj Americi (2011.) 24,9%.<sup>52</sup> Evidentne su geografske razlike-prevalencija u Koreji iznosi 15%,<sup>53</sup> u Japanu 12%.<sup>54</sup> Kod žena u Francuskoj iznosi 7%, a u Iranu 43%.<sup>50</sup> Prevalencija MetS zavisi od uzrasta i naglo se povećava nakon šeste decenije.<sup>49</sup>

### 1.6.2 Definicija i dijagnostički kriteriumi

Metabolički sindrom definiše se kao združenost lipidnih i nelipidnih metaboličkih faktora rizika za razvoj KVB i tipa 2 šećerne bolesti (DM2). Drugim rečima, MetS podrazumeva



konkomitantnu pojavu dislipidemije, smanjenu toleranciju glikoze, smanjenu rezistenciju na insulin, gojaznost i hipertenziju.<sup>55</sup>

Postoje četiri definicije koje su dale važan doprinos u indentifikovanju kliničkih i laboratorijskih poremećaja ovog sindroma: *World Health Organization* (WHO, 1998.),<sup>56</sup> *European Group for the Study of Insulin Resistance Guidelines* (EGIR, 1999.)<sup>5</sup>, *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III Definition* (NCEP/ATP III, 2001.)<sup>58</sup> i *American College of Endocrinology* (ACE, 2002.).<sup>59</sup>

Prva formalizovana definicija MetS predložena je 1998. godine od grupe za definiciju dijabetesa Svetske zdravstvene organizacije (WHO).<sup>56</sup> Za dijagnozu MetS standardima WHO, neophodna je, pored surogata za merenje IR (DM2, povećana glikemija našte ili nakon testa opterećenja) i vrednost IR (Tabela 1.2). Osobe sa DM2 nisu isključene iz dijagnoze. Pored toga što je određivanje IR neprikladno za kliničku praksu, ono predstavlja skup način pronalaženja pojedinaca koji pripadaju MetS u epidemiološkim studijama.<sup>50</sup>

Definicija EGIR je modifikovana verzija koja se koristi kod osoba koje nisu obolele od dijabetesa.<sup>57</sup> Kao meru IR, ova definicija predlaže određivanje insulina našte, čija vrednost treba da bude u gornjoj četvrtini vrednosti insulina našte kod individua bez dijabeta.

Najčešće korišćeni kriterijumi NCEP/ATP III<sup>58</sup> su usmereni ka pronalaženju bolesnika koji boluju od MetS u smislu prevencije KVB. Ovi kriterijumi su formulisani da bi bili jednostavniji za primenu, jer ne uključuju direktno merenje IR. Da bi definisali bolesnika sa MetS, potrebno je prisustvo tri od pet ponuđenih kriterijuma (Tabela 1.3).

Glavni cilj *International Diabetes Federation* (IDF) je dobijanje jasnih kriterijuma lakih za upotrebu u kliničkoj praksi. IDF ukazuje da je IR značajna komponenta MetS, ali da njeno određivanje nije neophodno. Abdominalna gojaznost dobija primarni značaj i izražava se preko obima struka koji je etnički definisan (Tabela 1.5).<sup>60</sup>

Godine 2005. IDF<sup>61</sup> i *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI)<sup>62</sup> uskladili su kliničke definicije MetS. Postignuta je saglasnost oko definisanja abdominalne gojaznosti. Prema IDF abdominalna gojaznost je neophodan faktor za dijagnozu. AHA/NHLBI abdominalnu gojaznost posmatra kao ravnopravni rizik faktora.

**Tabela 1.2** Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma

WHO <sup>a</sup>	IDF <sup>b</sup>	EGIR <sup>c</sup>
DM2, povišena glikemija našte, intolerancija glukoze ili IR potvrđena HOMA* indeksom $i \geq 2$ kriterijuma:  1) Obim struka > 90 cm kod muškaraca, > 85 cm kod žena  2) TG $\geq 150$ mg/dl  3) HDL holesterol < 35 mg/dl kod muškaraca, < 39 mg/dl kod žena  4) Mikroalbuminurija > 20 mcg/min  5) TA $\geq 140/90$ mmHg	Abdominalna gojaznost (merena preko obima struka sa vrednostima određenim etničkom pripadnošću) $i \geq 2$ kriterijuma:  1) TG $\geq 1,7$ mmol/l ili specifični tretman poremaćaja  2) HDL holesterol muškarci 1,03 mmol/l, žene 1,29 mmol/l ili tretman poremećaja  3) TA $\geq 135/85$ mmHg ili antihipertenzivna terapija  4) Glukoza našte $\geq 5,6$ mmol/l ili dijagnostikovan DM 2	Hiperinsulinemija našte $i \geq 2$ od ponuđenih kriterijuma:  1) Glukoza našte $\geq 6,1$ mmol/l ali ne osobe obolele od dijabetes melitusa  2) TA $\geq 140/90$ mmHg ili antihipertenzivna terapija  3) TG > 2 mmol/l ili HDL holesterol < 1 mmol/l ili korišćenje hipolipemika  4) Obim struka > 94 cm kod muškaraca ili > 80 cm kod žena

WHO<sup>a</sup> Kriterijumi Svetske zdravstvene organizacije ; IDF<sup>b</sup> *International Diabetes Federation*; EGIR<sup>c</sup> *European Group for the Study of Insulin Resistance*; \*HOMA-Homeostasis model insulin resistance assessment index; IR - insulinska rezistencija; TA - krvni pritisak (lat. *tensio arterialis*)

**Tabela 1.3** Kriterijumi NCEP\* i ATP<sup>†</sup> III za dijagnozu metaboličkog sindroma Potrebna su najmanje 3 od 5 rizik faktora.

Rizik faktor (kriterijum)	Definisane granične vrednosti
Povećan obim struka**	>102 cm za muškarce, >88 cm za žene
TG	>150 mg/dL (>1,7mmol/l)
HDL holesterol	<40 mg/dL (<1,03mmol/l) za muškarce, <50 mg/dl (<1,29) za žene
Krvni pritisak	$\geq 130/\geq 85$ mmHg ili antihipertenzivna terapija
Glikemija našte	$\geq 100$ mg/dl (5.6 mmol/L) <sup>†</sup>

\*NCEP ATP III - National Cholesterol Education Program, Adult Panel III.<sup>58</sup> \*\*Obim struka meren u nivou linije između ivice rebranog luka i crista iliaca. <sup>†</sup>Američka asocijacija za dijabet 2003 godine smanjila je granične vrednosti za glikemiju našte od 110mg/L na 100mg/dL

### 1.6.3 Pridruženi poremećaji – uzrok ili posledica metaboličkog sindroma

Postoje mišljenja da fizička neaktivnost, hiperandrogenizam, pušenje i nedostatak hormona rasta takođe predstavljaju komponente MetS, ali o tome još nema konsenzusa. Postavlja se pitanje formiranja *Metabolički sindrom plus*, koji bi obuhvatao stanja kao što su povećana koncentracija apolipoproteina B i C, snižena koncentracija apolipoproteina A1 i hiperurikemija.<sup>63</sup> Kod MetS evidentne su sledeće promene:

- 1) hemodinamske promene (povećana aktivnost simpatičkog nervnog sistema, renalno zadržavanje natrijuma, hipertenzija),
- 2) protrombotičko stanje (povećanje PAI 1, sniženje adiponektina, smanjene vrednosti fibrinolitičkih agenasa),
- 3) endotelna disfunkcija (povećana adhezivnost, promene azotnog oksida), 4) povećane vrednosti markera inflamacije (CRP, IL-1, TNF, resistin, leukociti).

Ova kombinacija faktora može biti odgovorna za stanja kao što su: rana asimptomatska ateroskleroza, progresiju normalne tolerancije glukoze ka DM2, pojava nealkoholnog steatohepatitisa, razvoj sindroma policističnih ovarijuma, obstruktivna noćna apneja itd. Lista pridruženih oboljenja se povećava i sada se govori o uticaju MetS na pojavu nekih oblika malignih oboljenja,<sup>64</sup> depresije i smanjenog praga osetljivosti na stres.<sup>65</sup>

### 1.6.4 Klinički značaj metaboličkog sindroma

Koncept MetS iskorišćen je da se naizgled nepovezane biološke pojave opišu kao jedinstveno (pato) fiziološko stanje sa ciljem da se pojednostavi klinički pristup. Za patofiziologe MetS je poremećaj metaboličkih i vaskularnih parametara koje uzrokuju IR. Epidemiolozi definišu MetS kroz statističke modele kojima se identifikuju osobe sa povećanim rizikom za KVB i DM2. Kliničari definišu MetS kroz mogućnosti za smanjenje tog rizika.<sup>60</sup> Populacione studije su pokazale da je MetS koristan prediktor opšteg, kardiovaskularnog i dijabetesnog morbiditeta i mortaliteta. Kod osoba sa MetS opšti mortalitet je veći za 6-7%, kardiovaskularni za 12-17%, a za 5-7% je veći rizik za DM2.<sup>66</sup> Istraživanja potvrđuju da je MetS jednostavan metod identifikacije individua za kliničke intervencije koje će redukovati KVR.<sup>67</sup> Iako je najvažnija posledica MetS povećan KVR, ovi pacijenti imaju i povećan rizik za pojavu DM2, policističnog ovarijalnog sindroma<sup>68</sup> zamašćenja jetre, holesterolških žučnih kamenaca<sup>69</sup>, narušenje sna<sup>70</sup> i karcinoma kolona.<sup>71</sup>

## 1.6.5 Patogeneza metaboličkog sindroma

Bazični događaji u patogenezi MetS su aterogenična dislipidemija, HTA, intolerancija glikoze, disfunkcija endotela, protrombotično i proinflamatorno stanje. *In vitro* i *in vivo* animalni i humani modeli otkrivaju i druge procese: hroničnu aktivaciju imunog i neuroendokrinog sistema, dejstvo adipocitokina, uloga nasleđa i faktora okoline.<sup>72</sup>

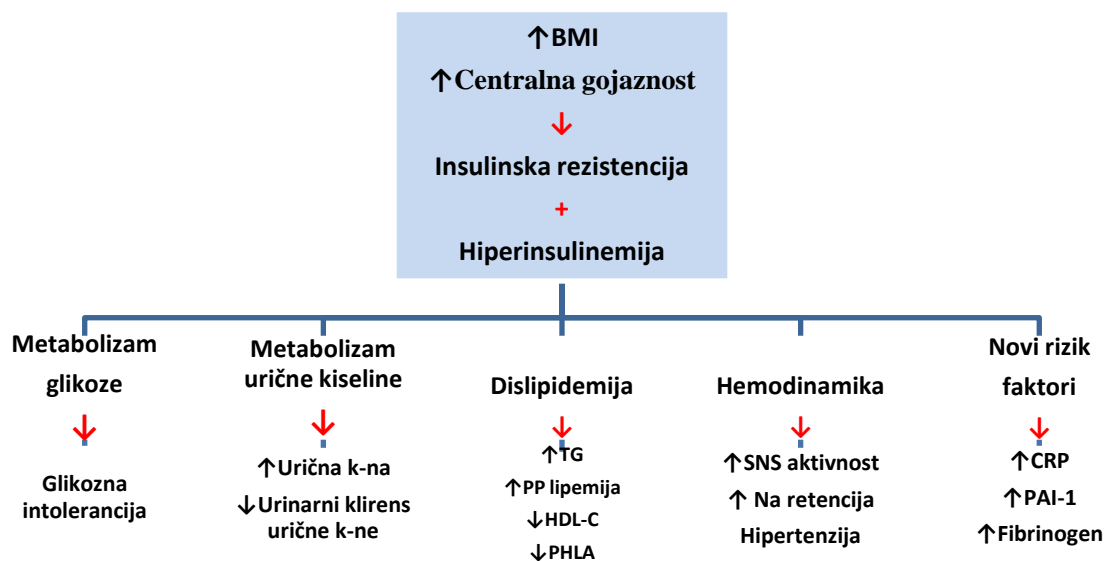
Udruženost navedenih rizika nije slučajnost, ali zasad, nedostaju odgovori na dva osnovna pitanja: da li je MetS patofiziološki singularitet ili pluralitet i da li je temeljni patofiziološki rizik IR ili centralna gojaznost? Postoji mišljenje da je MetS manifestacija evolutivnih posledica koji zahvata celu populaciju, odnosno da je to odgovor adaptacije unutrašnje sredine na uticaje spoljašnje.<sup>72</sup>

### 1.6.5.1 Insulinska rezistencija

Centralni poremećaj koji je zajednički za gojaznost, MetS i DM2 je insulinska rezistencija (Slika 1). Insulinska rezistencija (IR) označava stanje u kojem insulin, i pored održanom lučenju iz pankreasa, nije u mogućnosti da ostvari metaboličko delovanje u ćelijama masnog i mišićnog tkiva. Uzrokuju je urođeni ili stečeni faktori, koji remete bilo koju stepenicu ovog složenog procesa. Urođeni faktori uključuju mutacije gena za insulinski receptor, kao i antitela na insulinski receptor. Među stečenim faktorima prepoznati su uzrast, neaktivnost, ishrana, uticaj lekova, glikotoksičnost i lipotoksičnost.<sup>73</sup>

Heterogenost patoloških stanja povezanih sa IR proizlazi iz raznovrsnih uloga insulina, kojima reguliše energetske procese. Rezistentnost masnog tkiva na insulin uzrokuje lipolizu i oslobađanje SMK, što vodi ka ekcesivnoj sintezi TG u jetri. Posledica je nealkoholni steatohepatitis i hipertrigliceridemija.

Nije sasvim jasan uzrok IR kod gojaznosti i kod MetS. Smatra se da višak TG nagomilan u mišićima i jetri inicira oslobađanje intermedijera kao diacyl-glycerol ili ceramide, koji blokiraju insulinske receptore. Takođe, TNF i IL-6 koji su povećani kod gojaznosti i MetS, utiču na aktivnost insulinskog receptora.



**Slika 1.** Današnje razumevanje patogeneze metabolič kog sindroma Adaptirano od Handelsman Y<sup>72</sup> PP, postprandijalna; PHLA, plazma postheparin lipolitička aktivnost; SNS, simpatički nervni sistem

Novija istraživanja pokazuje da je masno tkivo infiltrirano makrofagima. Interekcije makrofaga i adipocita vodi ka oslobađanju inflamatornih citokina i adipocitokina. (Tabela 1.4) Deo njih deluje i na aktivnost insulina.<sup>77</sup>

### 1.6.5.2 Uloga visceralne gojaznosti i adipocitokina

Sa insulinskom rezistencijom korelira visceralno masno tkivo, koje je metabolički aktivan organ. Ono luči adipocitokine, koji se povezuju sa inflamacijom, disfunkcijom endotela i trombozom. Po nekim autorima, visceralna gojaznost prethodi insulinskoj rezistenciji. Sa praktične strane, njihovo razdvajanje nema većeg značenja. Slikovito se može reći da je IR srž, a gojaznost najčešća klinička manifestacija metabolič kog sindroma<sup>75</sup>.

Objašnjenje zašto je visceralna gojaznost važnija od subkutane je sledeće: citokini visceralnog masnog tkiva direktno ulaze u jetrenu cirkulaciju i deluju na hepatocite, a time pogoršavaju insulinsku rezistenciju.<sup>78</sup>

**Adipocitokini** (adipokini) su bioaktivni produkti masnog tkiva, koji mogu delovati kao medijatori inflamacije (IL-6, IL-8), angiogenični proteini (VEGF) i metabolički regulatori (adiponektin, leptin). (Tabela 1.4) Visceralno masno tkivo, delom i zbog povezanosti sa portalnim venskim sistemom, je važan regulator metabolizma glukoze i masti.<sup>79</sup>

**Tabela 1.4.** Proteini producirani od strane adipocita koji deluju kao signalne molekule <sup>79</sup>

Adiponektin	SMK (slobodne masne kiseline)
Leptin	Angiotenzinogen
Resistin	Acylation stimulation protein (adipsin, C3, f-r B)
IL-6, IL-1, CRP, TNF- $\alpha$	SAA (Serum amiloid-A)
<b>RAAS (rennin angiotensin aldosterone system)</b>	MCP-1 (monocyte chemoattractant protein)
PAI 1 (Plasminogen activator inhibitor type 1)	RBP-4 (Retinol binding protein 4)
TGF- $\beta$ (Transforming growth factor- $\beta$ )	Visfatin

Adiponektin, anti-inflamatorni adipocitokin, koji ima antiaterogeno i antidijabetogeno dejstvo, kod gojaznih individua je smanjen. Rezistin kod gojaznih individua ima povećanu koncentraciju. Kod animalnih modela, uzrokuje IR i gojaznost. Povećane koncentracije PAI-1 kod gojaznih individua i dijabetičara, uzrokuje protrombotično stanje.<sup>80</sup> Masno tkivo je i samo bogato brojnim receptorima, koji reaguju na signale endokrinog i centralnog nervnog sistema. Pažnju privlači kanabinoidni sistem - aktivacija kanaboidnih receptora ima centralni efekat na stimulaciju apetita i povećava hepatičnu lipogenezu. Antagonisti kanaboidnog sistema suprimiraju apetit, smanjuju telesnu težinu, poboljšavaju dislipidemiju i hipertenziju.<sup>80</sup>

## 1.6.6 Osnovni kriterijumi metaboličkog sindroma

### 1.6.6.1 Gojaznost i abnormalna distribucija masnog tkiva

Prema ATP III, "epidemiska gojaznost" osnovni je uzrok rasta prevalencije MetS.<sup>58</sup> Povezanost gojaznosti i KVR je razlog da se MetS definiše kao zbir metaboličkih komplikacija gojaznosti.<sup>81</sup> Iako se debljina tradicionalno definiše kao povećanje telesne mase, u proceni KVR važnija je raspodela telesne masti. Abdominalna (visceralna) gojaznost prezentuje se povećanim obimom struka koji je etnički definisan, sa izuzetkom osoba kod kojih je BMI preko 30 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 1.5). WHO kriterijumi identifikuje dva nivoa abdominalne gojaznosti za evropsku populaciju: povećani KVR postoji ako je obim struka >94 cm u muškaraca i >80 cm u žena, ali je rizik značajno veći ako je obim struka >102 cm u muškaraca i >88 cm u žena. Ako se koriste više vrednosti kao tačka preseka, manje osoba će biti obuhvaćeno dijagnozom MetS.<sup>82</sup>

**Tabela 1.5** Referentne vrednosti obima struka populacionih grupa koje potiču sa različitog geografskog područja<sup>82</sup>

Geografsko područje	Obim struka	
	Muškarci	Žene
Evropa	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Severna Amerika	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Azija	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Kina	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japan	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Južna i Centralna Amerika	koristi vrednosti azijske populacije	
Afrika, Istočni Mediteran i Bliski Istok	koristi vrednosti evropske populacije	

### 1.6.6.2 Poremećaj metabolizma glukoze

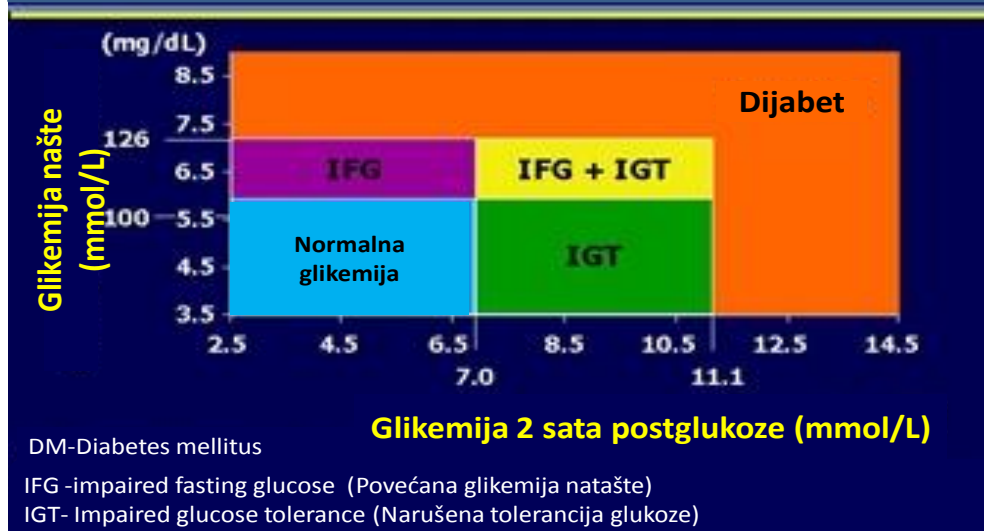
Poremećaj metabolizma glukoze nastaje usled potpunog / delimičnog nedostatka insulina ili poremećaja njegovog delovanja. Predijabetes je stanje između normalne homeostaze glukoze i dijabetesa, koje uključuje osobe kod kojih je vrednost glikemije između 6,1mmol/L i 7,0 mmol/L. Oko 75% individua sa predijabetesom i čak 86% sa DM2 zadovoljava kriterijume za MetS.<sup>55</sup>

**Narušena tolerancija glukoze** (eng. *Impaired glucose tolerance* - IGT) kao termin uveden 1979. godine, nije klinički entitet nego faktor rizika za razvoj dijabetesa i KVB. IGT je stanje narušene regulacije glukoze kada se vrednosti glikemije nalaze između normalnih i vrednosti dijagnostičke za dijabet (Slika 2). Prevalencija IGT u Evropi iznosi od 3-10%.<sup>83</sup>

**Povećana glikemija našte** (eng. *Impaired fasting glycaemia* -IFG) kao termin uveden 1997. godine, nije klinički entitet, već stanje povećane vrednosti glikemije, još uvek nedovoljno visoke da bi se klasifikovala kao DM (Slika 2). Vreme progresije IFG u dijabetes iznosi tri godine.<sup>84</sup> Individue sa IFG, pomoću OGTT (test oralne glukozne tolerancije) mogu da potvrde IGT ili čak DM. Godine 2003. ADA smanjila je vrednosti IFG na 100–125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L).<sup>85</sup> Prema NHANES studiji, upotrebom novih kriterijuma, 30% - 40% adultne populacije u Americi ima IFG, nasuprot 7% -10% koliko ih je bilo sa starim kriterijumima.<sup>49,86</sup>

## Slika 2. Dijagnostički kriterijumi za DM, IGF i IGT

Adaptirano od : *American Diabetes Association. 2005*<sup>103</sup>



### 1.6.6.3 Aterogenična dislipidemija

Hiperlipoproteinemije se definišu kao povećan sadržaj pojedinih lipoproteina u krvi. Dislipoproteinemija ukazuje na poremećaj u lipidnom profilu, iako ukupan sadržaj lipida može biti povećan, normalan ili smanjen.<sup>88</sup> Klasifikacija vrednosti lipida kod adultne populacije prema ATP III (2002) date su u Tabeli 1.6.<sup>90</sup>

Visoke plazmatske vrednosti TG, smanjena koncentracija Lipoproteina velike gustine (HDL) i abnormalnosti u koncentraciji i sastavu *Lipoproteina male gustine (LDL)*, trijada koja se naziva aterogenična dislipidemija, je karakteristična za MetS i predstavlja faktor rizika za KV morbiditet i mortalitet.<sup>72</sup>

Neefikasna periferna lipoliza je ključni faktor za pojavu dislipidemije kod MetS. U stanju insulinske rezistencije, adipociti oslobađaju SMK u cirkulaciji. Zbog limitirane mogućnosti za oksidaciju SMK u jetri, najveći deo SMK se reesterificira u TG. Ako ovaj proces nije dovoljno efikasan, jetra akumulira TG (hepatična steatoza). Višak TG i apolipoproteina ulazi u cirkulaciju kao Lipoproteini vrlo male gustine (VLDL). Ova serija događaja producira aterogenični lipidni fenotip a konačna posledica je ateroskleroza.<sup>72,89</sup>



**Tabela 1.6** Klasifikacija lipida i lipoproteina prema ATP III kriterijumima<sup>90</sup>

	mg/dL	mmol/l	Opis
LDL-holesterol	<100	<2.6	Optimalni
	100-129	2.6-3.34	Iznad optimalnog
	130-159	3.35-4.14	Granično visok
	160-189	4.12-4.89	Visok
	≥190	≥4.90	Vrlo visok
HDL-holesterol	<40	<1	Nizak
	≥60	≥1.55	Visok
Ukupni holesterol	<200	<5.2	Preporučen
	200-239	5.2-6.19	Umereno visok
	≥240-visok	≥6.2	Visok
Trigliceridi (TG)	<150	<1,7	Optimalni
	150–199	1.7-2.25	Granično visoki
	200–499	2.26-5.64	Visoki
	≥500	≥5.65	Vrlo visoki

Sekundarne hiperlipoproteinemije (HLP) uzrokovane su različitim mehanizmima (Tabela 1.7). Od primarnih HLP razlikuju se po tome što su većinom reverzibilne ukoliko je izvodljivo uspešno lečenje osnovne bolesti.<sup>88</sup>

**Tabela 1.7** Najčešći uzroci sekundarnih hiperlipoproteinemija<sup>88</sup>

<b>Bolesti jetre:</b> Opstruktivne bolesti jetre, Hepatitis	<b>Imunološke bolesti:</b> SLE, gamapatije.
<b>Bolesti bubrega:</b> Nefrotski sindrom, HBI, stanja posle transplantacije	<b>Endokrine bolesti:</b> Hipotireoidizam, akromegalija hipopituitarizam, Cushing-ov sindrom.
<b>Lekovi:</b> kortikosteroidi, ciklofosamid, oralna kontraceptivna sredstva, anabolici, blokator $\beta$ adrenergičkih receptora, tiazidni diuretici, retinoidi, difenilhidantoin, barbiturati, cimetidin.	<b>Ostali uzroci:</b> graviditet, menopauza, anoreksija, bulimija, neadekvatna ishrana, alkohol, pušenje, kafa, stres.
<b>Toksini:</b> dioksin, insekticid DDT	<b>Poremećaji metabolizma:</b> DM, gojaznost, glikogenoze, giht, akutna intermitentna porfirija

#### **1.6.6.4 Hipertenzija**

Hipertenzija je uključena kod svih definicija MetS, iako relacija sa sindromom nije pouzdana. Većina eksperata se slaže da je HTA validan kriterijum MetS. Ključni argumenat je da postoji jasna korelacija između HTA, ITM i DM, kao riziko faktora za pojavu ateroskleroze.<sup>78</sup> U uslovima hipertenzije, kardiovaskularni rizik se značajno uvećava. Studija HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) nalazi da smanjenje dijastolnog krvnog pritiska sa 90 na 80 mmHg smanjuje kardiovaskularne incidente za 50%.<sup>91</sup> Dosadašnje studije nisu jasno definisale ciljne vrednosti krvnog pritiska kod rizičnih bolesnika. Sedmi izveštaj Joint National Committee za prevenciju, detekciju, evaluaciju i tretman visokog krvnog pritiska (JNC-7)<sup>92</sup> preporučuje ciljne vrednosti <130/85 mmHg, a ADA<sup>93</sup> kod pacijenata sa IR i DM preporučuje ciljne vrednosti arteriskog pritiska <130/80 mmHg. Preporuke JNC-7, ADA i druge, proizilaze iz kliničkih studija i svaka nova prepruka savetuje niže ciljne vrednosti krvnog pritiska. ATP III definiše povišeni krvni pritisak ukoliko je izmerena vrednost 130/85 mmHg ili više. Ova kategorija uključuje pacijente koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju i kada je pritisak unutar ovih granica.

#### **1.6.7 Neslaganja i sumnje u vezi sa metaboličkim sindromom**

Kao skup faktora rizika, MetS je korisna paradigma - usmerava pažnju prema nekim faktorima rizika za KVB, koji imaju tendenciju da se javljaju udruženi. Suštinski važno stanovište, eksplicitno podvučeno u izveštaju ATP III, jeste da otkriće jednog, nužno zahteva traganje i za ostalim faktorima rizika<sup>66</sup>. Poslednjih godina, nije mali broj autora koji osporavaju važnost MetS kao prediktora KVR. Kahn i sar. smatraju da MetS nije precizno definisan kao i da ne postoji dovoljno dokaza da se ovo stanje označi kao "sindrom."<sup>94</sup> Vancheri i sar. smatraju da su sadašnje definicije nekompletne i ne ubrajaju procese koji su patofiziološki značajni. Autori nalaze da rizik asociran sa MetS nije veći od rizika njegovih komponenti i da njegova klinička upotreba nije opravdana: 1) Kriterijumi su neodređeni i nepotpuni. Vrednosti praga su loše definisane ; 2) Insulinska rezistencija kao objedinjujuća etiologija nije pouzdana; 3) Nema jasne osnove za uključivanje / isključenje ostalih faktora KV rizika ; 4) MetS je manje efikasan od *Framingham Risk Score* u predikciji KVB ; 5) Nije sigurno da je prediktivna vrednost MetS veća od sume njegovih sastavnih faktora ; 6) Tretman sindroma se ne razlikuje od tretmana komponenti.<sup>94-96</sup>

## 1.7 POVEZANOST METABOLIČKOG SINDROMA I PLAK PSORIJAZE

Od prihvatanja ideje da je MetS faktor rizika za KVB, prošlo je desetak godina do pojave prvih radova koji su ukazali na povezanost psorijaze i MetS. O velikom interesu za ovo pitanje govori podatak da je od 2006. godine publikovano više od 300 radova koji se odnose na KV rizik kod psorijaze.<sup>97</sup> Značajan broj radova fokusiran je na MetS.

Studije koje ispituju povezanost psorijaze sa pojedinim komponentama MetS su uglavnom populacione, studije asocijacija, a manji je broj prospektivnih studija koje omogućavaju realniju analizu povezanosti.<sup>98-108</sup> Velika kohortna studija koja analizira prisustvo KV rizik faktora kod 127.706 bolesnika sa blagom psorijazom, u poređenju sa 3854 bolesnika sa teškom psorijazom, nalazi da su DM, hiperlipidemia i gojaznost, kao ključni faktori MetS, signifikantno povećani kod bolesnika sa teškom psorijazom.<sup>98</sup> Ove nalaze potvrđuje studija 340 bolesnika sa psorijazom kompariranih sa 6.643 hiruških bolesnika – bolesnici sa psorijazom imaju povećan rizik za ishemičnu bolest srca, DM, HTA, gojaznost i dislipidemiju.<sup>99</sup> Evropska studija koja obuhvata 2.884 bolesnika sa psorijazom, pokazuje da bolesnici sa većim intenzitetom bolesti (izračunat kao BSA) imaju povećan rizik za DM2, gojaznost, HTA, upoređeni sa bolesnicima sa manjim BSA.<sup>100</sup>

### 1.7.1 Prevalencija metaboličkog sindroma kod bolesnika sa psorijazom

Mali je broj studija koje direktno ispituju prevalenciju MetS kod psorijaze.<sup>101-108</sup> Deo njih su populacione studije koje koriste administrativne kompjuterske baze podataka, a samo nekoliko studija se bazira na medicinskim dosijeima bolesnika. (Tabela 1.8) Komparaciju podataka otežava upotreba različitih kriterijuma MetS.

Prva studija ovog tipa je studija Sommer i sar. iz 2006. Godine. Koristeći WHO definiciju, Sommer i sar. nalaze povećanu prevalenciju MetS kod bolesnika sa psorijazom (OR 5.92, 95% CI 2.78-12.8).<sup>108</sup> Studija preseka Gisondi i sar. analizira 338 bolesnika sa psorijazom i 334 kontrolnih ispitanika.<sup>105</sup> Kriterijum isključivanja je upotreba sistemskih lekova najmanje jedan mesec pre uključivanja u studiju. Autor nalazi da je MetS signifikantno češći kod bolesnika sa psorijazom (30.1% vs. 20.6%,  $p = 0.005$ ). Analiza komponenti MetS je pokazala da su jedino hipertriglicerinemija i gojaznost signifikantnije

**Tabela 1.8** Prevalencija metaboličkog sindroma kod bolesnika sa psorijazom

Studija	Tip studije, Izvor podataka, Definicija MetS	Ispitanici	Prevalencija MetS	Drugi rezultati
<b>Kim<sup>102</sup> 2012</b>	Case-control ATP III	490 PsO 682 KG	10,3% PsO 12,8 % KG p=0.200	↑ TG kod PsO u odnosu na KG: 42.7% vs 26.2%, p<0.001
<b>Langan<sup>101</sup> 2012</b>	Cross-sectional <i>Health Improvement Network Study</i> ATP III	4,065 PsO 40,650 KG Uzrast 45-65 g	34% kod PsO 26% KG OR 1.50 95% CI 1.40–1.61	Gojaznost, ↑TG, hiperglikemija se povećava sa povećanjem intenziteta psorijaze Povezanost BSA i MetS: Blaga PsO (adj. OR 1.22, 95% CI 1.11-1.35) Teška PsO (adj. OR 1.98, 95% CI 1.62-2.43)
<b>Love TJ<sup>103</sup> 2011</b>	Cross-sectional. <i>National Health and Nutrition Ex. Survey</i> ATP III	6549 ispitanika Uzrast 20 - 59 god.	<b>40% PsO</b> <b>23% KG</b> OR 2.16, 95% CI 1.16- 4.03	Bolesnici sa PsO imaju veću prevalenciju abdominalne gojaznosti, ↑TG i ↓HDL-C
<b>Mebazaa<sup>104</sup> 2010</b>	Anamnestička, Case-control Studija ATP III	164 PsO  216 KG	<b>35.5% PsO</b> <b>30.8% KG</b> OR: 1.39 CI: 0.88-2.18; p=0.095 Razlika nije statist. značajna. MetS je češći kod žena (47.4% vs 30%), OR: 1.89, CI: 1.11-3.21; p=0.01	Bolesnici sa Pso imaju ↓ <b>HDL-C</b> (61% vs.36%) OR: 2.77, CI: 1.8-4.27, p<0.001 <b>HTA:</b> 50% vs 40% (OR: 1.48, CI: 0.97-2.257), p=0.04 <b>HDL-C</b> smanjen kod oba pola Muškarci: OR: 2.075, CI: 1.24-3.47, P=0.004; Žene: OR: 3.58, CI: 2.07-6.19, P<0.0001 HTA češća kod muškaraca, OR: 2.09 Abd.gojaznost češća kod žena OR:2.31
<b>Nisa N<sup>106</sup> 2010</b>	Prospektivna case-control. Med. dosijea. ATP III	150 odraslih bolesnika sa plak psorijazom I 150 KG	MetS češći kod PsO, u odnosu na KG 28% vs 6% OR = 6.09, p<0.05	Bolesnici sa PsO imaju ↑TG (p<0.05), HTA (p<0.05), IFG (p<0.05). Bolesnici sa MetS imaju dužu bolest.
<b>Cohen<sup>99</sup> 2008</b>	Studija preseka Baza podataka <i>Clalit Health Services</i> ATP III	16,851 PsO 48,681 kontrola	Psorijaza je asociirana sa MetS OR = 1.3, 95% CI = 1.1-1.4	Bolesnici sa PsO signif. češće imaju: IBS (OR, 1.1, 95% CI = 1.0-1.2), DM (OR, 1.2, 95% CI = 1.0-1.3), HTA (OR, 1.3, 95% CI = 1.2-1.5) Gojaznost (OR, 1.7, 95% CI = 1.5-1.9)
<b>Chen YJ<sup>107</sup> 2008</b>	Case-control Med. dosijea ATP III	77 PsO i 81KG mečovana po polu i uzrastu	14.1% vs 16.3%; OR, 0.84. MetS češći kod KG	Bolesnici sa PsO češće imaju Gojaznost (OR, 2.67; p=0.04) HTA (OR,2.17, p =0.04)
<b>Gisondi P, 2007</b>	Case-control studija. Bolnička dokumentacija ATP III	338 adulta sa plak psorijazom 334 bolesnika sa drugim dermatološkim bolestima.	MetS je češći kod bolesnika sa PsO 30.1% vs. 20.6%, OR 1.65, (95% CI 1.16-2.35); p = 0.005	Bolesnici sa PsO imaju ↑TG i abd. gojaz. Nema signif. razlike u odnosu glikemije, HTA i HDL-C. Nema korelacije između intenziteta PsO i prevalence MetS. Grupa sa PsO i MetS su stariji, sa duže trajanje bolesti upoređeni sa grupom bez MetS
<b>Sommer<sup>108</sup> 2006</b>	WHO	581 adultnih bolesnika sa plak psorijazom 1,044 KG	MetS je signifikantno češći kod bolesnika sa psorijazom OR = 5.29	Bolesnici sa PsO češće imaju: DM2 (OR=2.48), HTA (OR = 3.27), hiperlipemiju(OR 2.09), IBS (OR 1.95), pušenje (OR 2.96), konzumacija alkohola (OR 3.33)

PsO, psorijaza; KG, kontrolna grupa; IBS, ishemijska bolest srca; OR, unakrsni odnos ; CI, interval poverenja

češći kod bolesnika sa psorijazom. Nije bilo razlike u vrednosti glikemije, krvnog pritiska i HDL-C. Prevalencija MetS kontrolne grupe je ista kao ranije utvrđena prevalencija MetS adulta u Italiji.<sup>109</sup> Studije Langana<sup>101</sup> i Lovea<sup>103</sup>, koje koriste kompjuterske baze podataka, potvrđuju nalaze da je MetS češći kod bolesnika sa teškom psorijazom, naročito iznad 40 godine života.

Nasuprot ovim tvrdnjama, Kim i sar.<sup>102</sup> i Mebazaa i sar.<sup>104</sup> ne nalaze takvu povezanost. Interesantna je studija Chen i sar. koji nalaze da je MetS češći kod kontrolne grupe (OR 0.84).<sup>107</sup> Konstantni nalaz kod ovih studija je učestalo prisustvo gojaznosti i hipertrigliceridemije kod bolesnika sa PsO.<sup>101-108</sup>

### **1.7.2 Psorijaza i gojaznost**

Godine 1995. Hensler i sar. prikazuju da je većina hospitalizovanih bolesnika sa psorijazom gojazna.<sup>110</sup> Naldi i sar.<sup>111</sup> nalaze da gojazni bolesnici imaju veći BSA, a Neimann i sar.<sup>98</sup> da je gojaznost češća kod bolesnika sa teškom u odnosu na bolesnike sa umerenom psorijazom. Utvrđen je pozitivan efekat niskokalorične dijeta<sup>112</sup>, kao i poboljšanje PsO nakon stomaćnog bajpasa.<sup>113</sup> Osim toga, utvrđeno je da veći BMI negativno utiče na odgovor sistemske terapije.<sup>114</sup> Herron i sar. potvrđuju da je gojaznost češća kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu (34% vs 18%;  $p < .00$ ), da PsO obično predhodi gojaznosti i postavljaju hipotezu da je psorijaza uzrok gojaznosti.<sup>115</sup> Nasuprot tome, prospektivne studije su pokazale da je povećan BMI rizik faktor za pojavu psorijaze<sup>116</sup> i PsA.<sup>117,118</sup>

S druge strane, nemože se zanemariti uticaj životnog stila ovih bolesnika (konzumiranje alkohola, smanjena aktivnost, socijalna izolacija) kao i visegodišnje/decenijsko kumulativno dejstvo antipsorijatičnih tretmana, na pojavu gojaznosti. Nedostaju studije koje bi pokazale efekat promene životnog stila na težinu psorijaze.<sup>96,119</sup>

Novija istraživanja nude dokaze za patogenetsku povezanost psorijaze i gojaznosti kao stanja hronične inflamacije niskog stepena, sa povećanim vrednostima TNF- $\alpha$ .<sup>120</sup> Hamminga smatra da tretman PsO treba da bude fokusiran na redukciju težine – time bi se smanjila inflamacija preko redukcije TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina i poboljšanja IR.<sup>121</sup>

### **1.7.3 Psorijaza i poremećaj metabolizma glukoze**

Boehncke i sar. nalaze povezanost PASI skora i insulinske rezistencije.<sup>122</sup> Velika populaciona studija nalazi veću prevalenciju DM kod bolesnika sa PsO.<sup>88</sup> Studija preseka Ghiasi i sar. koja obuhvata 304 ispitanika sa psorijazom i 300 kontrola pokazuje da je prevalencija DM kod bolesnika sa psorijazom signifikantno veća ( $p=0.015$ ). Autori nalaze da je rizik za dijabet 1.76 puta veći u odnosu na kontrolnu grupu (OR 1.76, 95% CI 1.11-2.8).<sup>123</sup>

Nasuprot tome, studija Kim GW od 2012. godine, ne nalazi povećanu prevalenciju DM kod bolesnika sa psorijazom ( $p=0.132$ ). Interesantno je da ova studija ne nalazi povezanost psorijaze sa hipertenzijom kao i sa MetS. Jedina asocijacija u ovoj studiji je povećanje TG ( $p<0.001$ ) i gojaznosti ( $p<0.001$ ) kod bolesnika sa psorijazom.<sup>102</sup>

Meta-analiza Chen i sar. koja analizira podatke 22 publikovane studije sa 3.307.516 participanata, pokazala je da subjekti sa psorijazom imaju 1.42 puta veći rizik za dijabetes, odnosno da bolesnici sa psorijazom imaju umereno povećani rizik za dijabet.<sup>124</sup>

### **1.7.4 Psorijaza i metabolizam lipida**

Ispitivanja metabolizma lipida kod psorijaze započeta su dvadesetih godina XX veka. Lortat-Jacob (1926.) prvi je ukazao na hiperholesteremiju; Lacroix (1926.) je utvrdio povećanu količinu holesterola u psorijatičnim ljuspama. Tridesetih godina prošlog veka Grütz i Burger su smatrali da je psorijaza "lipidoza" slična ksantomatozi, a Melczer da su inflamacija i parakeratoza rezultat depozicije lipida u retikulo-endotelijalan sistem, i da je permanentni gubitak lipida razlog promene serumskih lipida.<sup>125</sup>

Poslednje decenije istraživanja su usmerena na analizu lipidnih frakcija, sastav epidermalnih lipida, uticaj lipida na oksidativni stres, uticaj antipsorijatičnih i drugih lekova na lipidni sastav, kao i na povezanost inflamacije i lipidnog statusa.<sup>125,126</sup> Imunometabolizam je novo polje istraživanja koje se bavi uzajamnim dejstvom metaboličkog i imunološkog sistema.<sup>127</sup>

#### **1.7.4.1 Serumski lipidi kod psorijaze**

Serumski lipidi su ispitivani kod različitih grupa bolesnika sa psorijazom, pritom, dobar deo istraživanja su kontrolirane studije preseka. Većina studija nalazi signifikantno povećanje vrednosti ukupnog holesterola (TC), LDL-C i TG kod bolesnika sa psorijazom i pored razlika u dizajnu istraživanja, naročito kontrole uticaja dodatnih faktora (uzrast, pol, etnički faktori).<sup>128-135</sup>

Dreiherr i sar. upoređuju vrednosti lipoproteinskih frakcija kod 10.669 bolesnika sa PsO i 22.996 kontrolnih ispitanika, bez DM, HTA i KVB. Rezultati istraživanja pokazuju češće prisustvo dislipidemije kod bolesnika sa PsO (OR 48, 95%, CI= 14.40-1.55).<sup>128</sup> Rocha-Pereira i sar. upoređuju vrednosti lipidnih frakcija kod 48 bolesnika sa psorijazom i 40 kontrolnih ispitanika. Autori nalaze povećanje vrednosti TC, TG, LDL, VLDL, ApoA1, Lip(a) i Apo B. Smanjene vrednosti su utvrđene za HDL. Bolesnici sa aktivnom psorijazom, upoređeni sa onima u remisiji imaju povećane vrednosti TC, TG, VLDL i smanjene vrednosti HDL.<sup>135</sup> Nekoliko studija ne nalaze razlike u vrednosti lipida između bolesnika sa psorijazom i kontrolnih ispitanika.<sup>136,137</sup>

Danas postoji povećan interes za HDL-C, zbog saznanja za inverznu povezanost sa aterosklerozom. Pored uloge u transportu holesterola, HDL-C ima antioksidantna, anti-inflamatorna i antitrombotična svojstva.<sup>90</sup> Nekoliko studija pokazuju smanjene vrednosti kao i strukturne promene HDL-a, nezavisno od trajanja i intenziteta psorijaze.<sup>138</sup>

Mali je broj radova koji se odnose na vrednosti serumske fosfolipide kod psorijaze. Osim toga, rezultati ovih studija prikazuju različite rezultate. Detektiran je pad ukupnih fosfolipida, kao i promene fosfatidiletanolamina, lecitina, odnos lecitin:holesterol i linoleične kiseline.<sup>139-141</sup>

#### **1.7.4.2 Sistemska terapija psorijaze kao uzrok dislipidemije**

Velik je broj dokaza da sistemski antipsorijatični tretmani mogu biti uzrok dislipidemije.<sup>142-54</sup> Poznato je da terapija retinoidima uzrokuje promene lipidnog profila.<sup>146-8</sup> Analiza 525 bolesnika koji su primali acitretin, pokazala je porast vrednosti TG (66%), TC (33%) i pad vrednosti HDL (40%). Lipidne abnormalnosti se obično normalizuju posle prekida terapije.<sup>146</sup> Ciklosporin ima slabije dejstvo na lipidni profil, iako može da uzrokuje elevaciju TG.<sup>149-51</sup> TNF- $\alpha$  inhibitori uzrokuju povećanje serumskih TG, ali imaju pozitivan efekat na HDL. Osim toga, dokazano je da smanjuju vrednosti insulina u krvi.<sup>152-4</sup>

**Tabela 1.9** Lipidne i druge metaboličke abnormalnosti kod bolesnika sa psorijazom

Studija	Populacija Izvor podataka	Kontrola pridruženih ( <i>confounding</i> ) faktora	Rezultati
Alkhyani <sup>130</sup> , 2006	50 hospitalnih slučajeva i 50 kontrola	Uzrast, pol, BMI, ekskluzivni kriterijumi za komorbidna stanja	Bolesnici sa PsO imaju ↑TC, ↑TG, ↑LDL, ↑VLDL.
Boechneke <sup>122</sup> 2007	39 konsektivnih bolesnika sa PsO	nema	Slaba korelacija između PASI skora, insulinske sekrecije i rezistina. PASI nije u korelaciji sa ITM, glikemijom i NOMA
Cohen <sup>99</sup> 2007	340 bolesnika sa PsO i 6647 kontrola; baza podataka za dijabet	Pol, uzrast, pušenje	Povećana prevalencija DM kod bolesnika sa PsO u odnosu na KG. Nema signifikantne povezanosti PsO i IBS, HDL, dislipidemije i gojaznosti.
Farshchian <sup>136</sup> 2007	30 pacijenata sa PsO i 30 mečovanih kontrola	Pol, uzrast, BMI Isključena stanja koji utiču na metabolizam šećera i lipida.	Nema značajne razlike u lipidnom profilu i glikemije našte.
Gisondi <sup>207</sup> 2007	338 bolesnika sa PsO i 334 kontrola	Inkluzivni i ekskluzivni kriterijumi, pol i uzrast	Nema razlike u odnosu na HDL, HTA i glikemije našte. Slaba korelacija između težine psorijaze i ↑TG
Han 2006	3066 bolesnika sa PsA vs ostalih bolesnika u bazi podataka.	Pol i uzrast	Bolesnici sa PsA vs KG imaju povećanu prevalenciju PVB, IBS, hiperlipemiju, HTA i KVB
Malbris <sup>156</sup> , 2006	200 sa novom dijagnozom PsO, upoređeni sa 285 zdravih ispitanika	BMI; pol, uzrast, pušenje, TA, konzumacija alkohola, lekovi koji utiču na serumske lipide	Bolesnici sa PsO imaju ↑TC, HDL i apo A-1, u odnosu na KG. Nije bilo razlike u odnosu na VLDL, LDL, ApoB, ili TG.
Suluk Tekin <sup>137</sup> 2007	84 netretiranih bolesnika sa PsO vs 40 mečovanih kontrola	Komorbidna stanja koja menjaju metabolizam lipida	Povećanje vrednosti lipida i smanjena vrednost HDL kod bolesnika sa PsO u odnosu na KG

PsO, psorijaza; KG, kontrolna grupa; PsA, psorijatični artritis; TC, ukupni holesterol; HTA-hipertenzija, PVB-periferna vaskularna bolest; IBS, ishemijska bolest srca; ITM, indeks telesne mase.



### **1.7.5 Hipertenzija kod psorijaze**

Prema mišljenju Goetliba, prevalencija HTA kod PsO i baza te asocijacije ima potrebu za dalja istraživanja.<sup>155</sup> HTA je ispitivana u svim studijama koje se bave kardiovaskularnim rizikom i MetS kod psorijaze, ali su rezultati kontradiktorni i u velikoj meri zavise od dizajna studija. Neimann i sar. nalaze da je HTA nezavisno asocirana sa psorijazom.<sup>98</sup> Studija Sommera pokazuje da je HTA prisutna kod 22% odraslih bolesnika sa PsO.<sup>108</sup> Studija Mallbrisa potvrđuje ove nalaze.<sup>156</sup> Ghiasi i sar. takođe nalaze signifikantnu povezanost PsO i HTA - bolesnici sa psorijazom imaju 2.2 puta veći rizik za pojavu HTA u odnosu na kontrolne ispitanike.<sup>123</sup>

Hipertenzija je polietiološka, što otežava realnu procenu povezanosti. Osim toga, postoji jasna korelacija HTA sa drugim KV rizicima pre svega DM i ITM.<sup>78</sup> HTA može biti rezultat stresa, životnog stila, pušenja i ti faktori su kod bolesnika sa psorijazom češći u odnosu na opštu populaciju.<sup>37</sup> Osim toga, nemože se zanemariti kumulativni efekat lokalnih i sistemskih antipsorijatičnih tretmana.

Postoji mišljenje da su HTA i PsO patogenetski povezana i da je ta veza angiotensin II, produkt angiotensin converting enzyme (ACE). Huskic i sar. nalaze povećanje serumskog ACE kod bolesnika sa psorijazom.<sup>157</sup>

## 1.8 PSORIJAZA I KOMORBIDNA STANJA

Komorbiditeti (KoM) su bolesti koje koegzistiraju sa bolešću koja je naš primarni interes. U pokušaju da objasni ovu pojavu, Weissman zaključuje: “Bazična pretpostavka je da pojedine dijagnoze mogu da se jave zajedno iz nekoliko razloga: jedna bolest povećava osetljivost za pojavu druge bolesti; jedna bolest je samo drugačija ekspresija druge bolesti; oba oboljenja su rezultat nekog trećeg osnovnog razloga, ili je njihova pojava slučajnost.”<sup>158</sup> Pacienti sa jednom hroničnom, imuno-mediranom bolešću kao što je psorijaza, imaju povećan rizik komorbiditeta. Istraživanje komorbiditeta od velike je važnosti :

- 1) psorijaza kao marker sistemske bolesti može olakšati prepoznavanje rizičnih bolesnika,
- 2) komorbidna stanja su kontraindikacija nekih terapijskih opcija psorijaze,
- 3) tretman komorbiditeta može pogoršati psorijazu,
- 4) istraživanje asocijacija unapređuje razumevanje patogeneze psorijaze i komorbiditeta.

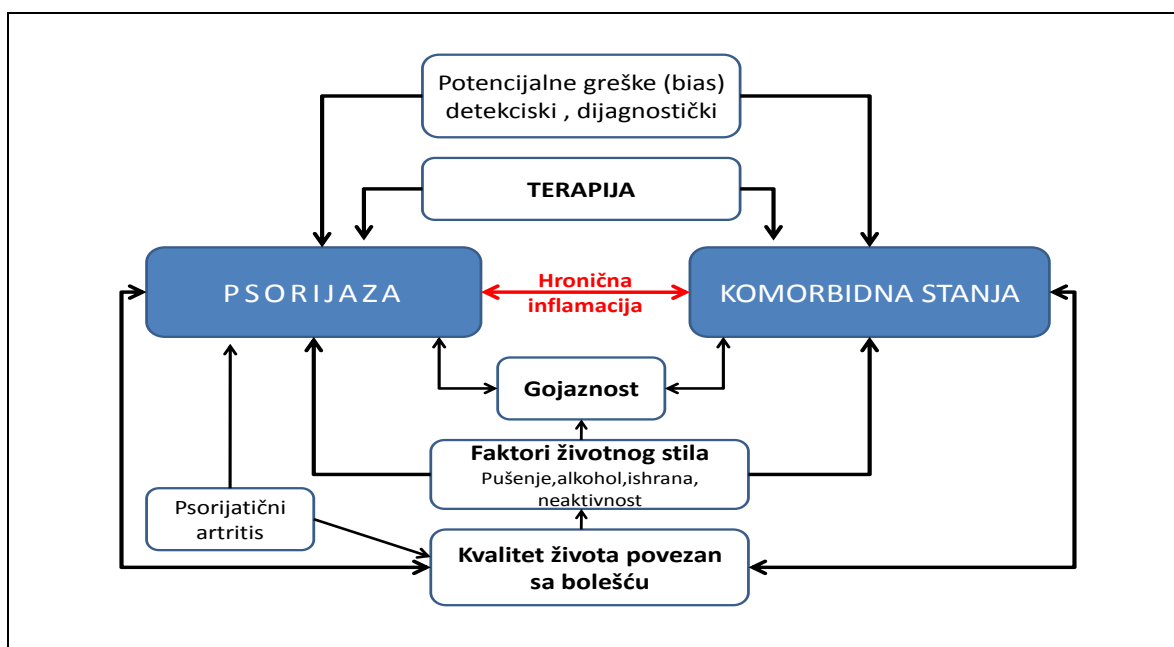
Zadnjih pet godina svedoci smo jedne radikalne tranzicije: od bolesti kože, kod koje je jedina sistemska manifestacija bio psorijatični arthritus, psorijaza se danas od velikog broja autora posmatra kao bolest sistemske inflamacije, asociirana sa MI, moždanim udarom, DM, limfomima, karcinomima i osteoporozom. Pojam „psorijatični marš“, iako nije formalno prihvaćen, otvara relevantna klinička i akademska pitanja i daje osnovu za dalja istraživanja.<sup>159</sup> Drugi autori imaju suprotno mišljenje. Stern i Nijsen ne osporavaju da teška psorijaza ima povećan KV rizik, međutim smatraju da zasad ne postoji dovoljno dokaza za patogenetsku bazu asocijacije. Naime, tradicionalni rizik faktori kao što su alkoholizam, pušenje, neaktivnost i gojaznost, koji su dokazano češći kod psorijaze imaju dominantni udeo u pojavi KVB.<sup>97</sup>

### 1.8.1 Kompleksnost asocijacije

Direktni link između PsO i KoM je hronična inflamacija i povećani nivo TNF- $\alpha$ . Niz drugih faktora utiču na tu asocijaciju (Slika 3). Najpre, PsO ima veliki impakt na kvalitet života povezan sa zdravljem, što uslovljava nepovoljni životni stil, dokazan rizik faktor za veliki broj oboljenja. S druge strane, gojaznost i pušenje povećavaju rizik od pojave PsO.<sup>104,116</sup>

Terapija psorijaze može da poveća rizik od pojave KoM, (pr. ciklosporin-KVB, prolongirana upotreba lokalnih steroida-osteoporoza). S druge strane, lekovi u tretman KoM mogu da indukuju pojavu i egzacerbaciju PsO ( $\beta$ -blokeri, lithium).

Za analizu rezultata opservacijskih studija važno je poznavanje grešaka u dizajnu. Detekcijska greška je očigledna – bolesnici sa PsO imaju lakši skrining za druga oboljenja zato što češće posećuju lekara. Ova detekcijska greška je utoliko važnija, jer je reč o obolenjima koja su česta (KVB, HTA, dislipidemija, osteoporozna) i koja su obično nedijagnostikovana kod “zdrave” populacije.<sup>160,161</sup> Osim toga, najveći broj bolesnika (70%) ima blagu psorijazu. Postoji verovatnoća da bolesnici koji su korisnici zdravstvenih usluga imaju težu bolest i takvi slučajevi utiču na rezultate studija.<sup>160</sup> Greška u klasifikaciji (*misclassification bias*) je naročito važna kod asocijacije PsO i limfoma. Postoji verovatnoća da pacijenti sa kutanim T-ćelijskim limfomom su inicijalno registrovani kao PsO, pre no što je utvrđena definitivna dijagnoza.<sup>162,163</sup> Epidemiološke studije koje koriste *kompjuterske baze podataka*, koje nisu dizajnirane za takvu namenu, mogu da detektuju asocijacije, ali ne i da potvrde kauzalnost. Nepouzdanost ovog tipa studija potvrđuje Dreier, koji nalazi da od 100 mogućih bolesti, psorijaza je asociirana sa 56!<sup>161</sup>



Slika 3. Kompleksnost povezanosti psorijaze i komorbiditeta. Adapt. od Wakkee<sup>138</sup>

### 1.8.2 Kardiovaskularna oboljenja

Od velike važnosti je povezanost psorijaze i KVB zbog njihovog uticaja na opšti morbiditet i mortalitet. Još su 1973 godine McDonald i Calabresi dokazali veću prevalenciju vaskularnih bolesti kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na druge dermatološke bolesnike

(11.5% vs 5.0%).<sup>164</sup> Godine 1986. švedska studija preseka nalazi povezanost psorijaze i HTA, ali to nije potvrdila kohortna prospektivna američka studija.<sup>165</sup> Jedna novija studija nalazi 50% povećan rizik za KV smrt kod bolesnika hospitaliovanih zbog PsO (hospitalizacija je uzeta kao indikator teške PsO) u odnosu na opštu populaciju.<sup>156</sup> Ove nalaze potvrđuju nemačka retrospektivna studija sa 581 ispitanikom<sup>108</sup> i italijanska studija preseka sa 338 ispitanika.<sup>105</sup> Ambulantni bolesnici sa PsO nemaju povećan rizik za KV smrt.<sup>156</sup>

Dve velike studije pokazale su da bolesnici sa psorijazom imaju veći rizik za infarkt miokarda, moždani udar, aterosklerozu i vaskularne bolesti. Relativni rizik za MI je najveći kod mlađih bolesnika sa teškom psorijazom.<sup>167-168</sup> Ista baza podataka (*UK General Practice Research Database*) korišćena je za ispitivanje KV rizika. Studija nalazi signifikantnu povezanost PsO sa DM (OR = 1.62; 95% CI 1.30-2.01), pušenjem (OR = 1.31; 95% CI 1.17-1.47) i povećanim ITM.<sup>98</sup> Dve studije koje koriste farmacijske baze podataka, ne nalaze povezanost psorijaze sa upotrebom antidijabetika i antihipertenziva.<sup>169,170</sup>

Imajući u vidu dokaze epidemioloških i kliničkih studija, 2008. godine grupa eksperata je postigla konsenzus za preporuke za kardiovaskularni skrining kod bolesnika sa psorijazom.<sup>171</sup> Može se zaključiti da velik broj, ali ne sve studije nalaze da bolesnici sa psorijazom imaju povećan rizik za KVB. Apsolutni rizik može se proceniti kao umeren (20% do 30% u odnosu na opštu populaciju). Prospektivne opservacijske studije i randomizirane kliničke studije su neophodne za realnu analizu povezanosti psorijaze i KVB.

### **1.8.3 Psorijatični artritis**

Psorijatični artritis (PsA) je dobro poznat komorbiditet kod psorijaze. Prevalencija PsA varira od 6% do 40%, u zavisnosti od analizirane populacije, iako se procenjuje da realno iznosi oko 10%.<sup>172</sup> Gottlieb i sar. nalaze nedijagnostikovani PsA kod 23% bolesnika sa psorijazom.<sup>173</sup> PsA je seronegativni spondiloartritis, koji se obično javlja 7-10 godina od početka PsO. Kod 10% bolesnika, PsA nije pridružen kutanom psorijazom. Pored klasičnih kriterijuma, u upotrebi su klasifikacioni kriterijumi CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*).<sup>174</sup> Bolesnici sa PsA se žale na viši nivo emocionalnih problema i bolova, upoređeni sa RA.<sup>175</sup> PsA je povezan sa povećanim mortalitetom u odnosu na opštu populaciju.<sup>176</sup> Iako se ne smatra za težak oblik artritisa kao RA, PsA ima destruktivni kurs. Imajući u vidu da će

40% bolesnika sa PsA imati strukturne promene i funkcionalni gubitak, veoma je važna rana dijagnoza.<sup>177</sup> Za taj cilj, na raspolaganju su upitnici kao TOPAS (*Toronto psoriatic arthritis screening questionnaire*)<sup>178</sup> i PASE (*Psoriatic arthritis screening and evaluation*).<sup>179</sup>

#### **1.8.4 Psorijaza i inflamatorna bolest creva**

Persson i sar. prvi nalaze da je PsO asocirana sa povećanim rizikom za pojavu Crohnove bolesti.<sup>180</sup> Osim epidemiološke, između ovih oboljenja postoji i genetska povezanost. Studija Lee i sar. je utvrdila češću pojavu psorijaze kod bolesnika sa Chronovom bolešću.<sup>181</sup> Lokusi sklonost ka PsO i M. Chron nalaze se na hromozomu 6p21.<sup>182</sup>

Vrlo je verovatno da su inflamatorne bolesti creva i PsO patogenetski povezani: TNF- $\alpha$  je medijator oba oboljenja; anti-TNF- $\alpha$  tretman pozitivno utiče na oba oboljenja. Međutim, prikazani su i slučajevi kod kojih je PsO trigerirana terapijom Crohnove bolesti pomoću anti-TNF- $\alpha$ .<sup>183</sup>

#### **1.8.5 Maligniteti**

Neke studije su pokazale da bolesnici sa psorijazom imaju povećan rizik od karcinoma kolona, laringsa, pluća, bubrega, kože, jetre, ezofagusa, upoređeno sa opštom populacijom.<sup>184-186</sup> Potrebna je pažljiva interpretacija ovih rezultata, zbog pomenutih mogućih grešaka.

Povećani rizik od pojave maligniteta može da bude rezultat terapije. Bolesnici koji su primili veće doze oralnog 8-methoxypsoralena (8-MOP), poznati mutagen i karcinogen, imaju signifikantno veći rizik od pojave spinocelularnog (SCC) i bazocelularnog karcinoma (BCC) upoređeni sa bolesnicima koji su primali manje doze 8-MOP.<sup>187</sup> Jedna 15-godišnja prospektivna studija pokazala je da rizik od pojave melanoma raste sa rastom PUVA ekspozicije.<sup>188</sup> Paul i sar. nalaze povezanost ciklosporina i SCC.<sup>189</sup> Kohortna studija koja analizira 153.197 bolesnika sa teškom psorijazom pokazuje povećan rizik za pojavu Hodgkin limfoma i kutanog T-ćelijskog limfoma (HR: 4.34; 95% CI: 2.89–6.52)<sup>162</sup> Nasuprot ovim nalazima, retrospektivna kohortna studija Gelfanda i sar. (n=2718), nije pokazala veći relativni rizik za bilo koji karcinom.<sup>190</sup>

### **1.8.6 Psihijatriski morbiditet kod psorijaze**

Upoređeni sa drugim dermatološkim bolesnicima, bolesnici sa psorijazom imaju veći psihijatriski morbiditet-depresija, anksioznost, zamor, poremećaj sna<sup>191</sup> i seksualne disfunkcije.<sup>192</sup> Depresivnu simptomatologiju imaju 60% bolesnika,<sup>193</sup> a 25–35% imaju srednje do jake simptome depresije.<sup>194</sup> Pобољшanje psorijaze ne vodi uvek ka smanjenju depresije. Bolesnici sa teškom psorijazom navode PsO kao razlog nezaposlenosti.<sup>196</sup> Gupta nalazi da je stepen depresije povezan sa težinom psorijaze.<sup>195</sup>

Postoje dokazi da je veza psorijaze i depresije patofiziološka. Porast vrednosti substance P i TNF i sniženje serotonina mogu da objasne ovu asocijaciju.<sup>197,8</sup>

## 1.9 ŽIVOTNI STIL BOLESNIKA SA PSORIJAZOM

Psorijaza ima veliki uticaj na kvalitet života povezan sa zdravljem (eng. *Health related quality of life* – HRQL). Bolesnici sa psorijazom imaju redukciju fizičkih i mentalnih funkcija koja je slična bolesnicima sa karcinomima, artritism, dijabetesom, KV oboljenjima i depresijom.<sup>199</sup> Veliki je broj dokaza da je životni stil ovih bolesnika nepovoljan. Pušenje, konzumacija alkohola, gojaznost, smanjena aktivnost i socijalna izolacija je češća kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na opštu populaciju. Poznato je da ovaj životni stil direktno negativno utiče na psorijazu i komorbidne bolesti. Veoma je važno da dermatolog prepozna ova stanja, koja mogu da budu uzrok loše saradnje sa bolesnikom i nepovoljnog ishoda tretmana.<sup>199</sup>

Bolesnici sa psorijazom imaju povećan ITM u odnosu na kontrolne ispitanike.<sup>200</sup> Postoji mišljenje da je geografska razlika u prevalenciji rezultat dijetetskih faktora.<sup>201</sup> Studije starijeg datuma nalaze pozitivan efekat restriktivne i vegetarijanske ishrane.<sup>202</sup>

Psihološki i socijalni stres, kao i izbegavanje ekspozicije kože zbog straha od stigmatizacije su osnovni razlozi fizičke neaktivnosti.<sup>203</sup> Smanjene seksualne funkcije je dodatni razlog narušavanja HRQL.<sup>204</sup>

Pušenje je povezano sa težinom bolesti i može biti rizik faktor za psorijazu.<sup>115</sup> Jedna studija pokazuje da bolesnici koji puše >20 cigareta dnevno imaju dva puta veći rizik za pogoršanje psorijaze, u poređenju sa bolesnicima koji puše do 10 cigareta (OR: 2.2; 95% CI: 1.2–4.1).<sup>205</sup>

Postoje dokazi da povećana konzumacija alkohola može da bude trigger psorijaze<sup>111</sup>, da uzrokuje egzacerbaciju<sup>206</sup> i utiče na težinu i tok bolesti.<sup>207</sup> Kod bolesnika sa psorijazom povećana je konzumacija alkohola<sup>208</sup>, prevalencija alkoholizama i mortalitet povezan sa alkoholizmom.<sup>209-</sup>

<sup>11</sup> Očekivano, takva povezanost alkohola i psorijaze je veća kod muškaraca nego kod žena.<sup>208</sup> Neki autori nalaze da povećan mortalitet kod psorijaze nije rezultat KVB nego bolesti povezanih sa alkoholizmom, kao bolesti jetre i alkoholne psihoze.<sup>212,213</sup>

## 1.10 KOMEDIKACIJA KOD BOLESNIKA SA PSORIJAZOM

Poznavanje komorbiditeta i komedikacije ima veliku važnost iz nekoliko razloga.<sup>214</sup>

- 1) terapija psorijaze može pozitivno ili negativno da utiče na komorbidna stanja,
- 2) terapija komorbidnih bolesti mogu da utiču na pojavu, tezinu i tok psorijaze,
- 3) intereakcije lekova.

Neki od sistemskih antipsorijatika mogu da povećaju KVR (pr. acitretin povećava vrednost TG i holesterola; ciklosporin uzrokuje HTA). Savremena uputstva za sistemski tretman psorijaze preporučuju monitoring serumskih lipida i tenzije, kao i izbegavanje ovih lekova kod bolesnika sa KVR. U mnogim situacijama veoma je teško da se odabere najbolji tretman za bolesnika.<sup>215,216</sup>

Lekovi mogu da budu triger psorijaze (kao definisana forma psorijaze ili kao psorijaziformna erupcija) ili da uzrokuju egzacerbaciju bolesti. Postoje dokazi da beta blokatori, litium, sintetski antimalarici, NSAIL, ACE inhibitori, tetraciklini i preparati zlata mogu da budu induktori ili trigeri psorijaze. Slabiji su dokazi u odnosu na benzodijazepine, interferon, terbinafin, fenilbutazon, digoksin, klonidin, amjodaron, kvinidin, TNF-alfa inhibitore, imikvamod, fluoksetin, cimetidin i gemfibrozil. Kortikosteroidi, posle dramatičnog poboljšanja, uzrokuju pogoršanje bolesti i pojavu pustuloznih formi.<sup>214, 217-219</sup> Iako je pretpostaviti da HTA i PsA kao najčešća komorbidna stanja, su tretirani navedenim lekovima. Intereakcija lekova je treći problem komedikacije. Tako, koncentracije ciklosporina mogu da se povećaju, ukoliko se uzimaju lekovi koji *inhibiraju citohrom P450* sistem.<sup>220</sup>

Malo je radova koji se odnose na komedikaciju kod psorijaze. Gerdes i sar. nalaze da 60% bolesnika sa psorijazom redovno uzima sistemsku terapiju za druga oboljenja, od kojih 30.0% uzima više od 3 leka. Najčešće korišćeni lekovi su diuretici, ACE inhibitori, antikoagulant, tiroidni lekovi, antidijabetici i beta blokatori. Kao grupa lekova, načešće korišćeni su antihipertenzivi.<sup>221</sup> Cohen i sar. nalaze da bolesnici sa psorijazom češće uzimaju benzodijazepine, organske nitrate, ACE inhibitore i NSAIL.<sup>218</sup>

Poseban problem predstavlja nepridržavanje uputstva lekara, nepoznata (neregistrovana) medikacija i samolečenje. Kivelevitch i sar. nalaze da se 77% bolesnika ne pridržava preporuka lekara, a da 33% praktikuje samolečenje.<sup>222</sup>



## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I RADNE HIPOTEZE**

Metabolički sindrom kao prediktor KV rizika, jedna je od najbrže rastućih epidemija u razvijenim zemljama. Postoje kontradiktorni podaci oko pitanja dali je metabolički sindrom češći kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na opštu populaciju. Ukoliko takva povezanost postoji, pitanje koje se nameće je, u kojoj je meri metabolički sindrom rezultat patogenetske povezanosti, genetske predispozicije ili životnog stila bolesnika. Proučavanje uticaja kliničkih karakteristika bolesti kao tip, ekstenzitet i trajanje psorijaze može pridoneti boljem razumevanju povezanosti psorijaze i MetS. Deo komorbiditeta povezuju se sa terapijom psorijaze. Klasični sistemski antipsorijatični tretmani imaju impresivni kumulativni toksični potencijal.

Ovo istraživanje daje odgovore na ova pitanja na temelju komparacije velikog broja promenljivih kod ispitivane i mečovane kontrolne grupe. Budući da su tokom selekcije bili isključeni bolesnici koji su ikada primali sistemsku antipsorijatičnu terapiju, rezultati ove studije omogućavaju realniju procenu uticaja drugih faktora na pojavu metaboličkog sindroma.

## **2.1 CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

### **Primarni ciljevi**

1. Utvrđivanje prevalencije metaboličkog sindroma i njegovih osnovnih kriterijuma, korišćenjem ATP III definicije, kod bolesnika sa hroničnom plak psorijazom i komparacija podataka sa mečovanom kontrolnom grupom ispitanika.
2. Utvrđivanje povezanosti hronične plakarne psorijaze i osnovnih kriterijuma metaboličkog sindroma
3. Utvrđivanje uticaja različitih nezavisnih varijabli na pojavu metaboličkog sindroma

### **Sekundarni ciljevi**

1. Utvrđivanje vrste i učestalosti komorbidnih stanja kod bolesnika sa PsO i komparacija podataka sa mečovanom kontrolnom grupom ispitanika
2. Utvrđivanje uticaja različitih nezavisnih varijabli na pojavu komorbiditeta
3. Istraživanje životnog stila i komedikacije kod bolesnika sa hroničnom plak psorijazom i komparacija podataka sa mečovanom kontrolnom grupom ispitanika.

## **2.2 RADNE HIPOTEZE**

U ovom ispitivanju testirale su se sledeće radne hipoteze:

1. Bolesnici sa hroničnom plak psorijazom imaju veću prevalenciju metaboličkog sindroma i osnovnih kriterijuma sindroma u odnosu na kontrolnu grupu ispitanikau.
2. Bolesnici sa hroničnom plak psorijazom imaju veću prevalenciju komorbidnih stanja u odnosu na kontrolnu grupu ispitanikau.
3. Različite nezavisne varijable kao pol, uzrast, BMI i kliničke karakteristike plak psorijaze, utiču na pojavu metaboličkog sindroma.

## **3.MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA**

U radu je korišćen analitički epidemiološki metod, a ispitivanje je sprovedeno po tipu anamnestičke (case-control) studije.

Istraživanje je sprovedeno na Univerzitetnoj klinici za dermatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet "Sv. Kiril i Metodij" u Skoplju, u periodu od septembra 2011. do kraja aprila 2012. godine.

Svi ispitanici bili su informisani za ciljeve i metode rada. Svaki ispitanik je dobrovoljno učešće u studiji potvrdio potpisivanjem informiranog pristanka. Upitnik za saglasnost je izrađen u skladu sa preporukama Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu, a po modelu Kalifornijskog univerziteta (*University of California, Irvine; Consent to act as a human research subject*). (Prilog 1)

### **3.1 Veličina uzorka**

Budući da je MetS bio od najvećeg interesa tokom planiranja i sprovođenja ovog istraživanja, za proračun veličine primerka, uzeta je promenljiva "prisustvo MetS", kao najvažnija za dalju statističku obradu.

Ukupan uzorak obuhvata 244 ispitanika, ili po 122 ispitanika u svakoj grupi. Sa ovakvim uzorkom, postoji verovatnoća od 80% da će studija omogućiti dobijanje statistički značajne rezultate, kao i donošenje zaključaka oko pitanja dali je MetS češći kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu (Prilog 2).

### **3.2 Ispitanici**

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 244 ispitanika na uzrasti iznad 18 godina. Kod svih ispitanika sakupljeni su demografski, antropometrijski i laboratoriski podaci, potrebni za ciljeve studije, bili su proračunati indeks telesne mase i prisustvo metaboličkog sindroma.

#### **3.2.1 Grupa sa psorijazom**

Ispitivanje je obuhvatilo 52 (42.6%) hospitalizovanih i 70 (57.4%) ambulantskih bolesnika. Bili su sakupljeni podaci o prisutnosti prorijaze u porodici, uzrasti pojave bolesti, tipu

psorijaze i prisustvo PsA. Bili su proračunati površina kože zahvaćena psorijazom (BSA), ekstenzitet i težina bolesti (PASI).

**Kriterijumi za uključivanje u istraživanje:**

- Klinička dijagnoza plak psorijaze u trajanju od najmanje 6 meseci,
- Uzrast iznad 18 godina,
- Potpisani pristanak za učešće u studiji.

**Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:**

- Pacienti koji su bilo kada primali sistemsku antipsorijatičnu terapiju kao acitretin, ciklosporin, metotreksat, fotohemoterapiju ili biološke lekove,
- Medicinski tretirana stanja kao reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus i druga sistemska obolenja.

**3.2.2 Kontrolna grupa**

Kontrolna grupa bila je sastavljena od zdravih ispitanika ili pacijenata dermatološke klinike za druga dermatološka stanja, osim psorijaze. Ispitivanje je obuhvatilo 49 (40.1%) hospitalizovanih i 73 (59.8%) ambulantskih pacijenata. Pripadnici kontrolne grupe birali su se u zavisnosti od izbora grupe obolelih. U cilju kontrole uticaja pridruženih (*confounding*) faktora, urađeno je individualno uparivanje (mečovanje) po polu i uzrastu ( $\pm 2$  god), u odnosu 1:1.

**Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:**

- Ispitanici sa simptomima ili medicinski tretirana stanja kao reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus i druga sistemska obolenja.
- Pacienti koji su bilo kada iz bilo kojih razloga primali sistemsku terapiju kao acitretin, ciklosporin, metotreksat, fotohemoterapiju ili biološke lekove.

### 3.2.3 Upitnik

Upitnik (Prilog 3) sadrži sledeće grupe obeležja:

- Demografske karakteristike
- Antropometriške karakteristike (visina, težina, obim struka)
- Podaci koji se odnose na stil života (navika pušenja i konzumacija alkohola)
- Podaci koji su sakupljeni u cilju dijagnoze metaboličkog sindroma (arterijski pritisak, vrednosti glikemije našte, triglicerida i HDL holesterol)
- Podaci o prisustvo simptoma ili medicinski tretirana pridružna hronična obolenja koja su bila od interesa u istraživanju (kardiovaskularna obolenja, šećerna bolest, maligna obolenja, inflamatorna bolest creva).
- Podaci o komedikaciji - ispitanici su mogli navesti sve lekove koje koriste zadnjeg meseca, bez ograničenja u odnosu na dijagnoze.

Za ispitivanu grupu, pored pomenutih obeležja, prikupljeni su podaci koje se odnose na istoriju bolesti i fenotipske karakteristike psorijaza:

- Uzrast pojave psorijaze
- Ukupno trajanje psorijaze
- Porodična anamneza
- Prisustvo PsA i vreme od pojave psorijaze do pojave PsA
- Tip psorijaze
- Pokazatelji težine bolesti (BSA, PASI, izvedene varijable za ekstenzitet i intenzitet).

### 3.4 Merenja

Biohemijske analize uključivale su vrednosti glikemije, ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida. Za merenje holesterola korištena je metoda fotometrije, koncentracija triglicerida određivana je pomoću fotometrije s UV svetlom, a koncentracija HDL holesterola korištenjem PEG homogenog enzima. Glukoza je merena pomoću fotometrije s UV heksokinazom. Antropometrijska merenja uključivala su visinu, težinu (standardnim metodama) i obim struka, meren u nivou linije između ivice rebranog luka i crista illiaca.

### 3.5 Opis i definicije ispitivanih obeležja

**Psorijatični artritis** je dijagnostikovano u saglasnosti sa standardnim kriterijumima (Moll i Wright).<sup>35</sup>

**Hipertenzija** je konstatirana za vrednosti iznad 130 mmHg za sistolni ili 85 mmHg za dijastolni krvni pritisak, ili upotreba antihipertenzivnih lekova.

**Metabolički sindrom** je dijagnosticiran ukoliko su prisutna najmanje tri ATP III kriterijuma<sup>20</sup> (Tabela 1.4, str.10).

**Konsumacija alkohola** je klasificirana na bazi frekvencije konzumacija:

“Ne pije”: Manje od jedne alkoholne jedinice nedeljno;

“Malo”: Od jedne do tri alkoholne jedinice nedeljno ;

“Umereno”: Četiri alkoholne jedinice nedeljno;

“Mnogo”: Više od jedne alkoholne jedinice dnevno.

**Navika pušenja** je kvalifikovana kao nepušač, raniji pušač ili aktuelni pušač.

**Tip psorijaze** je određivan u odnosu na uzrast pojave bolesti: tip I ako je prva pojava PsO bila pre 40 godina i tip II ako je bolest nastupila posle 40 godina.

**Procenat površine kože zahvaćen psorijazom** utvrđen je pomoću Body surface area (BSA). Koristi se površina dlana individue zajedno sa površinom skupljenih prstiju, što predstavlja oko 1% BSA.<sup>29</sup>

#### 3.5.1 Izvedene varijable

Za potrebe statističke analize izvedene su sledeće varijable: indeks telesne mase (BMI), dijagnoza metaboličkog sindroma, PASI skor i težina plakarne psorijaze.

**Indeks telesne mase** (engl. Body mass index, - BMI) je medicinska i statistička mera uhranjenosti pojedinca, proračunat kao količnik telesne težine (kg) i kvadrata telesne visine (m<sup>2</sup>), odnosno, BMI = težina/visina izražena u metrima (kg/m<sup>2</sup>)

**Stepen uhranjenosti**, u zavisnosti od vrednosti BMI prikazan je u Tabeli 3.1

**Tabela 3.1** Stepen uhranjenosti prema vrednost BMI

<b>BMI</b>	<b>Stepen uhranjenosti</b>
<18.5	Pothranjenost
18.5-24.9	Normalna TT
25-29.9	Pregojaznost
30-35	Gojaznost
>35	Patološka gojaznost

**Ekstenzitet psorijaze** je određivan pomoću BSA: psorijaza je lokalizovana ukoliko zahvata manje od 10% BSA a diseminovana ukoliko zahvata više od 10% BSA. (Tabela 1.1, str.7)

Za **procenu aktivnosti bolesti** korišćen je PASI (*Psoriasis area and severity index*), Prilog 4.

Za **procenu intenziteta psorijaze**, po preporukama Naldija<sup>200</sup> korišćene su vrednosti PASI skora (Tabela 1.1, str.7): Blaga: PASI<10, Umerena: PASI 10-20, Teška: PASI >20

### 3.6 Statističke metode

Podaci prikupljeni tokom istraživanja su unošeni u bazu podataka. Statistička obrada vršena je softverskim paketom SPSS Statistics, Verzija 14.

Za prikazivanje kategorijskih varijabli korišćene su apsolutne vrednosti i njihova procentualna zastupljenost u grupama, a razlike u učestalosti utvrđene su  $\chi^2$  testom. Za prikazivanje kontinuiranih numeričkih vrednosti, raspoređenih prema tipu normalnosti, upotrebljena je srednja vrednost ( $\bar{x}$ ) i standardna devijacija (SD), a značajnosti razlike između aritmetičkih sredina utvrđene su Studentovim t-testom za nezavisne uzorke. Vrednosti koje nisu raspoređene prema tipu normalnosti predstavljene su medijanom, a značajnost je određena neparametrijskim Mann-Whitney U testom. Za identifikaciju faktora rizika korišćena je binarna logistička regresija i rezultati predstavljeni kao Odds Ratio (OR; unakrsni odnos) uz 95% CI (95% interval poverenja) i p-vrednost. Statistička značajnost je definisana za p vrednost manju od 0,05.



## **4. REZULTATI**

## 4.1 OPŠTE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA

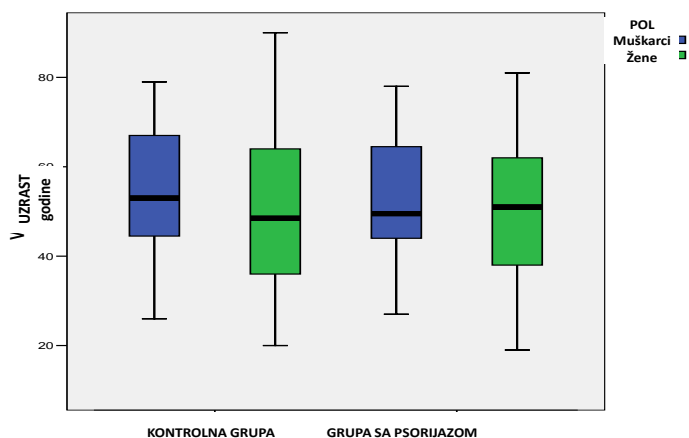
### 4.1.1 Polna i starosna struktura

U Tabeli 4.1 prikazana je polna i starosna struktura 244 ispitanika, od kojih je 122 bolesnika sa plak psorijazom i isto toliko kontrolnih ispitanika. Pošto je metodologija rada podrazumevala uparivanje kontrolne grupe u razmeri 1:1, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na broj, pol i starost ispitanika (Tabela 4.1, Grafikon 4.1). Nije utvrđena statistički značajna razlika između aritmetičkih sredina uzrasta grupe sa psorijazom ( $\bar{x}=51.52$ , SD 15.56) i kontrolne grupe ( $\bar{x}=51.98$ , SD 15.73),  $t(242)=-0.225$ ,  $p=0.822$ . Analiza varijanse (ANOVA), potvrdila je da ne postoje statistički značajne razlike između prosečne starosti pacijenata u grupama,  $F(3,240)=1.391$ ;  $p=0.246$  (Grafikon 4.1).

**Tabela 4.1** Polna i starosna struktura ispitanika

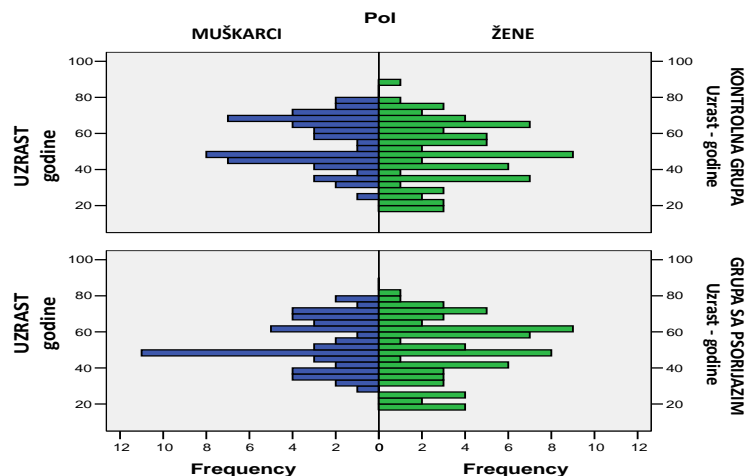
		POL		UZRAST			
			N	$\bar{x}$	$M_e$	SD	Min
<b>Grupa sa psorijazom</b>	Muški	52	53.06	49.50	13.604	27	78
	Ženski	70	50.39	51.0	16.875	19	81
	<b>Ukupno</b>	<b>122</b>	<b>51.52</b>	<b>50.50</b>	<b>15.561</b>	<b>19</b>	<b>81</b>
<b>Kontrolna grupa</b>	Muški	52	54.92	53.00	13.758	26	79
	Ženski	70	49.79	48.50	16.808	20	90
	<b>Ukupno</b>	<b>122</b>	<b>51.98</b>	<b>50.00</b>	<b>15.729</b>	<b>20</b>	<b>90</b>

$\bar{x}$ =aritmetička sredina,  $M_e$ =Medijana, SD=standardna devijacija



**Grafikon 4.1** Distribucija bolesnika prema polu i uzrastu po grupama. Varijance grupa su prikazane kao pravougaonik, srednja vrednost grupa kao linija koja deli pravougaonik, a nastavci označavaju minimalne i maksimalne vrednosti.

Kod kontrolne grupe raspodela po uzrastu u obe polne grupe je jednaka, Mann-Whitney U test=1500; p=0.097. Kod grupe sa psorijazom raspodela po uzrastu u obe polne grupe je jednaka, Mann-Whitney U =1686.50; p=0.489 (Grafikon 4.2).



**Grafikon 4.2** Raspodela ispitanika po polu i uzrastu, kod grupe sa psorijazom i kontrolne grupe.

#### 4.1.2 Ambulantski vs hospitalizovani ispitanici

U cilju izbegavanja selekcionе greške Berkson-ovog tipа (eng. *Hospital patient bias*), ravnomerno su zastupljeni hospitalizovani i ambulantski ispitanici (Tabela 4.2).

Motiv za hospitalizaciju kontrolnih ispitanika bili su akutna urtikarija i angioedem (32), medikamentozni egzantem (11), kontaktni dermatitis (4), tinea (1) i lichen ruber (1).

**Tabela 4.2** Zastupljenost hospitalizovanih i ambulantskih ispitanika

	Hospitalni	Ambulantski	Ukupno
Grupa sa psorijazom, br (%)	52 (42.6)	70 (57.4)	122 (100)
Kontrolna grupa, br (%)	49 (40.1)	73 (59.8)	122 (100)
Ukupno, br (%)	101 (41.3)	143 (58.6)	244 (100)

### 4.1.3 Karakteristike kontrolne grupe

Demografske karakteristike ispitanika kontrolne grupe prikazane su u Tabeli 4.1 i na Grafikonima 4.1 i 4.2.

Srednja vrednost BMI iznosi 24.731 (SD=3.8686), a najveći deo ispitanika (60%) ima normalnu telesnu težinu. Oko 35% ispitanika spada u kategoriju gojaznih. Prevalencija MetS iznosi 22.9%, a najzastupljeniji kriterijum MetS je gojaznost. U odnosu na prisustvo komorbidnih stanja, najveći broj kontrolnih ispitanika ima hipertenziju i KVB (Tabela 4.3).

**Tabela 4.3** Karakteristike ispitanika kontrolne grupe

Parametar	Kategorija	Br	%
Pušenje	Pušač + Bivši pušač	42+12=54	34.4+9.8=44.2
	Nepušač	68	55.7
Konzumacija alkohola	Nimalo	74	60.6
	Umereno	27	22.1
	Mnogo	15	12.2
	Veoma mnogo	6	4.9
Stepen uhranjenosti	Neuhranjenost (BMI<18.5)	5	4.1
	Normalna TT (BMI 18.5-24.9)	74	60.7
	Predgojaznost (BMI 25-29.9)	29	23.8
	Gojaznost (BMI 30-35)	12	9.8
	Patološka gojaznost (BMI>35)	2	1.6
Osnovni kriterijumi MetS	Gojaznost (BMI>25)	43	35.2
	Povećane vrednosti TG	35	28.7
	Smanjene vrednosti HDL	31	25.4
	Povećanje TA	33	27.1
	Povećana glikemija našte	15	12.3
Metabolički sindrom		28	22.9
Komorbidna stanja	HTA	29	23.7
	DM	9	7.3
	KVB	21	17.3
	MI	3	2.5
	CVI	3	2.5
	Neoplazije	3	2.5
Komedikacija	Br. različitih lekova dnevno		
	0	50	40.9
	1-3	49	40.1
	4-6	14	11.4
	>6	1	8.8
Prosečan broj lekova dnevno	1.26		

BMI, indeks telesne mase; TG, trigliceridi; TA, arterijski pritisak; HTA, hipertenzija; DM, dijabetes mellitus; KVB, kardiovaskularne bolesti; MI, infarkt miokarda; CVI, cerebrovaskularni insult.

#### 4.1.4 Karakteristike grupe sa psorijazom

Demografske karakteristike ispitanika grupe sa psorijazom prikazane su u Tabeli 4.1 i na Grafikonima 4.1 i 4.2.

Prevalencija pušenja iznosi 40%. U odnosu na konzumaciju alkohola, najveći broj ispitanika (52%), uzima manje od 1 alkoholne jedinice nedeljno.

Prevalencija MetS iznosi 24.6%, a najzastupljeniji kriterijum je gojaznost.

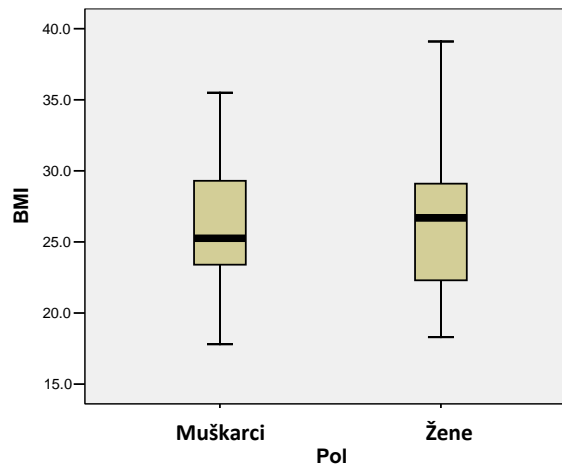
Hipertenzija je najčešća komorbidna bolest registrovana kod 36 (29%), a dijabetes kod 11 ispitanika (9%).

**Tabela 4.4** Karakteristike ispitanika sa psorijazom

Parameter	Kategorija	Br	%
Pušenje	Pušač+bivši pušač	51+21=72	40.9+17.2=58.1
	Nepušač	50	41.8
Konzumacija alkohola	Nimalo	64	52.5
	Umereno	33	27
	Mnogo	15	12.3
	Veoma mnogo	10	8.2
Stepen uhranjenosti	Neuhranjenost (BMI<18.5)	4	3.3
	Normalna TT (BMI 18.5-24.9)	49	40.2
	Predgojaznost (BMI 25-29.9)	44	36.1
	Gojaznost (BMI 30-35)	20	16.4
	Patološka gojaznost (BMI>35)	5	4.1
Metabolički sindrom		30	24.6
Osnovni kriterijumi	Gojaznost (BMI>25)	69	56.5
MetS	Povećane vrednosti TG	51	41.8
	Smanjene vrednosti HDL	37	30.3
	Povećanje TA	37	30.3
	Povećana glikemija našte	17	13.9
Komedikacija			
Br. različitih lekova dnevno	0	45	36.8
	1-3	56	45.9
	4-6	19	15.6
	>6	6	4.9
Prosečan broj lekova dnevno	1.95		

BMI, indeks telesne mase; TG, trigliceridi, HDL, TA, arterijski pritisak; HTA, hipertenzija, DM, dijabetes mellitus, KVB, kardiovaskularne bolesti, MI infarkt miokarda, CVI, cerebrovaskularni insult.

Srednja vrednost Indeksa telesne mase (BMI) iznosi 26.24 (SD 4.45), a više od pola bolesnika imaju BMI  $>25\text{kg/m}^2$  i spadaju u kategoriju predgojaznosti i gojaznosti.



**Grafikon 4.3** Kvadrati predstavljaju 25 i 75 procenata vrednosti, srednja linija je medijana, nastavci označavaju minimalne i maksimalne vrednosti

#### 4.1.4.1 Kliničke karakteristike psorijaze

Prosečna starost bolesnika u početku bolesti iznosi 33 godine.

Prosečno ukupno trajanje bolesti iznosi oko 18 godina, u opsegu od 1 do 65 godina. (Tabela 4.5).

Pozitivnu porodičnu anamnezu imalo je 21(17.2%) bolesnika.

U odnosu na tip psorijaze, veći broj ispitanika ima Tip 1 (64% vs 36%).

Potvrđeni psorijatični artritis imalo je 16 (13%) bolesnika. Kod 11% ispitanika, sa sigurnošću nije moglo da se utvrdi prisustvo psorijatičnog artritisa.

Vreme od pojave psorijaze do pojave psorijatičnog artritisa iznosilo je prosečno 6,6 godina (od 6 godina pre ispoljavanja znakova psorijaze do 12 godina posle ispoljavanja znakova psorijaze).

Srednja vrednost BSA iznosila je 15,23 (SD 13.09).

U odnosu na ekstenzitet psorijaze 57 (46.7%) ispitanika imalo je lokalizovanu, a 65 (53.2%) diseminovanu bolest (Tabela 4.6).

**Tabela 4.5** Kliničke karakteristike psorijaze

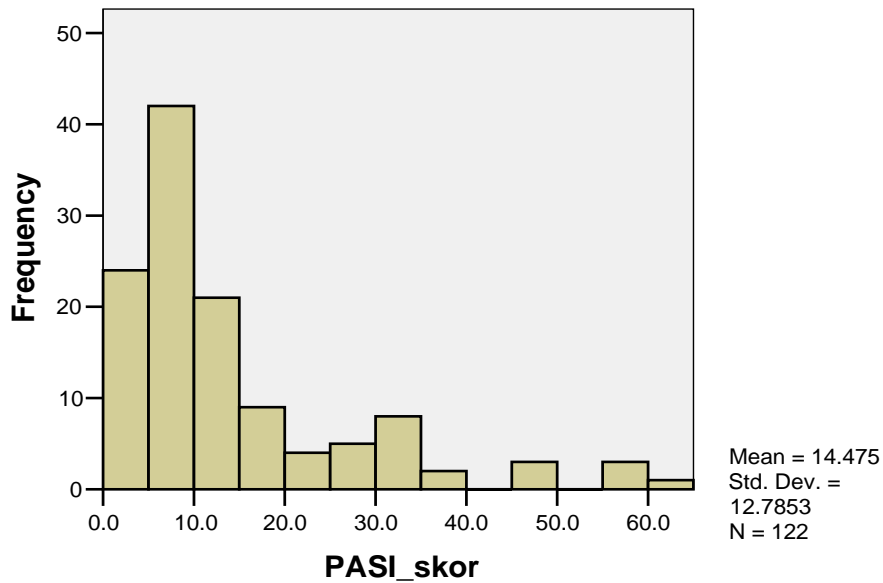
<b>Varijabla</b>		<b>Vrednost</b>
Pozitivna porodična anamneza Br (%)	Da	21(17.21)
	Ne	92 (75.4)
	Nije poznato	9 (7.37)
Uzrast tokom pojave PsO (god.)	$\bar{x}$	33.34
	SD	17.14
	$M_e$	31.50
	Opseg	1-76
Ukupno trajanje bolesti (god.)	$\bar{x}$	17.98
	SD	14.21
	$M_e$	14.50
	Opseg	1-65
Tip psorijaze Br.(%)	Tip 1	78 (63.9)
	Tip 2	44 (36.1)
Psorijatični artritis Br.(%)	Ima	16 (13.1)
	Nema	92 (75.4)
	Nije utvrđeno	14 (11.5)
Vreme od pojave PsO do pojave PsA (god) N=16	$\bar{x}$	6.69
	SD	6.6304

$\bar{x}$ =aritmetička sredina,  $M_e$ =Medijana, SD=Standardna devijacija

**Tabela 4.6** Ekstenzitet i intenzitet psorijaze

<b>Varijabla</b>		<b>Vrednost varijable</b>
BSA	$\bar{x}$	15.23
	SD	13.09
PASI skor	$\bar{x}$	14.47
	SD	12.78
	$M_e$	9.800
	Varijansa	163.465
	Minimum	2.4
	Maksimum	62.0
	Rang	59.6
Ekstenzitet psorijaze Br.(%)	Lokalizovana (BSA<10%)	57 (46.7)
	Diseminovana (BSA>10%)	65(53.2)
Intenzitet psorijaze Br. (%)	Blaga (PASI<10)	68 (55.73)
	Umerena (PASI 10-20)	27 (22.13)
	Teška (PASI >20)	27 (22.13)

$\bar{x}$ =aritmetička sredina,  $M_e$ =Medijana, SD=standardna devijacija



**Grafikon 4.4** Raspadela ispitanika prema vrednostima PASI skora

Srednja vrednost PASI skora iznosi 14.47 (SD 12.78). Analiza distribucije vrednosti pokazuje da najveći deo ispitanika (77.8%) ima  $PASI \leq 20$  (Grafikon 4.4).

I pored toga što je srednja vrednost mala, standardna devijacija pokazuje veliku varijabilnost PASI skora. Analiza intenziteta bolesti pokazuje da najveći deo ispitanika (56 %) ima blagu bolest ( $PASI < 10$ ).



#### 4.1.5 Komparacija osnovnih karakteristika grupe sa psorijazom i kontrolne grupe

Za statističku obradu podataka o konzumaciji alkohola, izvršeno je grupiranje podataka („nepije”+„malo” vs „mnogo”+„veoma mnogo”). Nije bilo statistički značajne razlike između grupe sa psorijazom (25%) i kontrolne grupe (17%),  $\chi^2=2.325$  df=3 p=0.508.

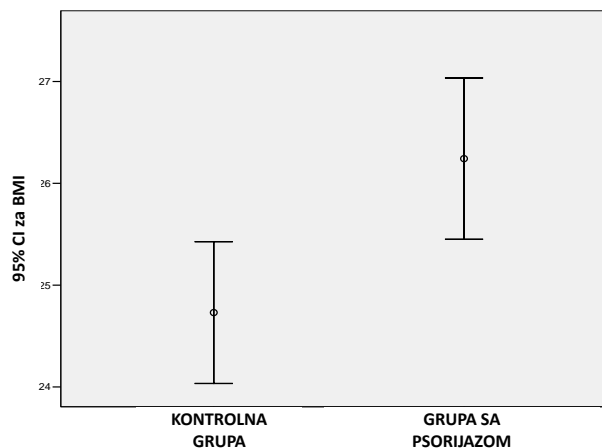
Prevalencija pušenja je bila veća kod ispitanika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu (41.8% vs 34.4%;  $\chi^2=6.07$ ; p=0.048).

**Tabela 4.7** Deskriptivne karakteristike grupe sa psorijazom i kontrolne grupe

	Grupa sa psorijazom (N = 122)	Kontrolna grupa (N = 122)	p
Pol M/Ž	52/70	52/70	1
Uzrast (godine), $\bar{x} \pm SD$	51.5 (15.6)	51.9 (15.7)	0.82
Pušači, n (%)	51 (41.8)	42(34.4)	<b>0.048</b>
Alkohol (mnogo+veoma mnogo)	25 (20.5)	21 (17.2)	p=0.508
BMI, $\bar{x} \pm SD$	24.2 (4.4)	24.7 (3.8)	<b>0.005</b>
Stepen uhranjenosti, n (%)			
Neuhranjenost	4 (3.3)	5 (4.1)	<b>0.021</b>
Normalna TT	49 (40.2)	74 (60.7)	
Predgojaznost	44 (36.1)	29 (23.8)	
Gojaznost	20 (16.4)	12 (9.8)	
Patološka gojaznost	5 (4.1)	2 (1.6)	

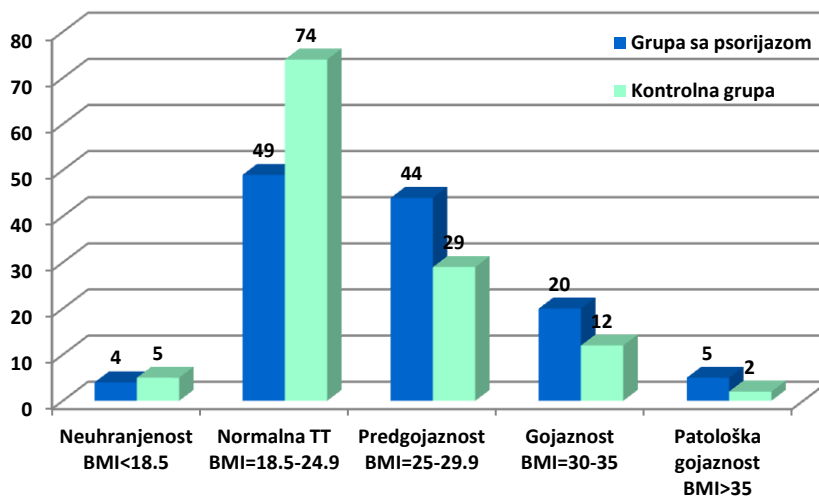
$\bar{x}$ , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; AJ, alkoholne jedinice; TT, telesna težina

Utvrđena je značajna razlika između aritmetičkih sredina BMI grupe sa psorijazom ( $\bar{x}=26.243$ ,  $SD=4.4211$ ) i kontrolne grupe ( $\bar{x}=24.731$ ,  $SD=3.8686$ ), što je dokazano t-testom za nezavisne uzorake,  $t(241)= 2.836$  ; p=0.005. (Grafikon 4.5)



**Grafikon 4.5** Poredjenje BMI kod grupe sa psorijazom i kontrolne grupe. Tačke predstavljaju  $\bar{x}$ , a odsecci 95% CI (granice u kojima se sa 95% sigurnosti nalaze srednje vrednosti BMI).

Stepen uhranjenosti je bio statistički značajno povezan sa psorijazom,  $\chi^2(4)=11.560$ ,  $p=0.021$ , (Tabela 4.7, Grafikon 4.6).



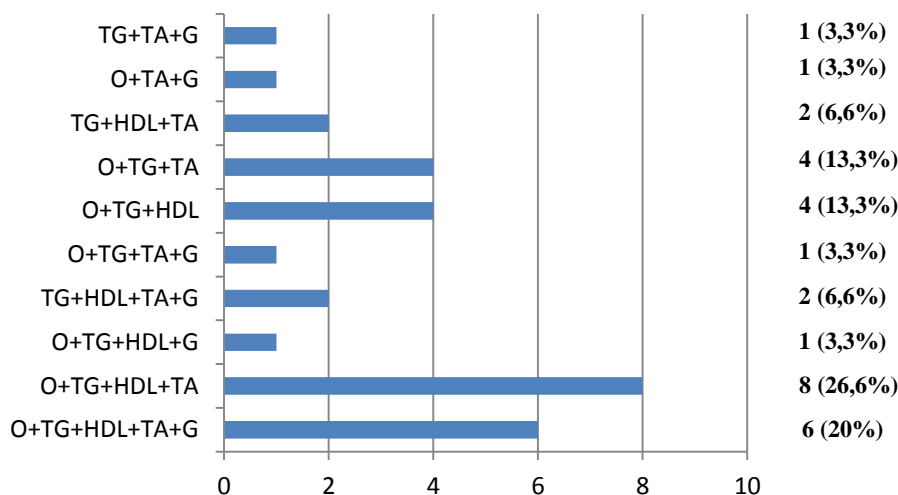
**Grafikon 4.6** Distribucija prema stepenu uhranjenosti ispitanika grupe sa psorijazom i kontrolne grupe

## 4.2 METABOLIČKI SINDROM

Prevalencija metaboličkog sindroma kod grupe sa psorijazom iznosi 24.59%, odnosno od ukupno 122 ispitanika, 30 ima metabolički sindrom, od kojih je 16 (53.3%) muškog i 14 (46.7%) ženskog pola.

### 4.2.1 Prisustvo osnovnih kriterijuma metaboličkog sindroma

Prema ATP III definiciji, tri zadovoljena kriterijuma imalo je 12 (39%) ispitanika, četiri kriterijuma zadovoljilo je 12 (39%), a 6 (20%) ispitanika je zadovoljilo svih pet kriterijuma. (Grafikon 4.7) Najzastupljeniji kriterijum je povećana vrednost TG, prisutna kod 29 ispitanika, a najmanje zastupljeni kriterijum je povećana glikemija naše, prisutna kod 12 osoba.



**Grafikon 4.7** Kombinacija osnovnih kriterijuma MetS kod bolesnika sa psorijazom

### 4.2.2 Uticaj različitih faktora na pojavu MetS kod ispitanika sa psorijazom

U cilju ispitivanja uticaja različitih varijabli na pojavu MetS, grupa sa psorijazom je podeljena na dve podgrupe - grupa sa MetS i grupa bez MetS.

#### 4.2.2.1 Uticaj pola na pojavu metaboličkog sindroma

Pol ispitanika nije bio povezan sa pojavom metaboličkog sindroma,  $\chi^2(1)=0.172$ ,  $p=0.205$ , (OR 0.563; 95% CI, 0.245-1.291).

#### 4.2.2.2 Uticaj uzrasta na pojavu metaboličkog sindroma

Uzrast ispitanika je povezan sa pojavom metaboličkog sindroma. Utvrđena je statistički značajna razlika između aritmetičkih sredina uzrasta grupe sa MetS ( $\bar{x}=48.91$ ,  $SD=15.609$ ) i grupe bez MetS ( $\bar{x}=59.53$ ,  $SD=12.56$ ),  $t_{(120)} = -3.383$ ,  $p=0.001$ . (Tabela 4.8)

Ispitanici sa MetS bili su u proseku 10.6 godina stariji od onih koji nisu imali MetS.

**Tabela 4.8** Značajnost razlika aritmetičkih sredina uzrasta grupe sa MetS i grupe bez MetS (t-test za nezavisne uzorke).

		Levenov test jednakosti varijanse		t-test jednakosti aritmetičkih sredina					
		F	Sig.	t	df	Sig.	Razlike AS	Razlike SG	95% CI razlike
<b>Uzrast</b>	Jednakost varijanse se pretpostavlja	.977	.325	-3.383	120	.001	-10.620	3.139	-16.835 - 4.405

AS, aritmetička sredina; SG, standardna greška; CI (*Confidence Interval*) interval poverenja

#### 4.2.2.3 Uticaj BMI na pojavu metaboličkog sindroma

Utvrđena je statistički značajna razlika između aritmetičkih sredina BMI grupe sa MetS ( $\bar{x}=29.26$ ,  $SD=3.91$ ) i grupe bez MetS ( $\bar{x}=25.258$ ,  $SD=4.138$ ),  $t(120)=-4.664$ ,  $p<0.001$ . Ovi rezultati pokazuju povezanost BMI i MetS. (Tabela 4.9)

**Tabela 4.9** Značaj razlika aritmetičkih sredina BMI grupe sa MetS i grupe bez MetS (t-test za nezavisne uzorke).

		Levenov test jednakosti varijanse		t-test jednakosti aritmetičkih sredina					
		F	Sig.	t	df	Sig.	Razlike AS	Razlike SG	95% CI razlike
<b>BMI</b>	Jednakost varijanse se pretpostavlja	.561	.455	-4.664	120	.000	-4.0057	.8588	-5.706 - 2.3054

AS, aritmetička sredina; SG, standardna greška; CI (*Confidence Interval*) interval poverenja

#### 4.2.2.4 Uticaj stepena uhranjenosti na pojavu metaboličkog sindroma

Upoređivanje promenljivih metodom unakrsnih tabela (*crosstabulation*), pokazalo je da postoji razlika u frekvenciji očekivanog i utvrđenog broja ispitanika sa i bez MetS, u odnosu na

stepen uhranjenosti. Tabela 4.10 jasno prikazuje da veći stepen uhranjenosti znači i veće prisustvo MetS.

Povezanost stepena uhranjenosti i MetS potvrdio je Pearson-ov  $\chi^2(4)=17.548$ ;  $p=0.002$ .

Buduci da  $\chi^2$  test pokazuje povezanost ispitivanih varijabli, ali ne i jačinu povezanosti, urađen je Somers'd test koji je pokazao da je stepen uhranjenosti jako povezan sa pojavom metaboličkog sindroma, Somers'd =0.336;  $p<0.001$ . (Tabela 4.11).

**Tabela 4.10** Povezanost stepena uhranjenosti sa pojavom metaboličkog sindroma

MetS * Step uhranjenosti Crosstabulation		Stepen uhranjenosti					Ukupno
		Neuhra njenost	Normalna TT	Pred- gojaznost	Gojaznost	Patološka gojaznost	
MetS Nema	Broj	4	45	30	11	2	92
	Očekivani broj	3.0	37.0	33.2	15.1	3.8	92.0
Ima	Broj	0	4	14	9	3	30
	Očekivani broj	1.0	12.0	10.8	4.9	1.2	30.0
Ukupno	Broj	4	49	44	20	5	122

**Tabela 4.11** Jačina povezanosti stepena uhranjenosti sa pojavom MetS (Somers'd test)

			Vrednost	Asymp. SG (a)	Approx. T(b)	Approx. Sig.
Ordinal by Ordinal	Somers' d	Simetrična	.336	.068	4.486	.000
		MetS - Zavisna	.259	.057	4.486	.000
		Uhranjenost - Zavisna	.475	.093	4.486	.000

*a Not assuming the null hypothesis. b Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis; SG-standardna greška*

#### 4.2.2.5 Uticaj kliničkih karakteristika psorijaze na pojavu MetS

Sumirani rezultati analize povezanosti kliničkih karakteristika psorijaze sa pojavom MetS prikazani su u Tabeli 4.12.

**Tabela 4.12** Sumirani rezultati uticaja različitih varijabli na pojavu metaboličkog sindroma

		<b>Cela grupa Psorijaza</b>	<b>Nema MS N=92</b>	<b>Ima MS N=30</b>	<b>P</b>
Pol br (%)	Muški	52 (42,6)	36 (39.1)	16 (53.3)	p=0.125 $\chi^2=0.205$
	Ženski	70 (57,4)	56 (60.9)	14 (46.7)	
Uzrast (god)	$\bar{x}$	51.52	48.91	59.53	<b>P=0.001</b>
	SD	SD=15.56	SD=15.564	SD=12.564	
BMI	$\bar{x}$	24.731	25.26	29.263	<b>p&lt;0.001</b>
	SD	SD=3.8686	4.138	3.9125	
Stepen gojaznosti	Neuhranjenost	4 (3.2)	4 (4.3)	0	<b>p=0.002</b> $\chi^2(4)=17.548$
	Normalna TT	49 (40.1)	45 (48.9)	4 (13.3)	
	Predgojaznost	44 (16.3)	30 (32.6)	14 (46.6)	
	Gojaznost	20 (16.3)	11 (11.9)	9 (7.4)	
	Patološka gojaznost	5 (4.1)	2 (2.1)	3 (10)	
Pušenje Br. (%)	Da	51 (40.9)	36 (39.1)	15 (50.0)	p=0.165
	Ne	50 (41.8)	42 (45.6)	8 (26.6)	
	Bivši pušač	21 (17.2)	14 (15.2)	7 (23.3)	
Konzumacija alkohola Br. (%)	Nimalo	64 (52.5)	49 (53.2)	15 (50)	p=0.47
	Umereno	33 (27)	24 (26.1)	9 (30)	
	Mnogo	15 (12.3)	13 (14.1)	2 (6.6)	
Veoma mnogo		10 (8.2)	6 (6.5)	4 (13.3)	
	Uzrast tokom pojave PsO	$\bar{x}$	33,34	31.91	37.70
	SD	17,14	18.115	13.057	
Ukupno trajanje bolesti	$\bar{x}$	17,98	16.79	21.63	P=0.106
	SD	14.21	12.661	17.932	
Tip psorijaze Br. (%)	Tip 1	78(63.9)	61(66.3)	17 (56.6)	$\chi^2=0.911$ p=0.34
	Tip 2	44(36.1)	31 (33.6)	13 (43.3)	
Psorijatični artritis Br. (%)	Ima	16 (13.1)	12	4	p=0.931 $\chi^2=0.144$
	Nema	92 (75.4)	70	22	
	Nije utvrđeno	14 (11.5)	10	4	
BSA	$\bar{x}$	15,23	15.86	13.822	p=0.363
	SD	13.09	13.33	10.604	
Ekstenzitet psorijaze	Lokalizovana	65(53.2)	49 (53.2)	16 (53.3)	p=0.345 $\chi^2=0.892$
	Diseminovana	57 (46.7)	43 (46.7)	14 (46.6)	
PASI skor (PASI 0-72)	$\bar{x}$	14.47	14.75	13.61	p=0.674
	SD	9.80	12.46	13.91	

$\bar{x}$ =aritmetička sredina; SD, standardna devijacija

Nije utvrđena značajna razlika između aritmetičkih sredina trajanja psorijaze grupe sa MetS ( $\bar{x}=21.63$ ,  $SD=17.932$ ) i grupe bez MetS ( $\bar{x}=16.79$ ,  $SD=12.661$ ),  $t(120) = -1.631$ ,  $p=0.106$ . Ovi rezultati pokazuju da trajanje bolesti nije povezano sa pojavom MetS.

Utvrđena je razlika između aritmetičkih sredina uzrasta na početku psorijaze grupe sa MetS ( $\bar{x}=37.70$ ,  $SD=13.05$ ) i grupe bez MetS ( $\bar{x}=31.91$ ,  $SD=18.11$ ), što pokazuje da MetS češće imaju osobe koje obole od psorijaze na starijem uzrastu,  $t(120) = -1.616$ ,  $p=0.061$  (granična statistička značajnost), Tabela 4.12 i 4.13.

**Tabela 4.13** Značajnost razlika aritmetičkih sredina uzrasta tokom pojave psorijaze grupe sa MetS i grupe bez MetS (t-test za nezavisne uzorke)

		Levenov test jednakosti varijanse		t-test jednakosti aritmetičkih sredina					
		F	Sig.	t	df	Sig.	Razlike AS	Razlike SG	95% CI razlike
Uzrast tokom pojave psorijaze	Jednakost varijanse se pretpostavlja	7.206	.008	-1.616	120	.109	-5.787	3.581	Donja - 12.877 Gornja 1.303
	Jednakost varijanse se ne pretpostavlja			-1.903	68.259	<b>.061</b>	-5.787	3.041	Donja - 11.856 Gornja 0.282

AS, aritmetička sredina; SG, standardna greška; CI (*Confidence Interval*) interval poverenja

Zastupljenost PsA u podgrupi sa MetS je 13,3%, a kod ispitanika bez MetS 13%. Uočena razlika nije statistički značajna, što je potvrđeno Pearson-ovim  $\chi^2$  testom,  $\chi^2(2)=0.144$ ,  $p=0.931$ . Ovi rezultati pokazuju da PsA nije povezan sa pojavom MetS.

Tip psorijaze nije bio povezan sa MetS,  $\chi^2(1)=0.911$ ;  $p=0.340$ .

Metabolički sindrom nije bio statistički značajno povezan sa konzumacijom alkohola,  $\chi^2(1)=0.479$ ,  $p=0.47$ , kao ni sa pušenjem,  $\chi^2(1)=0.174$ ,  $p=0.165$ .

#### 4.2.2.6 Uticaj ekstenziteta i intenziteta psorijaze na pojavu MetS

Prosečna vrednost BSA kod bolesnika sa MetS iznosi 13.33 (SD=10.604), a kod bolesnika bez MetS 15.86 (SD=13.82). Uočena razlika nije statistički značajna, što je potvrđeno t- testom,  $t(118) = 0.931$ ;  $p=0.363$ .

Zastupljenost lokalizovane psorijaze kod bolesnika sa MetS iznosi 53.3%, a kod bolesnika bez MetS 53.2%. Uočena razlika nije statistički značajna,  $\chi^2(1)=0.892$ ,  $p=0.345$ .

Nije utvrđena značajna razlika između aritmetičkih sredina PASI indeksa grupe sa MetS ( $\bar{x}=13.617$ ,  $SD=13.91$ ) i grupe bez MetS ( $\bar{x}=14.75$ ,  $SD=12.46$ ), što je potvrđeno t- testom,  $t(120) = 0.422$ ;  $p=0.674$ . Ovi rezultati pokazuju da ekstenzitet i intenzitet psorijaze nemaju uticaja na pojavu metaboličkog sindroma (Tabela 4.12).

#### 4.2.3 Povezanost osnovnih kriterijuma metaboličkog sindroma

U cilju utvrđivanja povezanosti MetS sa osnovnim kriterijumima MetS primenjen je Pearson-ov  $\chi^2$  test, izračunat je količnik šansi i njihov 95% interval poverenja. Kao što se može uvideti u Tabeli 4.14, značajna povezanost utvrđena je kod svih kriterijuma MetS.

Povišena vrednost TG predstavlja faktor rizika za pojavu MetS, ( $\chi^2 = 54,770$ ;  $p < 0,001$ ) i kod ovih osoba je 111 puta veći rizik od nastanka MetS nego kod osoba koje nemaju povišene vrednosti TG.

Smanjena vrednost HDL holesterola predstavlja faktor rizika za pojavu MetS, ( $\chi^2 = 40.42$ ;  $p < 0.001$ ) i kod ovih osoba je 18 puta veći rizik od nastanka MetS nego kod osoba koje nemaju smanjenu vrednost HDL-a.

Povišeni krvni pritisak predstavlja faktor rizika za pojavu MetS, ( $\chi^2 = 53.89$ ;  $p < 0.001$ ) i kod ovih osoba je 33 puta veći rizik od nastanka MetS nego kod osoba koje nemaju povišeni krvni pritisak.

Povećana glikemija našte predstavlja faktor rizika za pojavu MetS, ( $\chi^2 = 28.67$ ;  $p < 0.001$ ) i kod ovih osoba je 16 puta veći rizik od nastanka MetS nego kod osoba koje nemaju povećanu glikemiju našte.



**Tabela 4.14** Osnovni kriterijumi MetS kod bolesnika sa psorijazom

	Ukupno N=122	Nema MetS N=92, Br (%)	Ima MetS N=30 Br (%)	p	OR 95% CI
Gojaznost	72	46 (53.2)	25 (83.6)	$\chi^2=17.548$ p=0.002	/
↑ TG	51 (41.8)	22 (23.9)	29 (96.7)	$\chi^2=54.77$ p<0.001	OR = 111.421 14.252-871.053
↓HDL	37 (30.3)	14 (15.2)	23 (75.7)	$\chi^2=40.428$ p<0.001	OR=18.306 6.604-50.743
↑TA	37 (30.3)	12 (13.0)	25 (83.3)	$\chi^2=53.897$ p<0.000	OR=33.33 10.71-103.79
↑ Glikemija našte	17 (13.9)	4 (4.3)	13 (43.3)	$\chi^2=28.671$ p<0.001	OR=16.824 4.89-57.85

Pearson-ov koeficijent korelacije (r) je iskorišćen za ispitivanje jačine povezanosti između komponenata MetS. Postoji jaka povezanost MetS sa svakom komponentom, kao i velika međusobna povezanost komponenata. Najjača povezanost postoji između MetS i TG (r=0.674; p<0.001) kao i MetS i TA (r=0.658; p<0.001). Najslabija povezanost postoji kod glikemije sa svim ostalim faktorima (r<0.500).

**Tabela 4.15** Povezanost MetS i njegovih komponenti (Pearson-ov koeficijent korelacije)

Korelacija		MetS	↑TG	↓HDL	↑TA	↑Glik.našte
MetS	Pearson Correlation*	1	.674(**)	.576(**)	.658(**)	.485(**)
	Sig. (2-tailed)		.000	.000	.000	.000
↑TG	Pearson Correlation	.674(**)	1	.598(**)	.417(**)	.283(**)
	Sig. (2-tailed)	.000		.000	.000	.002
↓HDL	Pearson Correlation	.576(**)	.598(**)	1	.263(**)	.249(**)
	Sig. (2-tailed)	.000	.000		.003	.006
↑TA	Pearson Correlation	.658(**)	.417(**)	.263(**)	1	.301(**)
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.003		.001
↑Glik.naš	Pearson Correlation	.485(**)	.283(**)	.249(**)	.301(**)	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.002	.006	.001	

\*\* Korelacija je signifikantna na nivou 0.01(2-tailed). \*Vrednost Pearson-ov koeficijenta korelacije (r) za kontinuirane varijable kreće se od -1 do +1.

#### 4.2.4 Komparacija grupe sa psorijazom sa kontrolnom grupom ispitanika

U cilju analize faktora koji utiču na pojavu metaboličkog sindroma, urađena je komparacija grupe sa psorijazom i kontrolne grupe. Primenjen je Pearson-ov  $\chi^2$  test, izračunat je količnik šansi i njihov 95% interval poverenja (Tabela 4.16).

##### 4.2.4.1 Prevalencija metaboličkog sindroma

Prevalencija MetS kod ispitanika sa psorijazom iznosi 24.6%, a kod kontrolne grupe 22.9%. Utvrđena razlika nije statistički značajna,  $\chi^2=0.090$ ;  $p=0.764$ .

##### 4.2.4.2 Osnovni kriterijumi metaboličkog sindroma

U odnosu na zastupljenost osnovnih kriterijuma MetS, statistički značajna razlika utvrđena je kod gojaznosti i povećane vrednosti TG. (Grafikon 4.8, Tabela 4.16)

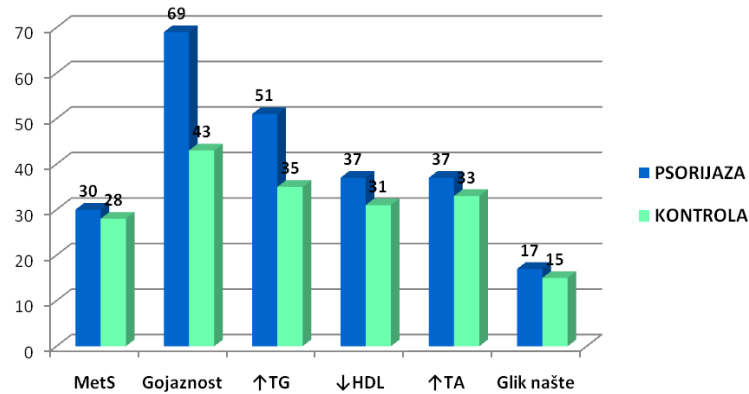
Šestdeset devet (56.5%) ispitanika sa psorijazom su gojazni, nasuprot 43 (35.2%) kod kontrolne grupe,  $\chi^2=11.5$ ;  $p=0.02$ .

Povećana vrednost TG je registrovana kod 51 (41.8%) ispitanika sa psorijazom, nasuprot 35 (28.7%) kod kontrolne grupe,  $\chi^2=4.597$ ,  $p=0.032$ , OR=1786; 95% CI 1.049-3.040.

**Tabela 4.16** MetS i osnovni kriterijumi sindroma kod grupe sa psorijazom i kontrolne grupe

	Grupa sa psorijazom	Kontrolna grupa	OR	95% CI	p
Metabolički sindrom, n (%)	30 (24.6)	28 (22.9)	1.095	0.607-1.974	$p=0.764$ $\chi^2=0.090$
Gojaznost BMI>25 n (%)	69 (56.5)	43 (35.2)	#	#	<b><math>p=0.02</math></b> $\chi^2=11.5$
Trigliceridemija > 1.7 mmol L <sup>-1</sup> , n (%)	51(41.8)	35 (28.7)	1.786	1.049-3.040	<b><math>p=0.032</math></b> $\chi^2=4.597$
HDL holesterol < 1.0 mmol L <sup>-1</sup> (M) ili < 1.3 mmol L <sup>-1</sup> (Ž), n (%)	37 (30.3)	31 (25.4)	1.278	0.729-2.240	$p=0.392$ $\chi^2=0.734$
Krvni pritisak > 135/85 mmHg, n (%)	37 (30.3)	33 (27.1)	1.174	0.674-2.046	$p=0.571$ $\chi^2=0.321$
Glikemija našte > 6.1 mmol L <sup>-1</sup> , n (%)	17 (13.9)	15 (12.3)	1.155	0.548-2.432	$p=0.704$ $\chi^2=0.144$

HDL, high-density lipoprotein, M, muškarci; Ž, žene.



**Grafikon 4.8** Prisustvo MetS i osnovnih kriterijuma sindroma kod ispitanika sa psorijazom i ispitanika kontrolne grupe.

Pearson-ov koeficijent korelacije ( $r$ ) iskorišćen je za ispitivanje jačine povezanosti između psorijaze i komponenata MetS. Kako je prikazano u Tabeli 4.17, jaka povezanost postoji jedino između psorijaze i povećane vrednosti TG ( $r=0.137$ ,  $p=0.032$ ). Nije registrovana statistički značajna povezanost psorijaze sa drugim komponentima MetS. S druge strane, tabela prikazuje jaki međusobnu povezanost komponenata MetS.

**Tabela 4.17** Jačina povezanosti psorijaze i komponenata metaboličkog sindroma pomoću Pearson-ovog koeficijenta korelacije ( $r$ ).

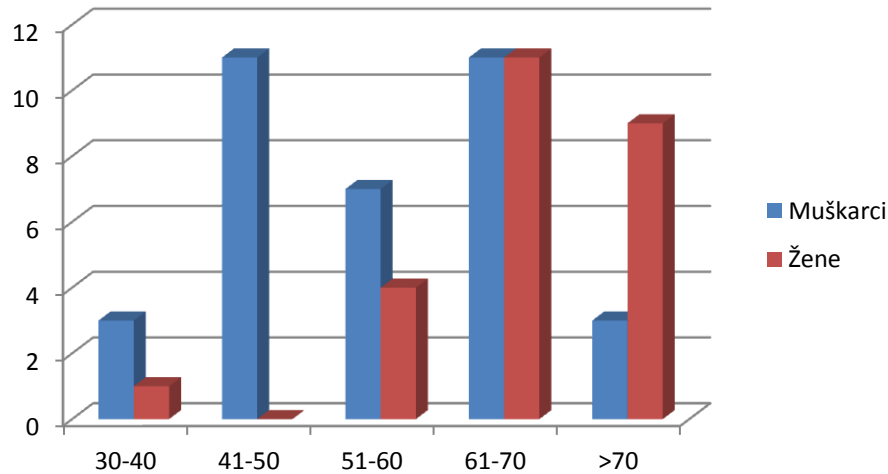
Korelacije		PsO	TG	HDL	TA	Glik.
PsO	Pearson-ov koef. $r$	1	<b>.137*</b>	.055	.036	.024
	$p$		.032	.394	.573	.706
	N	244	244	244	244	244
↑ TG	Pearson-ov koef. $r$	<b>.137*</b>	1	.536**	.310**	.272**
	$p$	<b>.032</b>		.000	.000	.000
	N	244	244	244	244	244
↓ HDL	Pearson-ov koef. $r$	.055	.536**	1	.192**	.219**
	$p$	.394	.000		.003	.001
	N	244	244	244	244	244
↑ TA	Pearson-ov koef. $r$	.036	.310**	.192**	1	.210**
	$p$	.573	.000	.003		.001
	N	244	244	244	244	244
↑Glik.našte	Pearson-ov koef. $r$	.024	.272**	.219**	.210**	1
	$p$	.706	.000	.001	.001	
	N	244	244	244	244	244

\* korelacija je signifikantna na nivo 0.05. \*\* Korelacija je signifikantna na nivo 0.01.

#### 4.2.4.3 Uticaj pola i uzrasta na pojavu metaboličkog sindroma

U cilju analize uticaja uzrasta i pola na pojavu MetS, celokupna ispitivana populacija (ispitivana i kontrolna grupa) podeljena je u starosne grupe.

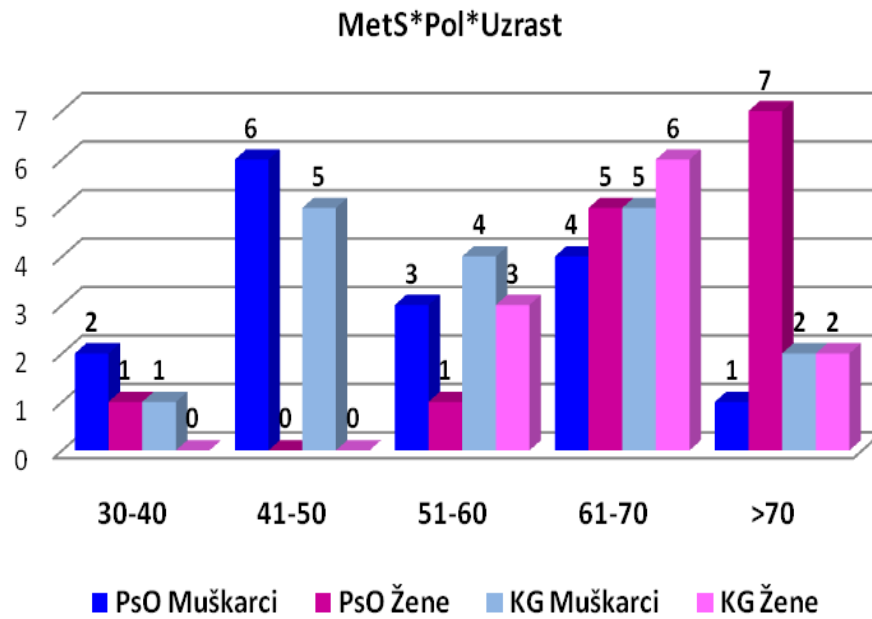
U celokupnoj ispitivanoj populaciji, bilo je 58 ispitanika sa metaboličkim sindromom, i to 33 ispitanika muškog i 25 ženskog pola.



**Grafikon 4.9** Distribucija ispitanika sa MetS prema polu i uzrastu, kod cele ispitivane populacije (N=244)

Kao što se može videti na Grafikonu 4.9, metabolički sindrom je retka pojava kod žena ispod 40 godina, broj raste posle 50 godina, a posle 60 godine je češći nego kod muškaraca.

Statistički značajna povezanost psorijaze i pojave MetS utvrđena je u podgrupi žena iznad 70 godina u odnosu na muškarce iste uzrasne grupe ( $\chi^2 = 0.629$ ;  $p = 0.047$ ).



**Grafikon 4.10** Metabolički sindrom kod grupe sa psorijazom i kontrolne grupe u odnosu na pol i uzrast

#### 4.2.5 Binarna logistička regresija: faktori rizika za pojavu MetS

Povezanost između metaboličkog sindroma i varijabli koje mogu imati uticaja na pojavu MetS (prediktora) bila je analizirana pomoću modela binarne logističke regresije sa MetS kao zavisnom varijablom u binarnom obliku. Prisustvo psorijaze nije uključeno u model, budući da je na svakom koraku  $p > 0.05$ .

**Tabela 4.18** Varijable uključene u binarnu logističku regresiju

			Score	df	Sig.
<b>Step 1</b>	Variables	PsO(1)	.448	1	.503
		BMI	22.637	1	.000
		UZRAST	6.273	1	.012
Overall Statistics			29.713	3	.000
<b>Step 2</b>	Variables	PsO(1)	2.638	1	.104
		UZRAST	6.856	1	.009
		Overall Statistics	9.460	2	.009
<b>Step 3</b>	Variables	PsO(1)	2.744	1	.098
		Overall Statistics	2.744	1	.098

**Tabela 4.19** Odnos šansi za pojavu MetS u modelu binarne logističke regresije sa uzrastom, BMI i TG kao prediktorima (*Stepwise Logistic Regression metod*)

Prediktori	B	S.E.	Wald-ov $\chi^2$	df	Sig.	OR	95.0% C.I. za OR	
							Gornja	Donja
Step4(d) UZRAST	.048	.017	7.708	1	.005	1.049	1.014	1.085
BMI	.237	.062	14.875	1	.000	1.268	1.124	1.430
TG(1)	3.572	.530	45.404	1	.000	35.59	12.593	100.602
Constant	-11.78	2.158	29.485	1	.000	.000		

B, koeficijent regresije; SE, standardna greška koeficijenta; OR, odnos šansi (engl. *Odds ratio*); CI-interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*).

$OR = \text{Exp}(B) = e^B$ ; Sig. = p (verovatnoća za pojavu MetS).

Rezultati multivarijantne analize prikazani su u Tabeli 4.19. Kao najznačajniji faktori rizika izdvojili su se BMI (OR=1.268 ; 95% CI=1.124-1.430 ;  $p<0.001$ ), povećane vrednosti TG (OR=35.59 ; 95% CI=12.593-100.602 ;  $p<0.001$ ) i uzrast (OR = 1.049; 95% CI = 1.014 – 1.1086;  $p=0.005$ ).

Verovatnoća Wald-ovog testa za prediktor TG iznosi  $p<0.001$  što potvrđuje da je kod ispitanika sa povećanim TG veća verovatnoća za pojavu MetS. Vrednost OR iznosi 35.59 i pokazuje da je kod osoba sa povećanim TG, 35 puta veća verovatnoća za pojavu MetS u odnosu na osobe koje nemaju povećan TG (Tabela 4.20).

**Tabela 4.20** Faktori rizika za pojavu MetS

<b>Prediktor</b>	<b>Uzrast</b>	<b>BMI</b>	<b>TG</b>
<b>OR</b>	1.049	1.268	35.593
<b>p</b>	0.005	<0.001	<0.001

### 4.3 KOMORBIDNA STANJA

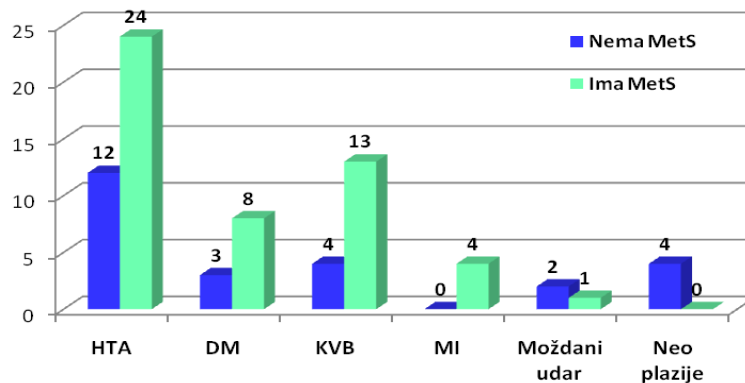
U cilju ispitivanja povezanosti MetS i komorbidnih stanja, grupa sa psorijazom je podeljena u dve podgrupe, grupa sa MetS i grupa bez MetS. Značaj razlike utvrđen je pomoću Pearson-ovog hi kvadranta, odnosa šansi i 95%-nog intervala poverenja.

Metabolički sindrom bio je statistički značajno povezan sa hipertenzijom. Osobe koje imaju HTA imaju 26 puta veći rizik za pojavu MetS u odnosu na osobe koje nemaju HTA. (OR=26.667, 98%CI 9.047-78.599).

Metabolički sindrom je bio statistički značajno povezan sa dijabetom,  $\chi^2=15.108$ ;  $p=0.001$ . Osobe koje imaju DM imaju 10 puta veći rizik za pojavu MetS u odnosu na osobe koje nemaju DM (OR=10.788, 95% CI 2.643-44.035).

U odnosu na miokardni infarkt i pored dobijene statističke značajnosti ( $p=0.003$ ), mali broj ispitanika sa ovim obeležjem otežava procenu kliničke značajnosti rezultata. Iz istih razloga, nije moguće proračunavanje OR.

Metabolički sindrom nije bio statistički značajno povezan sa moždanim udarom,  $\chi^2(1)=0.127$ ;  $p=0.722$ , kao ni sa psihijatrijskim oboljenjima,  $\chi^2(1)=1.440$ ;  $p=0.253$ . Mali broj ispitanika i u ovoj situaciji otežava procenu kliničke značajnosti rezultata.



**Grafikon 4.11** Distribucija komorbiditeta kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma



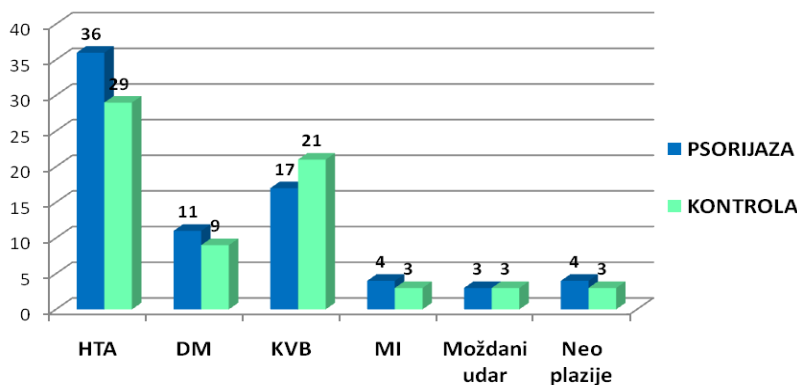
**Tabela 4.21** Povezanost komorbiditeta i MetS kod ispitanika sa psorijazom

Komorbidna stanja	Podgrupa bez MetS N=92	Podgrupa sa MetS N=30	OR	95% CI	p
HTA	12	24	26.667	9.047-78.599	<b>p&lt;0.001</b> $\chi^2=48.759$
DM	3	8	10.788	2.643-44.035	<b>p=0.001</b> $\chi^2=15.108$
KVB	4	13	16.824	4.892-57.852	<b>p&lt;0.001</b> $\chi^2=28.671$
MI	0	4	NA	NA	<b>p=0.003</b> $\chi^2=12.682$
Moždani udar	2	1	1.552	0.136-17.744	p=0.722 $\chi^2=0.127$
Psihijatrijska oboljenja	2	2	3.2	0.433-23.80	p=0.253 $\chi^2=1.440$
Neoplazije	4	0	NA	NA	p=0.571 $\chi^2=1.349$

NA, nije aplikabilno

#### 4.3.1 Povezanost komorbidnih stanja sa psorijazom

U cilju ispitivanja uticaja psorijaze na pojavu komorbiditeta, izvršena je komparacija grupe sa psorijazom i kontrolne grupe. Time što je kontrolna grupa mečovana po polu i uzrastu, smanjen je uticaj ovih kovarijabli. Rezultati su predstavljeni kao količnik šansi OR i njihov 95% interval poverenja - CI (granica u kojoj se sa verovatnoćom od 95% nalazi njihova vrednost). Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa kod nijedne ispitivane varijable (Tabela 4.22).



**Grafikon 4.12** Komorbidna stanja kod bolesnika sa psorijazom i kontrolne grupe

**Tabela 4.22** Komorbidna stanja kod bolesnika sa psorijazom i kod kontrolne grupe

Komorbiditeti	Grupa sa psorijazom N=122	Kontrolna grupa N=122	OR	95% CI	p
HTA	36 (29.5)	29 (23.7)	1.342	0.759-2.374	p=0.311 $\chi^2=1.029$ ;df=1
DM	11 (9.0)	9 (7.3)	1.244	0.496-3.119	p=0.641 $\chi^2=0.218$ ; df=1
KVB	17 (13.9)	21 (17.2)	0.779	0.388-1.561	p=0.480 $\chi^2=0.499$ ; df=1
MI	4 (3.2)	3 (2.4)	1.345	0.295-6.138	p=0.71 $\chi^2=0.147$ ; df=1
Moždani udar	3 (2.4)	3 (2.4)	1.0	0.198-5.055	p=1 $\chi^2=0.0$ ; df=1
Neoplazije	4 (3.2)	3 (2.4)	1.345	0.295-6.138	p=0.701 $\chi^2=0.147$ ;df=1

#### 4.3.2 Binarna logistička regresija: faktori rizika za pojavu psorijaze

U ovom modelu, prisustvo psorijaze je uzeto kao zavisna varijabla u binarnom obliku, da bi se utvrdila povezanost između psorijaze i varijabli (prediktora) koje mogu imati uticaja na pojavi psorijaze. Odnos šansi za prisustvo psorijaze bio je statistički značajan samo za BMI (OR=1,11, 95% CI 1,09-1,12). Povezanost ostalih prediktora sa psorijazom u ovom modelu nije bila statistički značajna (Tabela 4.23)

**Tabela 4.23** Binarna logistička regresija – faktori rizika za pojavu psorijaze

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step	BMI	.089	.032	7.851	1	.005	1.093
1(a)	Constant	-2.275	.821	7.675	1	.006	.103

#### Variables in the Equation

(a) Variable(s) entered on step 1: BMI.

B, koeficijent regresije; SE, standardna greška koeficijenta; OR, odnos šansi (engl. *Odds ratio*); CI-interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*).

OR=Exp(B)=e<sup>B</sup>; Sig.=p (verovatnoća za pojavu MetS).

#### 4.4 KOMEDIKACIJA

Rezultati istraživanja prikazani u Tabeli 4.25 i Grafikonu 4.13 pokazuju da skoro 37% ispitanika sa psorijazom ne uzima nikakve lekove. Uzimanje 5 i više lekova (polipragmazija) je registrovana kod 20 (16%) ispitanika.

U odnosu na vid lekova, najčešće su korišćeni antihipertenzivi, lekovi koji deluju na centralni nervni sistem, gastroprotektivni i nesteroidni antiinflamatorni lekovi.

Najčešće korištena grupa lekova su ACE inhibitori, koje redovno uzima 31 (25.4%) bolesnika. Beta blokatore redovno koriste 15 (12.3%) ispitanika.

Šest ispitanika (5%) uzima sistemske kortikosteroide. Indikacije za terapiju su bile artritis (3), *hronična opstruktivna bolest pluća* (2) i multipla skleroza (1).

##### 4.4.1 Nepoznata komedikacija i samolečenje

Trideset i jedan (25.4%) ispitanika redovno uzima lekove koje spadaju u kategoriju suplemenata. Analiza pokazuje da u ovoj podgrupi dominiraju žene (84% ) prosečnog uzrasta oko 40 godina. Prosečan PASI pokazuje da ove osobe imaju blagu do umerenu psorijazu. (Tabela 4.25)

Lečenje psorijaze koje nije preporučeno od strane lekara koristi 72 (59%) ispitanika, od kojih 49 (68%) su bili ženskog pola. Prosečna starost iznosi 33 godine, a prosečan PASI<10 pokazuje da ovi ispitanici imaju blagu psorijazu. (Tabela 4.24)

**Tabela 4.24** Nepoznata medikacija kod bolesnika sa psorijazom

	Broj (%)	Prosečna uzrast	Odnos M/Ž	Prosečan PASI
<b>Herbalni lekovi, Suplementi</b>	31 (25.4)	42,1 (32-54)	5/26	14.3
<b>Alternativno lečenje psorijaze</b>	72 (59.1%)	32,9 (19-55)	23/49	7,9

#### 4.4.2 Uticaj psorijaze na komedikaciju

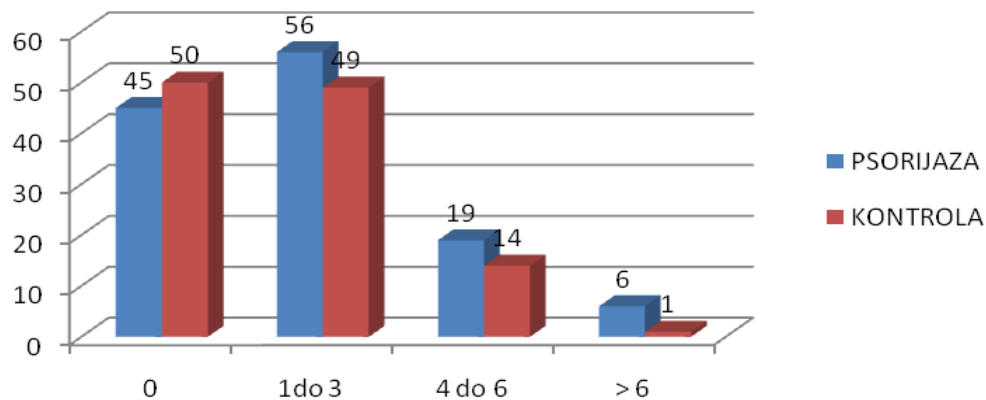
U cilju utvrđivanja uticaja psorijaze na frekvenciju i vid uzetih lekova, izvršena je komparacija sa kontrolnom grupom (Tabela 4.24, Grafikon 4.13 ). Dizajn uparene kontrolne grupe smanjuje uticaj pola i uzrasta, važne kovarijable kod komedikacije.

Bolesnici sa psorijazom češće uzimaju ACE inhibitore (25.4 vs 20.4), gastroprotektivne lekove (19.6 vs 12.2) i diuretike (10.6 vs 7.3). Statistički značajna razlika je uočena jedino kod uzimanja NSAIL, 16.4% ispitanika sa psorijazom redovno uzima NSAIL, nasuprot 5.7% ispitanika kontrolne grupe,  $\chi^2=7.03$ ;  $p=0.008$ . Granična statistička značajnost (19.6 vs 11.4,  $p=0.06$ ) je utvrđena kod psihotropnih lekova.

Ispitanici sa psorijazom prosečno uzimaju 1.95 različitih lekova dnevno, za razliku od ispitanika kontrolne grupe koji uzimaju 1.26 lekova.

**Tabela 4.24** Broj različitih lekova koje ispitanici uzimaju dnevno

Ukupan br. lekova/dn.	Grupa sa psorijazom		Kontrolna grupa	
	N	%	N	%
0	45	36.9	50	40.9
1	34	27.9	26	21.3
2	11	9.0	15	12.2
3	11	9.0	8	6.5
4	5	4.1	6	4.9
5	4	3.2	6	4.9
6	10	8.1	2	1.6
7	2	1.6	0	0
8	2	1.6	1	0.8
9	2	1.6	0	0
Prosečan br. lekova/dn.	<b>1.95</b>		<b>1.26</b>	



**Grafikon 4.13** Raspodela ispitanika prema broju uzetih lekova dnevno

**Tabela 4.26** Upotreba lekova kod bolesnika sa psorijazom i kontrolne grupe

Lekovi	Grupa sa psorijazom		Kontrolna grupa		$\chi^2$ (df=1)	p
	N	%	N	%		
ACE-inhibitori	31	25.4	25	20.4	0.834	0.361
Psihotropni lekovi	24	19.6	14	11.4	3.117	<b>0.06</b>
Gastroprotektivni lekovi	23	19.6	15	12.2	3.079	0.214
NSAIL	20	16.4	7	5.7	7.038	<b>0.008</b>
Beta blokatori	15	12.3	24	19.6	2.472	0.116
Diuretici	13	10.6	9	7.3	0.799	0.371
Antikoagulanti	10	8.1	20	16.3	3.80	0.051
Antilipemijski lekovi	8	6.5	11	9.01	0.514	0.474
Sistemske kortikosteroidi	6	4.9	7	5.7	0.081	0.778
Blok. kalcium. kanala	5	4.1	8	6,5	0.731	0.392
Antidijabetici	6	4.9	7	5.7	0.081	0.778
Drugi	41	33.6	32	26.2		

## **5. DISKUSIJA**

## ◦ **Značaj utvrđivanja prevalencije metaboličkog sindroma kod bolesnika sa psorijazom i metodološke prepreke**

Dvadeseti vek je bio period epidemiološke tranzicije od masovnih zaraznih bolesti ka masovnim nezaraznim bolestima, uz rast KV morbiditeta, gojaznosti i dijabetesa. Istraživanja u ovoj oblasti rezultirala su identifikacijom novih faktora rizika i aglomeracijom naučnih dokaza o njihovoj validnosti.<sup>81</sup>

Metabolički sindrom definisan kao zbir međusobno povezanih faktora rizika za razvoj KVB i tipa 2 šećerne bolesti, koristan je prediktor opšteg, kardiovaskularnog i dijabetesnog morbiditeta i mortaliteta. Udruženost KV faktora rizika kod MetS je “snažnija i opasnija“ od prostog zbira pojedinačnih faktora.<sup>223</sup> Internacionalna studija INTERHEART dokazala je da rizik od MI raste sa rastom broja komponenata MetS.<sup>224</sup> Važnost MetS je potvrđena 2001. godine time što je uvršćen u Međunarodnu klasifikaciju bolesti (ICD-9, 277.7).

Zbog razlika u postojećim definicijama, teško je doći do prave prevalencije MetS u svetu. Većina radova poslednjih godina koristi NCEP/ATP III kriterijume, koji su jednostavni za primenu u kliničkoj praksi.<sup>58</sup> Prevalencija MetS u razvijenim zemljama kreće se od 15%-35%, niža je u zemljama u razvoju, sa rapidnim rastom zadnje decenije.<sup>49,50</sup>

Istraživanja u zemljama regiona pokazuju značajne razlike, koje su najverovatnije rezultat razlika u ispitivanoj populaciji. Tako, studija od 2010 godine u Grčkoj pokazuje prevalencu od 24.5%.<sup>225</sup> Jedno istraživanje u Makedoniji, kod lica iznad 40 godina, pokazalo je prevalenciju od 38%.<sup>226</sup> Novaković i sar. u regionu Novog Sada, utvrđuju prevalenciju od 13.6% kod populacije starosti 24-64 godine.<sup>227</sup>

Tradicionalno je verovanje da je psorijaza bolest kože i da je jedinstvena sistemska afekcija promena na zglobovima koja se javlja kod 10-30% bolesika. Ovaj koncept pretrpeo je značajne promene poslednjih desetak godina, period u kojem se psorijaza povezuje sa ozbiljnim komorbiditetima kao što su infarkt miokarda, dijabet i neoplazije.

Komorbiditeti kod psorijaze su jedna od najistraživanijih oblasti u dermatologiji u poslednjih 5 godina, što pokazuju brojne publikacije iz različitih zemalja i indeksiranih časopisa. Značaj komorbiditeta potvrđuju zaključci radne grupe GRAPPA (*Group for Research and*

*Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) od 2011. godine, koji ovu temu stavljaju u tri prioriteta polja za istraživanje.<sup>228</sup>

Jedna od najvećih prepreka u istraživanju uticaja psorijaze na pojavu metaboličkog sindroma i KV rizika uopšte, je povezana sa nemogućnošću da se objektivno procene brojni faktori koji utiču na pojavu KVB, kao i na poznatu međusobnu uslovljenost ovih faktora.

Pokušaji da se ove dileme reše pomoću velikih kohortnih studija nisu urodile plodom, pa su takve studije veoma osporavane.<sup>97,170</sup> Veći broj novijih studija bazira se na bazi podataka sa velikim brojem ispitanika, neke i na stotinama hiljada pacijenata. Manji je broj studija koji se bazira na bolničkim dosijeima, a ne postoje prospektivne longitudinalne studije po ovom pitanju. Osnovni problem studija koje se temelje na baze podataka, je podložnost greškama pri selekciji. To su administrativne baze podataka koji nisu dizajnirani za medicinske ciljeve. Analiza ovih istraživanja pokazuje da postoje razlike u definisanju varijabli, graničnih vrednosti, uključivanje i isključivanje ispitanika iz studije i neuravnoteženost prilikom analiziranja podataka. Ove kohortne studije su dobra osnova za istraživanje zato što mogu da ukažu na moguće asocijacije, ali za potvrdu tih asocijacija, a posebno za kauzalnu povezanost, relevantni su drugi tipovi studija.<sup>97</sup>

U vreme kada je sprovedeno istraživanje za ovu disertaciju, iz pregleda literature može da se zaključi da po ovom pitanju još uvek ne postoji globalni metodološki konsenzus.

Godine 2011. započeo je veliki projekat, IMPACT (*Identification and Management of Psoriasis Associated Comorbidity*), koji treba da traje 5 godina i koji će biti fokusiran na istraživanje komorbiditeta kod psorijaze.

### **Bazični dizajn *case-control* studija**

Cilj epidemioloških studija je da se istraži povezanost između ekspozicije i ishoda. Greška (*bias*) je svaka tendencija koja može da dovede do zaključka koji se razlikuje od istine. Greška može da se javi u svakoj fazi istraživanja-pregled literature, skupljanje, analiza, interpretacija i publikacija rezultata. Najznačajnije greške kod studija slučajeva i kontrole, su selekcione (eng. *admission hospital bias*, *Berkson bias*) i informacijske greške (eng. *information bias*), koje dovode do sistemskih grešaka. Poznavanje sistemskih grešaka je važno, zato što se



njihovom redukcijom poboljšava validnost i snaga studije. Za upoređivanje podataka izuzetno je važno razmotriti metod dobijanja podataka i uticaj nezavisnih obeležja.<sup>229</sup>

U ovom istraživanju je pokušano da se izbegnu sistemske greške u bazičnom dizajnu. Pri selekciji kontrolne grupe izvršeno je uparivanje (*matching*), poznat metod da se minimizira efekat mešajućih (*confounding*) varijabli kao što su pol i uzrast. Uparivanje ispitanika je i metod povećanja snage studije.<sup>230</sup>

Berkson-ova greška (eng. *Hospital patient bias, Berkson's Bias*), javlja se kada su ispitanici hospitalizovani bolesnici. Takvi ispitanici verovatno imaju težu osnovnu bolest i verovatno boluju od više drugih bolesti, pa postoji opasnost da studijska populacija nije reprezentativna za ispitivanu bolest. Ovo može da deluje na rezultate i da onemogući sagledavanje istinskih asocijacija.<sup>231</sup>

U cilju prevencije selekcijske greške, u našem istraživanju, ravnomerno su zastupljeni hospitalizovani i ambulantski bolesnici, i kod ispitivane grupe i kod kontrolne grupe. U cilju prevencije informacijske greške, podatke je prikupljao lično istraživač, intervju je vođen po standardnom protokolu, a upitnik je sadržao kategorizovane vrednosti.

Jedna od najvećih prednosti ove studije je to što ne uključuje pacijente koji su bilo kada primali sistemske antipsorijatičnu terapiju, što omogućava realno sagledavanje uticaja drugih faktora.

### **Demografske karakteristike ispitanika**

Demografske karakteristike kao što su starost i pol, predstavljaju značajne odrednice prevalencije metaboličkog sindroma, komorbiditeta i komedikacije. Kao i većina studija ovog tipa, ova disertacija obrađuje ispitanike uzrasta iznad 18 godina, a prosečna starost ispitanika iznosi oko 51 godinu. Manji broj studija uzrast ograničava na iznad 40 godina, uz obrazloženje da je MetS retka pojava u mlađem uzrastu. Tako, Langan i sar. ispituju populaciju uzrasta od 45-65 godina.<sup>101</sup> Imajući u vidu uticaj uzrasta na prevalenciju MetS, ove faktore treba imati u vidu prilikom upoređivanja rezultata.

## **Kliničke karakteristike psorijaze**

Da je ispitivana grupa reprezentativna za ciljeve studije i da rezultati ovog istraživanja mogu da se uporede sa sličnim studijama, pokazuju podaci o kliničkim karakteristikama psorijaze. Tako, rezultati o zastupljenosti tipa psorijaze, uzrasta pri pojavi, trajanja bolesti, porodična anamneza i prisustvo PsA su u saglasnosti sa podacima iz literature.<sup>98,99,101-7</sup>

U našem istraživanju, selektovani su pacijenti sa plak psorijazom. Neke studije uključuju pacijente sa drugim formama psorijaze, kao što je eruptivna, pustulozna, palmoplantarna, eritrodermična, što otežava komparaciju rezultata.<sup>101,103</sup>

Uslov za uključivanje u studiju bio je da bolest traje najmanje 6 meseci, što omogućava tačnu kliničku dijagnozu. Time se izbegava da se u studiju uključe psorijaziformne erupcije. Dobar deo ispitanika ima dijagnozu potvrđenu biopsijom, ali to nije bio uslov za uključivanje u studiju.

Težina psorijaze, izražena kao ekstenzitet (BSA) ili intenzitet (PASI), je važna odrednica studija o psorijazi. U našem istraživanju, prosečni BSA iznosi 15.23, sa velikim varijacijama (SD 13.1), pri čemu je 53% imalo diseminiranu psorijazu (BSA>10). Srednja vrednost PASI skora iznosila je 14.5, sa velikim varijacijama (SD 12.78), pri čemu je 44 % ispitanika imalo PASI>10. Time, naša ispitivana grupa je slična ispitivanoj grupi Gisondija (BSA=17,51%; prosečan PASI=11, 42% sa PASI>10).<sup>105</sup> Studija Nisa i sar.(2010)<sup>106</sup> obrađuje pacijente sa težom psorijazom (prosečan BSA=20).

Neke studije ne utvrđuju intenzitet psorijaze radi retrospektivnog dizajna. Studije koje koriste administrativne baze podataka, za procenu težine koriste neodgovarajuće parametre, kao potrebu za sistemskom terapijom<sup>108</sup> ili opis lekara opšte prakse<sup>101</sup> što je razlog osporavanja rezultata ovih studija.<sup>97</sup>

## **Životni stil bolesnika sa psorijazom**

Pušenje, kao nezavisan faktor rizika od KVB, analiziran je u većem broju studija. Prevalencija pušenja kod bolesnika sa psorijazom kreće se od 13%-45%.<sup>98,99,101-7</sup> Na rezultate utiču geografski, etnički, socioekonomski i kulturološki faktori.

U našem istraživanju 41% ispitanika su aktivni a 17% su bivši pušači, što je među najvećim registrovanim prevalencijama. Pritom, prevalencija pušenja kod bolesnika sa psorijazom je viša od procenjene opšte prevalencije pušenja u R.Makedoniji (35%).<sup>232</sup>

Pušenje je dobro poznat nezavisni faktor rizika od KVB. Dokazano je da kombinacija gojaznosti i pušenja pogoršava ostale KV rizike kao što su HDL-holesterol i CRP.<sup>233</sup>

Konзумiranje alkohola je važan parametar u epidemiološkim studijama, i služi kao pokazatelj životnog stila, navika i kvaliteta života. Prekomerno konzumiranje alkohola je povezano sa pušenjem, gojaznošću i lošijim socioekonomskim uslovima.<sup>234</sup> Pored alkoholne kardiomiopatije, najznačajnija promena u kardiovaskularnom sistemu je pojava hipertenzije. Geografski, etnički i kulturološki faktori utiču na prevalencu alkoholizma, što je razlog postojanja razlika u studijama. Za dobijanje validnih rezultata, preporučuje se metodologija koja definiše period na koji se pitanje odnosi, i kojom se utvrđuje količina i frekvencija konzumacije.<sup>235</sup>

U ovoj studiji korišćena je skala sa kategorijskim vrednostima, a pitanje se odnosi na poslednju godinu. Rezultati su slični rezultatima studije Sommera<sup>108</sup>, koji koristi istu skalu. U odnosu na kontrolnu grupu, bolesnici sa psorijazom konzumiraju više alkohola, ali ta razlika se nije pokazala kao statistički značajna.

### **Metabolički sindrom**

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je MetS retka pojava kod žena ispod 40 godina, broj raste posle 50. godine, a posle 60. godine je češći nego kod muškaraca. Statistički značajna povezanost psorijaze i MetS utvrđena je u podgrupi žena iznad 60 godina u odnosu na muškarce iste uzrasne grupe ( $p=0.047$ ). Pojava MetS kod žena sa psorijazom u naprednom uzrastu **opisana** je u više studija.<sup>104,106,107</sup>

Za utvrđivanje prediktora (varijabli koje mogu imati uticaja na pojavu MetS) korišćen je metod binarne logističke regresije. Kao najznačajniji prediktori izdvojili su se BMI ( $p<0.001$ ), povećane vrednosti TG ( $p<0.001$ ) i uzrast ( $p=0.005$ ). Tako, kod osoba sa povećanim TG, verovatnoća za pojavu MetS je veća 35 puta.

U cilju utvrđivanja povezanosti MetS sa osnovnim kriterijumima MetS primenjen je test korelacije. Rizik za pojavu MetS je 18 puta veći kod osoba sa smanjenim vrednostima HDL holesterola, 16 puta veći kod osoba sa povećanom glikemijom našte, 33 puta veći kod osoba sa povećanim krvnim pritiskom i 111 puta veći kod osoba sa povećanim vrednostima TG. Osim toga, utvrđena je velika uzajamna zavisnost svih komponenata.

Da je MetS koristan prediktor KVR i KVB kod bolesnika sa psorijazom pokazali su i rezultati ove studije. Tako, osobe koje imaju HTA imaju 26 puta veći rizik za pojavu MetS u odnosu na osobe koje nemaju HTA (OR=26.667, 98%CI 9.047-78.599). Osobe koje imaju DM imaju 10 puta veći rizik za pojavu MetS u odnosu na osobe koje nemaju DM (OR=10.788, 95% CI 2.643-44.035). U odnosu na miokardni infarkt i pored dobijene statističke značajnosti (p=0.003), mali broj ispitanika sa ovim obeležjem otežava procenu kliničke značajnosti rezultata.

Analizirajući grupu sa psorijazom, bilo je utvrđeno da na pojavu MetS utiču uzrast, BMI i stepen uhranjenosti. Kliničke karakteristike psorijaze kao ukupno trajanje bolesti, tip psorijaze, prisustvo psorijatičnog artritisa nisu uticale na pojavu MetS. Granična statistička značajnost (p=0.061) bila je utvrđena kod uzrasta pri pojavi psorijaze, u smislu da je MetS bio češći kod osoba koje oboljevaju od psorijaze na starijem uzrastu, što je u saglasnosti sa nalazima Gisondija.<sup>105</sup> Ekstenzitet (kalkulisan kao BSA) i intenzitet psorijaze isto tako nisu uticali na pojavu MetS, što je u saglasnosti sa više sličnih studija.

### **Prevalencija MetS kod bolesnika sa plak psorijazom**

Prevalencija MetS kod bolesnika sa psorijazom kreće se od 10 do 40%<sup>99,101-104,106,107</sup> (Tabela 1.8). Analiza rezultata je otežana zbog heterogenosti dizajna studija.

Mali broj studija direktno ispituju prevalenciju MetS.<sup>101-108</sup> Deo njih su populacione studije, a samo nekoliko studija se bazira na medicinskim dosijeima bolesnika.

Prva studija ovog tipa je studija Somera i sar. iz 2006. godine koja retrospektivno analizira 581 hospitalizovanog bolesnika sa umerenom do teškom plak psorijazom i 1044 bolesnika hospitalizovanih radi hiruškog tretmana melanoma. Procena težine psorijaze zasnovana je na potrebi za sistemskom terapijom. Koristeći WHO definiciju, autori nalaze povećanu prevalenciju MetS kod bolesnika sa psorijazom (OR 5.92, 95% CI 2.78-12.8).<sup>108</sup>

Studija preseka Gisondija i sar. analizira 338 bolesnika sa različitim kliničkim formama psorijaze i 334 kontrolna ispitanika.<sup>105</sup> Kriterijum isključivanja je upotreba sistemskih antipsorijatika najmanje jedan mesec pre uključenja u studiju. Autor nalazi da je MetS signifikantno češći kod bolesnika sa psorijazom (30.1% vs. 20.6%, OR 1.65, 95% CI 1.16–2.35;  $p = 0.005$ ) i da su jedino hipertriglicerinemija i gojaznost češći kod bolesnika sa psorijazom. Nije bilo razlike u vrednosti glikemije, krvnog pritiska i HDL-C.

Nisa i sar. (2010.) obrađuju 150 pacijenata sa psorijazom i 150 neuparenih kontrolnih ispitanika. Utvrđena je veća prevalencija MetS (20% vs 6%, OR 6.09,  $p < 0.05$ ), kao i svih kriterijuma MetS kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika.<sup>106</sup>

U nedavno objavljenoj kohortnoj studiji Langan i sar. (2012.)<sup>101</sup> koristeći podatke GPRD (*General Practice Research Database*), analiziraju 4,065 ispitanika sa psorijazom i 40,650 kontrolnih ispitanika uzrasta od 45-65 godina. Autori utvrđuju da je MetS češći kod ispitanika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu (34% vs 26%, OR 1.50) i nalaze povezanost intenziteta psorijaze i MetS. Tako, MetS je prisutan kod 32% pacijenata sa blagom psorijazom (adj. OR 1.22, 95% CI 1.11–1.35), kod 36% pacijenata sa umerenom psorijazom (adj. OR 1.56, 95% CI 1.38–1.76), i 40% sa teškom psorijazom (adj. OR 1.98, 95% CI 1.62–2.43). Na pojavu MetS najveći uticaj ima gojaznost (adj. OR 1.25, 95% CI 1.16–1.34), s tim da nalaze doznao povezanu zavisnost gojaznosti i težine psorijaze, kao I u našem istraživanju.

Neke novije studije imaju drugačije rezultate.<sup>102, 104, 107</sup> Kim i sar.<sup>102</sup> su u svoju retrospektivnu kliničku studiju koja se bazirala na bolničkim dosijeima uključili 490 pacijenata sa psorijazom i 682 kontrolna ispitanika. Prevalencija MetS kod ispitanika sa psorijazom nije značajno veća od prevalencije kod kontrolne grupe (12.8 vs 10.3%,  $p = 0.200$ ). Klinička studija Mebaaza i sar.<sup>104</sup> analizira 164 ispitanika sa psorijazom i 216 kontrolnih ispitanika. Pritom, nalazi razliku u prevalenciji MetS, ali ona nije statistički značajna (35.5% vs 30.8%, OR:1.39 CI:0.88-2.18;  $p = 0.095$ ). U ovoj seriji, žene sa psorijazom češće imaju MetS. Bolesnici sa psorijazom imaju češće smanjene vrednosti HDL-holesterola.

Chen i sar. izrađuju malu kliničku studiju sa 77 ispitanika sa psorijazom i 81 kontrolnim ispitanikom i nalaze da je MetS češći kod kontrolne grupe (14.1% vs 16.3%, OR : 0.84 95%CI :

0.31-2.26,  $p=0.71$ ).<sup>107</sup> Konstantni nalaz kod ovih studija je gojaznost i hipertrigliceridemija kod bolesnika sa psorijazom.<sup>88,89,101-108</sup>

U našem istraživanju, utvrđena je razlika u prevalenci MetS između grupe sa psorijazom (24.59%) i kontrolne grupe (22.9%), ali ta razlika nije statistički značajna ( $p=0.764$ ). Rezultati ove studije su u suprotnosti sa većinom velikih populacionih studija, ali su u saglasnosti sa nekim kliničkim studijama.<sup>102,104,107</sup>

Možda je objašnjenje smanjene razlike prevalencije MetS između grupe sa psorijazom i kontrolne grupe to što je eliminisan uticaj sistemskih antipsorijatika (acitretin, metotreksat, ciklosporin, biološka terapija). Studije Gissondija<sup>105</sup> i Nisa<sup>106</sup> prave istu selekciju, time što je uslov za uključivanje u studiji bio prekin sistemskog antipsorijatičnog tretmana mesec dana pre uključivanja. Poznavajući kumulativno dejstvo ovih lekova, moguće je da je taj period veoma kratak. Može da se postavi hipoteza da sistemska antipsorijatična terapija ima ulogu u pojavi MetS i komorbiditeta.

### **Prevalencija osnovnih kriterijuma metaboličkog sindroma**

Komparacija grupe sa psorijazom i kontrolne grupe u odnosu na prisustvo osnovnih kriterijuma MetS, pokazala je statistički značajnu razliku kod gojaznosti ( $p=0.02$ ) i povećane vrednosti TG ( $p=0.032$ ).

Pearsonov koeficijent korelacije iskorišćen je za ispitivanje jačine povezanosti između psorijaze i komponenata MetS. Jaka povezanost postoji jedino između psorijaze i povećane vrednosti TG ( $r=0.137$ ,  $p=0.032$ ). Nije registrovana značajna povezanost psorijaze sa drugim komponentima. S druge strane, pokazana je jaka međusobna povezanost komponenata MetS.

Veliki broj studija analizira pojedine kriterijume MetS u svojstvu KV rizika,<sup>98-108</sup> pri čemu se dobijaju kontradiktorni rezultati. Rezultati nekih studija su ubedljivi da su kriterijumi MetS češći kod bolesnika sa psorijazom.

Neimann i sar. upoređuju 127.706 bolesnika sa blagom psorijazom i 3854 bolesnika sa teškom psorijazom, i nalaze da su DM, hiperlipidemia i gojaznost, kao ključni faktori MetS, značajno povećani kod bolesnika sa teškom psorijazom.<sup>98</sup>

Cohen i sar. upoređuju 340 bolesnika sa psorijazom sa 6.643 hiruških bolesnika i nalaze da bolesnici sa psorijazom češće imaju DM, HTA, gojaznosti i dislipidemije.<sup>99</sup>

Sato R. i sar. analiziraju 2.884 bolesnika i pokazuju da bolesnici sa većim intenzitetom bolesti (izračunat kao BSA) imaju povećan rizik od DM, gojaznosti i HTA.<sup>100</sup>

## **Gojaznost**

Prema Desetoj međunarodnoj klasifikaciji bolesti, gojaznost je označena kao bolest. Mnogobrojna epidemiološka i klinička istraživanja pokazala su da postoji pozitivna korelacija između gojaznosti i dislipidemije. Osim činjenica da se kod gojaznih osoba češće javljaju svi poznati faktori rizika za nastanak KVB (hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes), novija istraživanja su pokazala da je gojaznost nezavisan faktor rizika za nastanak KVB. Rizik raste sa porastom vrednosti BMI i naročito je značajan kod osoba sa BMI iznad 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>236</sup> Prema ATP III, "epidemijska gojaznost" osnovni je uzrok rasta prevalencije MetS.<sup>58</sup>

Povezanost između psorijaze i gojaznosti prvi put je zabeležena u skandinavskoj studiji iz 1986 god.<sup>165</sup> Henseler i Christophers 1995. godine prikazuju da je većina hospitalizovanih bolesnika sa psorijazom gojazna.<sup>110</sup> Naldi i sar.<sup>111</sup> nalaze da gojazni bolesnici imaju veći BSA, a Neimann i sar.<sup>98</sup> da je gojaznost češća kod bolesnika sa teškom u odnosu na bolesnike sa umerenom psorijazom. Brojne kliničke studije potvrđuju da su pacijenti sa psorijazom gojazniji od populacionih normi.<sup>237</sup> U istraživanju populacije u SAD-u (2005.) prevalencija gojaznosti kod bolesnika sa psorijazom iznosila je čak 34%, za razliku od opšte populacije (18%).

Herron i sar. postavljaju hipotezu da je psorijaza uzrok gojaznosti.<sup>115</sup> Nasuprot tome, prospektivne studije su pokazale da je povećan BMI rizik faktor za pojavu psorijaze<sup>116</sup> i PsA.<sup>117,118</sup> Indirektan dokaz o povezanosti psorijaze i gojaznosti su observacije da redukcija težine dovodi do poboljšanja psorijaze,<sup>112</sup> uz normalizaciju nivoa neurohormona i citokina.<sup>238</sup> Kod male serije pacijenata, Farias i sar. opisuju kliničko poboljšanje psorijaze posle gastričnog bajpasa.<sup>239</sup> Jedan noviji pregled literature pokazao je da je gojaznost kod pacijenata sa psorijazom dominantan rizik faktor za KVB.<sup>240</sup>

Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa ovim rezultatima. Pacijenti sa psorijazom imaju veći BMI i veći stepen uhranjenosti u odnosu na kontrolnu grupu. Osim toga, utvrđena je

jaka povezanost između BMI i pojave MetS. Isto tako, utvrđena je dozno-zavisna povezanost stepena gojaznosti sa MetS. Binarna logistička regresija izdvojila je gojaznost kao prediktora MetS.

U naučnoj javnosti traje debata da li gojaznost predhodi psorijazi, da li je rezultat „obesogene” okoline, ili postoji direktna, patofiziološka povezanost, kao što je objašnjeno u uvodnom delu ove disertacije. Postoji niz naučnih dokaza da su gojaznost i psorijaza patogenetski povezani, kao stanja hronične inflamacije niskog stepena sa povećanim vrednostima TNF- $\alpha$ , IL-6 i CRP-a.<sup>120,121,241</sup>

Hamminga smatra da tretman PsO treba da bude fokusiran na redukciju težine – time bi se smanjila inflamacija preko redukcije TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina i poboljšanja insulinske rezistencije.<sup>121</sup> Faries smatra da gubljenje težine treba da bude adjuvantna terapija kod gojaznih pacijenata sa psorijazom.<sup>239</sup>

### **Poremećaj metabolizma glukoze**

Postoje kontradiktorni rezultati o povrzanosti psorijaze sa narušenim metabolizmom glukoze.<sup>101-105,122-124</sup> Boehncke i sar. nalaze povezanost PASI skora i insulinske rezistencije.<sup>122</sup> Studija preseka Ghiasi i sar. koja obuhvata 304 ispitanika sa psorijazom i 300 kontrolnih ispitanika pokazuje da je prevalencija DM kod bolesnika sa psorijazom signifikantno veća ( $p=0.015$ ) i da je rizik za dijabet 1.76 puta veći u odnosu na kontrolnu grupu.<sup>123</sup>

Nasuprot tome, studija Kim GW od 2012. godine, koja se odnosi na korejsku populaciju, ne nalazi povećanu prevalenciju DM kod bolesnika sa psorijazom ( $p=0.132$ ). Interesantno je da ova studija ne nalazi povezanost psorijaze sa hipertenzijom kao i sa MetS. Jedina asocijacija u ovoj studiji je povećanje TG ( $p<0.001$ ) i gojaznosti ( $p<0.001$ ) kod bolesnika sa psorijazom.<sup>102</sup>

Meta-analiza Chen i sar. koja analizira podatke 22 publikovane studije sa 3.307.516 participanata, pokazala je da subjekti sa psorijazom imaju 1.42 puta veći rizik od dijabetesa u odnosu na populaciju bez psorijaze (95% CI, 1.40-1.45), odnosno da bolesnici sa psorijazom imaju umereno povećani rizik od dijabetesa.<sup>124</sup>

U našem istraživanju povećana glikemija našte je analizirana kao kriterijum za MetS. Pritom, nije detektirana statistički značajna razlika između ispitanika sa psorijazom i kontrolnih



ispitanika (13.9% vs 12.3%, OR 1.15,  $p=0.704$ ). Ovi rezultati su u saglasnosti sa velikim brojem studija.<sup>98,123,253</sup>

### **Metabolizam lipida**

Postoji veliki broj dokaza za dislipidemiju kod bolesnika sa psorijazom. Neslaganja se javljaju oko pitanja o razlozima dislipidemije.<sup>125,127,131</sup> Rizik faktori za narušen metabolizam lipida su mnogobrojni-genetski faktori, uzrast, gojaznost, navike u ishrani, fizička aktivnost, dijabet, alkoholizam, hronična hepatalna i renalna oboljenja i dejstvo lekova.<sup>90</sup> Veliki je broj dokaza da sistemski antipsorijatični tretmani mogu biti uzrok dislipidemije.<sup>142-54</sup> Poznato je da terapija retinoidima uzrokuje promene lipidnog profila,<sup>146-8</sup> ciklosporin može da uzrokuje elevaciju TG,<sup>149-51</sup> a TNF- $\alpha$  inhibitori uzrokuju povećanje serumskih TG, ali imaju pozitivan efekat na HDL.<sup>152-4</sup>

Većina studija nalazi signifikantno povećanje vrednosti ukupnog holesterola, LDL-holesterola i TG kod bolesnika sa psorijazom i pored razlika u dizajnu istraživanja, naročito kontrole uticaja dodatnih faktora (uzrast, pol, etnički faktori).<sup>128-135</sup>

Dreiher i sar. upoređuju vrednosti lipoproteinskih frakcija kod 10.669 bolesnika sa psorijazom i 22.996 kontrolnih ispitanika. Rezultati ovog istraživanja pokazuju češće prisustvo dislipidemije kod bolesnika sa PsO (OR 48, 95%, CI= 14.40-1.55).<sup>128</sup>

Rocha-Pereira i sar. nalaze povećanje vrednosti ukupnog holesterola ( $p<0.01$ ), TG ( $p<0.001$ ), LDL ( $p<0.01$ ), VLDL ( $p<0.01$ ), ApoA1 ( $p<0.01$ ), i Apo B ( $p<0.001$ ). Smanjene vrednosti su utvrđene za HDL-holesterol ( $p<0.01$ ).<sup>135</sup>

Mallbris i sar. analiziraju 200 ispitanika sa novo dijagnostikovanom psorijazom. Ovi pacijenti pokazali su signifikantne lipidne abnormalnosti u odnosu na kontrolne ispitanike. Studiju potkrepljuje hipoteza da su lipidne abnormalnosti kod psorijaze genetski determinisane.<sup>242</sup>

Nekoliko studija ne nalaze razlike u vrednosti lipida između bolesnika sa psorijazom i kontrolnih ispitanika.<sup>136,137</sup>

Rezultati ove disertacije potvrđuju da pacijenti sa psorijazom imaju dislipidemiju. Statistički značajna bila je razlika između grupe sa psorijazom i kontrolne grupe u odnosu na hipertrigliceridemiju (41.8% vs 28.7%, OR 1.786; 95%CI 1.049-3.040, p=0.032).

U odnosu na smanjene vrednosti HDL-holesterola, veći broj bolesnika sa psorijazom ima snižene vrednosti, ali ta razlika nije bila statistički značajna (30.3% vs 25.4%, OR 1.278, 95%CI 0.729-2.240, p=0.392).

Binarna logistička regresija je izdvojila TG kao rizik faktor za pojavu MetS - kod osoba sa povećanim TG postoji 35 puta veća verovatnoća za pojavu MetS u odnosu na osobe koje nemaju povećan TG. Ovi rezultati su u saglasnosti sa većinom studija ovog tipa.

### **Hipertenzija**

Hipertenzija je ispitivana u skoro svim studijama koje se bave KV rizikom i MetS kod psorijaze, ali su rezultati kontradiktorni i u velikoj meri zavise od dizajna studija.

Hipertenzija je polietiološka. Poznata je uloga genetskih i niza spoljašnjih faktora, što otežava realnu procenu povezanosti. HTA može biti rezultat gojaznosti, stresa, životnog stila, pušenja i ti faktori su kod bolesnika sa psorijazom češći u odnosu na opštu populaciju.<sup>37</sup> Osim toga, ne može se zanemariti kumulativni efekat lokalnih i sistemskih antipsorijatičnih tretmana.<sup>78</sup> Postoji mišljenje da su HTA i psorijaza patogenetski povezani i da je ta veza angiotenzin II, produkt ACE (angiotensin converting enzyme).<sup>157</sup>

Studija Sommera pokazuje da je HTA prisutna kod 22% odraslih bolesnika sa PsO (OR: 3.27; 95% CI: 2.41–4.43).<sup>108</sup> Studija Mallbrisa potvrđuje ove nalaze.<sup>156</sup> Ghiasi i sar. takođe nalaze statistički signifikantnu povezanost psorijaze i hipertenzije - bolesnici sa psorijazom imaju 2.2 puta veći rizik za pojavu HTA u odnosu na kontrolne ispitanike. (OR=2.2, CI95%: 1.2 - 4.6, P=0.003).<sup>123</sup>

Postoje i suprotni nalazi. Tako, dobro dizajnirane studije Neimann-a<sup>98</sup> kao i Mallbris-a<sup>156</sup> ne nalaze povezanost HTA i psorijaze. Razlike koje se javljaju u ovim studijama potvrđuju potrebu za dalje istraživanje, naročito uticaj gojaznosti, dijabetesa i ostalih međusobno povezanih bolesti.

Nova case-control studija iz Izraela (2012.) koja obrađuje 1079 hospitalizovanih pacijenata sa psorijazom kompariranih sa mečovanom kontrolnom grupom, pokazala je da je psorijaza nezavisan rizik faktor za dijabet (OR 1.43; 95% CI 1.17-1.75), hipertenziju (OR 1.31; 95% CI 1.09-1.58), gojaznost (OR 1.32; 95% CI 0.99-1.76), i pušenje (OR 1.38; 95% CI 1.10-1.73). Međutim, autori ne nalaze signifikantnu povezanost psorijaze sa KVB. Autori naglašavaju da su analizirani stariji hospitalizovani bolesnici koji uzimaju sistemski tretman. Ipak, zaključak studije je da postoji povezanost psorijaze sa KVR.<sup>249</sup>

Tobin i sar. prave meta-analizu radova publikovanih između 1975. i 2009. godine koji ispituju kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa psorijazom i psorijatičnim artritismom. Autori identifikuju 14 kontrolisanih studija i nalaze da postoje dokazi da ovi ispitanici imaju povećan rizik za KVB, upoređeni sa kontrolnom grupom, ali smatraju da je teško iz dostupnih dokaza da se zaključi da je KV rizik rezultat psorijaze.<sup>250</sup>

Prospektivna case-control studija Martyn-Simmons i sar. (2011.) ispituje dva validna markera kardiovaskularnih bolesti: endotelnu disfunkciju i visoko senzitivni CRP (hsCRP) kao serološki marker za aterosklerozu. Autori ne nalaze signifikantne razlike među ispitanicima sa psorijazom i kontrolnim ispitanicima. Oni utvrđuju veće prisustvo tradicionalnih rizik faktora u grupi sa psorijazom i zaključuju da psorijaza nije rizik faktor za KVB.<sup>251</sup>

Danska studija (Jansen i sar. 2012) koja analizira 238 pacijenata sa psorijazom i 3374 kontrolna ispitanika ne utvrđuje razliku u prisustvu tradicionalnih KV rizik faktora.<sup>252</sup>

Meta-analiza radova koji se odnose na KVR i rizik od koronarne bolesti kod bolesnika sa plak psorijazom analizira 18 case-control studija objavljenih u periodu 1980-2009. Utvrđen je povećan rizik za MetS (OR = 1.3-5.92) i za gojaznost (OR = 1.18-5.49), kod pacijenata sa teškom psorijazom. Asociranost sa HTA, hipertrigliceridemijom i dijabetom nije signifikantna kod svih studija.<sup>253</sup>

### **Komorbiditeti**

Psorijaza se danas od strane nekih autora posmatra kao bolest sistemske inflamacije, povezana sa povećanim rizikom od pojave velikog broja oboljenja, upoređeno sa opštom populacijom (hipertenzija, infarkt miokarda, moždani udar, dijabet, osteoporoza, ulcerozni

kolitis, Crohnova bolest, karcinom kolona, laringsa, pluća, bubrega, kože, jetre, ezofagusa, depresija, anksioznost, zamor, poremećaj sna i seksualne disfunkcije).<sup>155</sup> Dreier nalazi da od 100 mogućih bolesti, psorijaza je asocirana sa 56 !<sup>161</sup>

Komorbidity koji mogu imati ozbiljan impakt na zdravlje, mogu se sumirati u tri oblasti:

- 1) Kardiovaskularne bolesti (HTA, MI, cerebrovaskularne bolesti),
- 2) Metaboličke bolesti (MetS, gojaznost, dijabetes, nealkoholni steatohepatitis),
- 3) Limfoproliferativne i druge maligne bolesti.

Pristalice ovog koncepta smatraju da je direktni link između psorijaze i komorbiditeta, stanje hronične inflamacije i povećani nivo TNF- $\alpha$ . Boehncke i sar. 2010. godine uvode novi pojam „psorijatični marš“, da bi potencirali da su endotelna disfunkcija i ateroskleroza obavezna posledica inflamacije kod psorijaze.<sup>159</sup> Na osnovu nekih kohortnih studija, kao studije Patela<sup>243</sup> i meta-analiza<sup>244</sup> postavljena je hipoteza da je psorijaza nezavisan rizik faktor za KVB i MI.

Dostupna literatura objavljena u poslednjih 5 godina i dalje obiluje kontradikcijama koje se odnose na sistemski karakter psorijaze.

Gelfand JM i sar. (2006.) koriste bazu podataka lekara opšte prakse u Velikoj Britaniji u periodu 1987-2002. Analizirano je ukupno 556.995 ispitanika, od kojih 127.139 pacijenata sa umerenom psorijazom i 3.837 sa teškom psorijazom. Kriterijum za težinu psorijaze je potreba od sistemske terapije. Autori nalaze da je psorijaza rizik faktor za KV bolesti i da HR (*Hazard risk*) za infarkt miokarda iznosi 1.11 (95% CI 1.07–1.17) za umerenu psorijazu i 1.43 (95% CI 1.18–1.72) za tešku psorijazu.<sup>167</sup>

Ludwig RJ i sar. (2007) ispituju povezanost psorijaze kao rizik faktor za koronarnu arterijsku kalcifikaciju i nalaze signifikantno povećanje prevalence (59.4% vs. 28.1%,  $p=0.015$ ) i intenziteta kalcifikacija ( $p=0.019$ ) kod pacijenata sa psorijazom nasuprot kontrolnim ispitanicima. Multipla logistička regresija identifikovala je psorijazu kao nezavisan rizik faktor za koronarnu arterijsku kalcifikaciju.<sup>245</sup>

Nasuprot tome, studija Brauchlieta i sar. (2009.) koja se bazira na dosijeima opštih lekara ne nalazi povećan rizik od MI kod bolesnika sa psorijazom.<sup>246</sup> Wakkee i sar. (J Invest Dermatol, 2010) analiziraju 15.820 pacijenata sa psorijazom i 27.577 kontrolnih ispitanika, koristeći bolničke baze podataka. Pritom ne nalaze značajnu razliku u incidenci MI (611 vs 559 na 100,000 osoba/godisnje,  $p=0.066$ ), HR (*hazard ratio*)=1.10, 95% CI 0.99-1.23. Autori nalaze da psorijaza nije relevantan faktor za hospitalizaciju zbog ishemične bolesti srca. Wakkee i sar. opominju na pojavu selekcionih grešaka kod velikih populacionih studija.<sup>138,247</sup>

Drugi autori, ne osporavaju da su teške forme psorijaze asocirane sa komorbiditetima, međutim, podsećaju da najveći broj bolesnika (70%) ima blagu psorijazu.<sup>138</sup>

Gupta naglašava da se pri analizi komorbiditeta kod psorijaze, ne obraća dovoljno pažnje na psihološke i psihosocijalne aspekte bolesti, i pored brojnih naučnih dokaza o njihovoj zastupljenosti i ozbiljnosti.<sup>248</sup> Narušen kvalitet života povezan sa zdravljem, stigmatizacija, osećaj srama na javnim mestima uzrokovanog izgledom, problemi u partnerskim, porodičnim odnosima i u profesionalnom životu, izazivaju nepovoljan životni stil, dokazan rizik faktor za veliki broj oboljenja. Psihološki i emotivni uticaji imaju direktne ili indirektne veze sa drugim kardiovaskularnim rizicima kao gojaznost, pušenje, alkoholizam, fizička neaktivnost i dr. što je još jedan dokaz za kompleksnost prirode kardiovaskularnog rizika kod bolesnika sa psorijazom.<sup>104,116 161</sup>

Prema mišljenju Nijsena i Sterna,<sup>97</sup> nedostaju nezavisne prospektivne kohortne studije i kontrolisane kliničke studije, za proveru rezultata studija koje se temelje na bazama podataka. Ovi autori smatraju da je psorijaza neopravdano, od bolesti kože, prerasla u sistemsku bolest, koja se povezuje sa životno ugrožavajućim stanjima kao KVB i limfomi. Argumenti da psorijaza nije sistemski bolest su sledeći: kodj psorijaze nema multiorganskog zahvatanja (osim zglobova), nema serološki imunološki marker za psorijazu; postojeći dokazi za povećano inflamatorno stanje (CRP, TNF- $\alpha$ ) su nekonzistentni.

Ukoliko se prihvati hipoteza da je psorijaza sistemski bolest, imaće velike implikacije na tretman, sa medicinskim i ekonomskim efektima.<sup>138,247</sup>

U ovom istraživanju, u cilju ispitivanja uticaja psorijaze na pojavu komorbiditeta, izvršena je komparacija grupe sa psorijazom i kontrolne grupe. Time što je kontrolna grupa

mečovana po polu i uzrastu, smanjen je uticaj ovih kovarijabli. Hipertenzija je bila češće registrovana kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu (29.5% vs 23.7%), ali ta razlika nije bila statistički značajna ( $p=0.331$ ). Prema mišljenju Goetliba, prevalencija HTA kod psorijaze i baza te asocijacije ima potrebu za daljim istraživanjima.<sup>155</sup> Diabetes mellitus bio je češće registrovan kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na kontrolne ispitanike ( 9% vs 7.3%), ali ta razlika takođe nije bila statistički značajna. Nije bilo razlike i u odnosu na MI, moždani udar i neoplazije. Ovi rezultati su u saglasnosti sa nekim predhodno navedenim studijama kod kojih je asociranost između psorijaze i analiziranih komorbiditeta nesignifikantna.

### **Komedikacija**

Malo je radova koji se odnose na komedikaciju bolesnika sa psorijazom, a postoje samo 2 case-control studije po ovom pitanju.<sup>218,219</sup> Polipragmazija (sin. polifarmacija) je istovremena upotreba velikog broja različitih lekova. Najveći broj radova, polipragmaziju definiše kao uzimanje 5 i više lekova, iako neki autori tu granicu pomeraju na 3 ili 6 lekova.

Gerdes i sar. (2008.) analiziraju komedikaciju kod 1.203 bolesnika sa psorijazom i kod 7.099 kontrolnih ispitanika, pomoću nemačke baze medicinskih podataka. Pritom, 60% ispitanika sa psorijazom uzimaju neki lek za drugo stanje, a 30% uzimaju više od 3 leka dnevno.<sup>219</sup>

U našem istraživanju, 63% ispitanika uzimaju lekove za druga stanja, a uzimanje više od 5 lekova je registrovano kod 16% ispitanika. Poređenja radi, polipragmazija je registrovana samo kod 2.4% ispitanika iz kontrolne grupe. Ukoliko se kao granica uzme upotreba 3 i više leka, tada je kod grupe sa psorijazom polipragmazija prisutna kod 20% ispitanika. Indikator polipragmazije je i nalaz da ispitanici sa psorijazom uzimaju prosečno 1.95 različitih lekova dnevno, za razliku od ispitanika kontrolne grupe koji uzimaju 1.26.

### **Najčešće korišćeni lekovi**

Budući da je hipertenzija najčešća hronična bolest, očekivano je da su antihipertenzivi najčešće korišćeni lekovi. Problem proizilazi iz toga što se hipertenzija tretira lekovima koji su poznati trigeri psorijaze, kao beta-blokatori i ACE inhibitori.<sup>214,254</sup>

U našem istraživanju, najčešće korišćena grupa lekova su ACE inhibitori koje redovno koristi 25% pacijenata sa psorijazom, psihotropni lekovi i NSAIL, (obadva po 19.6%), i beta blokatori (16.4%). Šest ispitanika (5%) uzima sistemske kortikosteroide. Soli litijuma, poznati trigeri psorijaze,<sup>254</sup> koji se koriste za tretman nekih retkih formi psihijatrijskih oboljenja, u našoj seriji je koristio samo jedan pacijent. Ovi rezultati se u velikoj meri podudaraju sa rezultatima Gerdesa<sup>219</sup> i Cohena<sup>218</sup>.

U studiji Gerdesa i sar. najčešće korišćeni lekovi su diuretici (17%), ACE inhibitori (12%), oralni antikoagulanti (11,3%), tiroidni lekovi (9,9%), antidijabetici (9,6%), *blokatori kalcijumskih kanala* (8,6%) i beta blokatori (7,9%). Kao grupa lekova, načešće korišćeni su antihipertenzivi (31.7%).<sup>219</sup> Nisku zastupljenost beta blokatora, autori tumače rasprostranjenim znanjem među nemačkim lekarima o dejstvu beta blokera na psorijazu.<sup>221</sup>

### **Uticaj psorijaze na komedikaciju**

Poređenje ispitivane i kontrolne grupe pokazalo je da bolesnici sa psorijazom češće uzimaju ACE inhibitore (25% vs 20.4%), gastroprotektivne lekove (19.6% vs 12.2%) i diuretike (10.6% vs 7.3%), no ta razlika se nije pokazala kao statistički značajna. Statistički značajna razlika je utvrđena jedino kod NSAIL (16.4% vs 5.7%,  $p=0.008$ ). Moguće objašnjenje ovog rezultata je činjenica što u grupi sa psorijazom 13% ispitanika ima psorijatični artritis, sto može biti razlog učestale upotrebe NSAIL. Granična statistička značajnost je utvrđena kod psihotropnih lekova (19.6% vs 7.3%,  $p=0.06$ ). Ovi rezultati su slični studiji Cohena i sar. koji nalaze da bolesnici sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu, češće uzimaju benzodijazepine (OR 6.9).<sup>218</sup> Ovi rezultati potkrepljuju mišljenje da je psorijaza povezana sa psihijatrijskim komorbiditetima.

### **Nepoznata medikacija, samolečenje i alternativni tretmani psorijaze**

Kivelevitch i sar. nalaze da se 77% bolesnika ne pridržava preporuka lekara, a da 33% praktikuje samolečenje.<sup>222</sup> Nepoznata (neregistrovana) medikacija i samolečenje, je čest problem kod hroničnih bolesti kao što je psorijaza. Takvo lečenje je često prikriveno od pacijenta i nije registrvano u medicinskoj dokumentaciji.

Komplementarna i alternativna terapija kod psorijaze je nedovoljno istražena. Magin i sar. nalaze da su glavni motivi za korišćenje ovih metoda nezadovoljstvo od strane klasične medicine i mišljenje da su alternativni tretmani prirodni, sa manje neželjenih dejstava.<sup>255</sup>

Steele i sar. analiziraju 15 najčešće upotrebljivanih herbalnih lekova u tretmanu psorijaze i nalaze da i pored široke upotrebe ovih preparata, nedostaju naučni radovi o njihovoj efikasnosti i bezbednosti.<sup>256</sup> Rezultati jednog starijeg rada pokazuju da je 69% pacijenata imalo bar jedan alternativni tretman.<sup>257</sup>

U našem istraživanju, metodom direktnog intervjua sa svakim ispitanikom, omogućilo je evidenciju svih medikamenata koje pacijent prima. Utvrdili smo da 31 (25.4%) pacijenta sa psorijazom redovno uzima lekove koji spadaju u kategoriju suplemenata ili herbalnih lekova. Analiza je pokazala da su korisnici tog vida terapije uglavnom žene (84%), mlađeg uzrasta (prosečno 42 godine), sa blagom do umerenom psorijazom (prosečan PASI 14.3, obseg 2.1-22.4).

Lečenje psorijaze, koje nije preporučeno i kontrolisano od lekara koristilo je čak 59% ispitanika, sa dominacijom žena (68%), mlađeg uzrasta (prosek 33 godine), sa blagom psorijazom (PASI 7.9, obim 2.1-11).

Lekari treba da budu upoznati da li njihov pacijent primenjuje neku formu alternativnog lečenja, da poznaje potencijalnu korist, moguće interakcije i neželjene efekte tih tretmana. Dermatolozi su prvi, a često i jedini lekari koji redovno prate bolesnika sa psorijazom. Poznavanje komorbiditeta i komedikacije ima veliku važnost iz nekoliko razloga: 1) terapija psorijaze može pozitivno ili negativno da utiče na komorbidna stanja, 2) terapija komorbidnih bolesti može da utiče na pojavu, težinu i tok psorijaze, 3) interakcije lekova.<sup>214</sup>

Lekovi mogu da budu triger psorijaze ili da uzrokuju egzacerbaciju bolesti. Postoje dokazi da beta blokatori, litijum, sintetski antimalarici, NSAIL, ACE inhibitori, tetraciklini i preparati zlata mogu da budu induktori ili trigeri psorijaze. Slabiji dokazi postoje u odnosu na interferon, terbinafin, benzodijazepine, fenilbutazon, digoksin, klonidin, amjodaron, kvinidin, TNF-alfa inhibitore, imikvamod, fluoksetin, cimetidin i gemfibrozil. Kortikosteroidi, posle dramatičnog poboljšanja, uzrokuju pogoršanje bolesti i pojavu pustuloznih formi.<sup>214, 217-219</sup> Lako



je pretpostaviti da su hipertenzija i psorijatični artritis kao naćešća komorbidna stanja kod psorijaze, često tretirani navedenim lekovima.

Demografske promene doprinose da sve veći broj odraslih osoba sa psorijazom imaju potrebu za tretman bolesti koje su povezane sa starošću. To može da izazove interrekcije koje će delovati na antipsorijatični tretman i potrebu za adaptiranjem na lečenje. Izbor sistemskog antipsorijatičnog tretmana u saglasnosti sa postojećim komorbiditetima i komedikacije može da obezbedi efikasan i bezbedan tretman i psorijaze i komorbiditeta.<sup>258</sup>

Pri izboru antipsorijatične terapije moraju se imati u vidu komorbiditeti (da bi se identifikovale kontraindikacije) i komedikacija (da bi se izbegle interrekcije). U mnogim situacijama veoma je teško da se odabere najbolji individualni tretman za bolesnika.<sup>215,216</sup> Tretman psorijaze nije više tretman kože, nego kompletno menadžiranje bolesti. Ovo stanovište podrazumeva aktivnu ulogu dermatologa i koordinaciju sa lekarima drugih specijalnosti.

### **Kardiovaskularni rizik kod psorijaze - završna razmatranja**

Ispitivanje MetS i njegovih kriterijuma nije samo po sebi cilj. MetS se koristi kao jednostavan način za detektovanje osoba sa povećanim KV rizikom. Time se vraćamo na osnovno pitanje – da li pacijenti sa psorijazom imaju veći KV rizik i da li češće imaju KV bolesti i drugi komorbiditete. Drugo pitanje koje se nameće je da li je psorijaza odgovorna za povećan KV rizik, odnosno da li je ta povezanost patogenetska.

Postoje dokazi da psorijaza i ateroskleroza imaju sličan patogenetski model. Hronična inflamacija kod psorijaze ima neželjene efekte na KV sistem. Uticaj imaju i mnogi drugi faktori: hipertenzija, oksidativni stres, dislipidemija, endotelijalna disfunkcija, homocistein, adhecija trombocita. Pored toga, klasični KVR kao gojaznost i pušenje su češći kod bolesnika sa psorijazom i pogoršavaju ostale rizike. Sistemska terapija psorijaze može da redukuje KVR preko smanjivanja inflamacije, no sama ima neželjene efekte ka što su dislipidemija, hiperhomocistinurija i hipertenzija. Psihološki efekti direktno ili indirektno deluju na KVR.

Veliki broj populacionih i kliničkih studija daju ozbiljne dokaze o povećanoj prevalenci KVR, KVB i ceo niz komorbiditeta kod bolesnika sa psorijazom. Ukoliko se prihvati ovaj stav, posledice će biti medicinske i ekonomske. To podrazumeva ne samo redovan skrining za

komorbiditete, već i potrebu za sistemskom terapijom, ne samo zbog lečenja kože, već kao prevencija komorbiditeta.

Na drugoj strani su autori koji smatraju da zasada nema dovoljno naučnih dokaza da se psorijaza izdigne na nivo sistemske bolesti i da tradicionalni KVR kao što su alkoholizam, pušenje, neaktivnost i gojaznost, koji su dokazano češći kod psorijaze imaju dominantni udeo u pojavi KVB.<sup>97</sup> Opšta saglasnost je da su teške forme psorijaze povezane sa povećanim KV rizikom, ali treba imati na umu da 70% bolesnika imaju lakšu bolest.

Rezultati ove disertacije mogu da doprinesu rasvetljavanju ove teme. Ovo istraživanje nije pokazalo da pacijenti sa psorijazom imaju MetS češće od kontrolne grupe, niti da češće uzimaju lekove za ta stanja. Ipak, ovo istraživanje je pokazalo da bolesnici sa psorijazom imaju tri poznata nezavisna KV rizik faktora: gojaznost, hipertrigliceridemiju i pušenje.

Rezultati potvrđuju potrebu identifikacije pacijenata sa KV rizikom. Prema sadašnjim dokazima, preporuke za redovan skrining i preventivni programi, treba da se odnose na osobe sa teškim formama psorijaze, pacijente sa dugotrajnom sistemskom terapijom, gojazne osobe i pušače, kao i osobe sa dislipidemijom.

## **6. ZAKLJUČCI**

Ovo istraživanje je obavljeno sa ciljem procene prevalencije metaboličkog sindroma i njegovih osnovnih kriterijuma, kao i analize komorbidnih stanja i komedikacije kod bolesnika sa hroničnom plak psorijazom koji nikada nisu lečeni antipsorijaticima za sistemsku primenu.

Istraživanje je sprovedeno kao studija slučajeva-kontrola, a uparivanje kontrolne grupe po polu i uzrastu omogućilo je eliminaciju uticaja ovih kovarijabli na rezultate istraživanja.

**Na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:**

1. Pacijenti sa plak psorijazom nemaju veću prevalenciju MetS u odnosu na kontrolnu grupu. Time se odbacuje radna hipoteza da prisustvo psorijaze povećava rizik za pojavu MetS.
2. Od osnovnih kriterijuma MetS, jedino su gojaznost i povećane vrednosti TG češći kod ispitanika sa psorijazom. Binarna logistička regresija je potvrdila da su ovi kriterijumi prediktori MetS. Time se delimično potvrđuje radna hipoteza da su kriterijumi MetS češći kod bolesnika sa psorijazom.  
Gojaznost, obračunata kao obim struka, BMI i kao stepen uhranjenosti je češća kod ispitanika sa psorijazom i jako je povezana sa pojavom MetS. Utvrđena je dozna zavisnost između stepena uhranjenosti i pojave MetS.
3. Pored gojaznosti i povećanih vrednosti TG, uzrast značajno utiče na pojavi MetS. Ispitanici sa MetS bili su u proseku 10.6 godina stariji od onih koji nisu imali MetS.
4. Pol nije uticao na pojavu MetS. Značajna povezanost psorijaze i pojave MetS je utvrđena samo u podgrupi žena iznad 60 godina.
5. Metabolički sindrom nije bio povezan sa konzumacijom alkohola, kao ni sa pušenjem.
6. Metabolički sindrom nije bio povezan sa kliničkim karakteristikama psorijaze (tip psorijaze, prisustvo psorijatičnog artritisa, vreme trajanja psorijaze).
7. MetS je povezan sa uzrastom na početku bolesti, tačnije, MetS češće imaju osobe koje obole od psorijaze na starijem uzrastu.
8. Ekstenzitet i intenzitet psorijaze nisu bili povezani sa prisustvom MetS.
9. Postoji statistički značajna povezanost psorijaze sa pušenjem; takva povezanost nije utvrđena kod konzumacije alkohola.
10. Rezultati ovog istraživanja potvrdili su značaj MetS kao prediktora KVR. Tako, MetS je povezan sa tradicionalnim KVR kako hipertenzija i dijabetes. Osobe koje imaju HTA

imaju 26 puta veći rizik za pojavu MetS. Osobe koje imaju DM imaju 10 puta veći rizik za pojavu MetS.

Postoji jaka povezanost MetS sa svakom komponentom, kao i velika međusobna povezanost komponenata. Najsnažnija povezanost postoji između MetS i TG kao i MetS i TA. Najslabija povezanost postoji između glikemije sa svim ostalim faktorima.

11. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da pacijenti sa psorijazom nemaju statistički značajno češću pojavu komorbidnih stanja u odnosu na kontrolnu grupu.
12. Kod bolesnika sa psorijazom značajno češće su prisutna tri tradicionalna nezavisna rizik faktora za kardiovaskularne bolesti: gojaznost, hipertrigliceridemija i pušenje.
13. Polipragmazija je česta kod bolesnika sa psorijazom, a najčešće korišćeni lekovi su antihipertenzivi. Nije za zanemarivanje broj pacijenata koji izimaju beta blokatore, sistemske kortikosteroide, suplemente i koriste alternativno lečenje psorijaze. U odnosu na kontrolnu grupu, bolesnici sa psorijazom češće uzimaju NSAIL i psihotropne lekove, a prosečno dnevno uzimaju veći broj različitih lekova.
14. Rano otkrivanje MetS i prepoznavanje KV rizika kod bolesnika sa psorijazom omogućilo bi pravovremeno uvođenje preventivnih i terapiskih mera.

## 7. LITERATURA

1. Capon F, Burden AD, Trembath RC, Barker JN. Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3Pt 2):915-22
2. [Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. \*J Eur Acad Dermatol Venereol\*. 2003 Mar;17\(2\):126-7.](#)
3. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005 May 5;352(18):1899-912.
4. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004 Jun;113(12):1664-75.
5. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13:R43–R55
6. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6(5):813-20.
7. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007;16(10):779-98.
8. Nickoloff B. J., Schroder J. M., von den Driesch P., Raychaudhuri S. P., Farber E. M., Boehncke W. H., et al. Is psoriasis a T-cell disease?. *Exp Dermatol* 2000; 9: 359–77.
9. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(1 Suppl 1):S94-100
10. Williams JP, Meyers JA (2002) Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I.D.s): the economic and clinical costs. *Am J Manag Care* 8:S664–S681.
11. Kuek A, Hazleman BL, Ostor AJ. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007;83:251–60
12. Vanizor Kural B., Orem A., Cimsit G., Uydu H. A., Yandi Y. E., Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332: 23–30.
13. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I, Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917–28.

14. Chodorowska G., Wojnowska D., Juskiewicz-Borowiec M. C reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium–severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 180–3
15. Malik S., Wong N. D., Franklin S., Pio J., Fairchild C., Chen R. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes Care* 2005; 28: 690–3.
16. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, Feldman SR. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(5-6):319-23
17. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 Jul;161(1):1-7
18. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361(5):496-509.
19. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006;176(3):1908-15. .
20. Christophers E. Explaining phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:437–41
21. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007;156:258–62.
22. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol* 1996;132:717–8.
23. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Aug;49(2):206-12.
24. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, Srivastava G, Aggarwal AK, Rasool F, Chatterjee K. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol.* 2011 Oct;50(10):1195-211.
25. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Sep;13(3):450-6
26. Weisenseel P, Laumbacher B, Besgen P, Ludolph-Hauser D, Herzinger T, Roecken M, Wank R, Prinz JC. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet.* 2002 Oct;39(10):767-8

27. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 15865
28. Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJ, et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4(40):1-125.
29. Jose RM, Roy DK, Vidyadharan R, Erdmann M. Burns area estimation an error perpetuated. *Burns* 2004; 30: 4812
30. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44
31. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Mar;66(3):369-75.
32. Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol*. 2006 Aug;45(8):970-5.
33. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 279.
34. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2007;143:239-42.
35. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10.
36. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005;152:861-7
37. Unaeze J, Nijsten T, Murphy A, Ravichandran C, Stern RS. Impact of psoriasis on health-related quality of life decreases over time: an 11-year prospective study. *J Invest Dermatol* 2006;126(7):1480-9.
38. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3 Pt 1):434-44.



39. Reich K, Griffiths CE. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res* 2008;300(10):537-44.
40. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol*. 2011 Jul;50(7):783-92.
41. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, Sigurgeirsson B. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Jan;18(1):27-36
42. Consoli SM, Rolhion S, Martin C, Ruel K, Cambazard F, Pellet J, Misery L. Low levels of emotional awareness predict a better response to dermatological treatment in patients with psoriasis. *Dermatology*. 2006;212(2):128-36.
43. Fernandez-Peñas P, Jones-Caballero M, Espallardo O, Garcia-Diez A. Comparison of Skindex-29, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriasis Disability Index (PDI) and Medical Outcome Study Short Form (SF-36) in patients with mild to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012 Jan 9.
44. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Kocev N, Tomic-Spiric V, Vasiljevic N. Health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2011 Jan-Feb;15(1):29-36.
45. Camus JP. Gout, diabetes, hyperlipemia: a metabolic trisynndrome. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1966; 33(1): 10–4
46. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–607.
47. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14(3): 173–94
48. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care* 2004; 27(4): 1011–2
49. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356–9.
50. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun;33(2):351-75

51. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, Whelton PK, He J; InterASIA Collaborative Group. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*. 2005 Apr 16-22;365 (9468) :1398-405.
52. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011 Oct;14(10):1702-13
53. Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J; International Diabetes Federation. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism*. 2007 Apr;56(4):552-8
54. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, Kita T. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb*. 2006 Aug;13(4):202-8.
55. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005 Nov-Dec;13(6):322-7.
56. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539-53.
57. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16(5): 442-3
58. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97
59. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW.

American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003 May-Jun;9(3):237-52.

60. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469–80.
61. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366: 1059–1062
62. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation.* 2005; 112:e297 and *Circulation.* 2005; 112:e298]. *Circulation.* 2005; 112: 2735–2752.
63. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2005 Dec 12-26;165(22):2644-50
64. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006 Nov;169(5):1505-22.
65. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, Bunker SJ, Best JD, Vartiainen E, Kai Lo S, Janus ED. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care.* 2008 Dec;31(12):2368-73. Epub 2008 Oct 3.
66. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002 Dec 4;288(21):2709-16
67. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2906-12.
68. Melo AS, Macedo CS, Romano LG, Ferriani RA, Navarro PA. Women with polycystic ovary syndrome have a higher frequency of metabolic syndrome regardless of body mass index. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012 Jan;34(1):4-10
69. Shebl FM, Andreotti G, Meyer TE, Gao YT, Rashid A, Yu K, Shen MC, Wang BS, Han TQ, Zhang BH, Stanczyk FZ, Hsing AW. Metabolic syndrome and insulin resistance in relation to biliary tract

- cancer and stone risks: a population-based study in Shanghai, China. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1424-9
70. Kostapanos MS, S Elisaf M, Mikhailidis DP. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk: Is Metabolic Syndrome the Link? *Angiology*. 2012 Feb 8
  71. Kaneko R, Sato Y, An Y, Nakagawa M, Kusayanagi S, Kamisago S, Umeda T, Munakata K, Mizuno K. Clinico-epidemiologic study of the metabolic syndrome and lifestyle factors associated with the risk of colon adenoma and adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(4):975-83
  72. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol*. 2009 Jan;37(1):18-20.
  73. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. Mar-Apr 2008;14(3-4):222-31
  74. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, DeFronzo RA, Cusi K. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*. 2005; 54: 1640–1648
  75. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of Inflammatory Responses in Obese Adipose Tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012 Mar 9.
  76. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Mar;26 Suppl 2:3-11.
  77. Ma K, Jin X, Liang X, Zhao Q, Zhang X. Inflammatory mediators involved in the progression of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 Mar 2. doi:10.1002/dmrr.2291.
  78. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci*. 2012 Jan;343(1):13-6
  79. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Oct;11(8):327-32. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004 Feb;30(1):13-9
  80. Rousli N, Kerin PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 suppl 1):S64–73
  81. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jun;28(6):1039-49.

82. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr.* 2010 Jan;64(1):2-5.
83. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 2003;46 (suppl 1):M9–M16
84. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):228-33
85. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 : 3160 –3167,2003
86. Davidson MB, Landsman PB, Alexander CM: Lowering the criterion for impaired fasting glucose will not provide clinical benefit (Editorial).*Diabetes Care* 26 : 3329 –3330,2003
87. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S4-S36. Erratum in: *Diabetes Care.* 2005 Apr;28(4):990.
88. Henri N Ginsberg. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Harrison' s Principles of Internal Medicine 15th (eds), McGraw-Hill; 2001: 2245-2256
89. The Expert Panel. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-42
90. Lepšanović L, Lepšanović Lj. Klinička lipidologija, Savremena administracija Beograd 2000
91. Avanzini F, Marchioli R, Alli C, Tognoni G. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet.* 1998 Aug 15;352(9127):571-2; author reply 574-5.
92. Cuddy ML. Treatment of hypertension: guidelines from JNC 7 (the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 1). *J Pract Nurs.* 2005 Winter;55(4):17-21.
93. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S4-S36. Erratum in: *Diabetes Care.* 2005 Apr;28(4):990.
94. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2005 Sep;48(9):1684-99
95. Vancheri F, Burgio A, Dovico R. From "deadly quartet" to "metabolic syndrome". An analysis of its clinical relevance. *Recenti Prog Med.* 2007 Mar;98(3):192-200

96. Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med.* 2011 Feb;269(2):127-36.
97. Stern RS, Nijsten T. Going beyond associative studies of psoriasis and cardiovascular disease. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 1):499-501. doi: 10.1038/jid.2011.452.
98. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Nov;55(5):829-3
99. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology.* 2008;216(2):152-5.
100. Sato R., Piercy J., Kay S., Walker S., Singh A. Higher psoriasis disease severity is associated with increased co-morbidities in Europe. Meeting abstracts. Presented at 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Rhodos Greece, Oct 4–8 2006.
101. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3Pt 1):556-62
102. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, Kim MB, Sim EK. Analysis of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Korean patients with psoriasis. *Ann Dermatol.* 2012 Feb;24(1):11-5
103. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011 Apr;147(4):419-24.
104. Mebazaa A, El Asmi M, Zidi W, Zayani Y, Cheikh Rouhou R, El Ounifi S, Kanoun F, Mokni M, Osman AB, Feki M, Slimane H, Mebazaa A, Kaabachi N. Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jun;25(6):705-9.
105. 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.
106. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 Nov-Dec;76(6):662-5.
107. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, Chen CM. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol.* 2008 Dec;144(12):1571-5.

108. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006 Dec;298(7):321-8.
109. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15:250–4.
110. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Jun;32(6):982-6)
111. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005 Jul;125(1):61-7)
112. Rucević I, Perl A, Barisić-Drusko V, Adam-Perl M. The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll Antropol.* 2003;27 Suppl 1:41-8
113. Higa-Sansone G, Szomstein S, Soto F, Brascresco O, Cohen C, Rosenthal RJ. Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* 2004 Sep;14(8):1132-4.
114. Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* 2008; 217: 365–373.
115. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005 Dec;141(12):1527-34)
116. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2007 Aug 13-27;167(15):1670-5.
117. 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 Jul;146(7):721-6
118. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, Dutz JP. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Mar;51(3):552-6.

119. Sterry W, Strober BE, Menter A; International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*. 2007 Oct;157(4):649-55.
120. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. 2010;11:145-56. Epub 2010 Feb 18.
121. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):768-73.
122. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, Boehncke WH. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007 Dec; 157(6):1249-51
123. Ghiasi M, Nouri M, Abbasi A, Hatami P, Abbasi MA, Nourijelyani K. Psoriasis and increased prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Indian J Dermatol*. 2011 Sep-Oct;56(5):533-6.
124. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2012 Mar;304(2):119-25.
125. Pietrzak A, Chodorowska G, Szepietowski J, Zalewska-Janowska A, Krasowska D, Hercogová J. Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol Ther*. 2010 Mar-Apr;23(2):160-73.
126. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins. *Cardiovasc Diabetol*. 2006 Sep 26;5:20.
127. Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):81
128. Dreiher J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(6):561-5
129. Warnecke C, Manousaridis I, Herr R, Terris DD, Goebeler M, Goerdts S, Peitsch WK. Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study. *Eur J Dermatol*. 2011 Sep-Oct;21(5):761-70.
130. Akhyani, A. H. Ehsani, R. M. Robati, and A. M. Robati, "The lipid profile in psoriasis: a controlled study," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 21, no. 10, pp. 1330–1332, 2007.
131. Javidi, N. T. Meibodi, and Y. Nahidi, "Serum lipids abnormalities and psoriasis," *Indian Journal of Dermatology*, vol. 52, no. 2, pp. 89–92, 2007.
132. Amin, E. Saied, and S. H. Abdou, "Atherosclerotic risk in psoriasis," *Journal of Pan-Arab League of Dermatologists*, vol. 16, no. 2, pp. 39–45, 2005.



133. Bajaj, S. M. Mahesar, B. R. Devrajani, and M. P. Iqbal, "Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad," *Journal of the Pakistan Medical Association*, vol. 59, no. 8, pp. 512–515, 2009.
134. Reynoso-von Drateln, E. Martínez-Abundis, B. R. Balcázar-Muñoz, R. Bustos-Saldaña, and M. González-Ortiz, "Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 48, no. 6, pp. 882–885, 2003.
135. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2001 Jan;303(1-2):33-9).
136. Farshchian, A. Zamanian, M. Farshchian, A.-R. Monsef, and H. Mahjub, "Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 21, no. 6, pp. 802–805, 2007,
137. Toker, M. Kadi, A. K. Yildirim, H. Aksoy, and F. Akçay, "Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis," *Cell Biochemistry and Function*, vol. 27, no. 3, pp. 176–180, 2009].
138. Wakkee, *Psoriasis: comorbidity and treatment*, Doctoral thesis, Erasmus University Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands, 2010.
139. Vahlquist, B. Berne, and M. Boberg, "The fatty-acid spectrum in plasma and adipose tissue in patients with psoriasis," *Archives of Dermatological Research*, vol. 278, no. 2, pp. 114–119, 1985.
140. Mingrone, A. V. Greco, A. Venier, E. Peruzzi, and F. Serri, "Lipid synthesis from the liver in patients with psoriasis," *Archives of Dermatological Research*, vol. 268, no. 3, pp. 271–276, 1980.
141. Brenner, A. Krakowski, O. Levtov, D. Heldenberg, B. Werbin, and I. Tamir, "Serum lipids in patients with psoriasis," *Dermatologica*, vol. 150, p. 196, 1975.
142. Lassus, A.-L. Dahlgren, M. J. Halpern, J. Santalahti, and H.-P. Happonen, "Effects of dietary supplementation with polyunsaturated ethyl ester lipids (Angiosan) in patients with psoriasis and psoriatic arthritis," *Journal of International Medical Research*, vol. 18, no. 1, pp. 68–73, 1990.
143. Meffert, M. Bräutigam, L. Färber, and G. Weidinger, "Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile," *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 77, no. 2, pp. 137–141, 1997.

144. Osancevic, L. Nilsen, and L. Nilsen, "Effect of climate therapy at Gran Canaria on vitamin D production, blood glucose and lipids in patients with psoriasis," *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 23, no. 10, pp. 1133–1140, 2009.
145. Sattar, P. Crompton, L. Cherry, D. Kane, G. Lowe, and I. B. McInnes, "Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study," *Arthritis and Rheumatism*, vol. 56, no. 3, pp. 831–839, 2007.
146. Ratz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: An overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S7-S12
147. Corbetta, R. Angioni, A. Cattaneo, P. Becke-Peccoz, and A. Spada, "Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines," *European Journal of Endocrinology*, vol. 154, no. 1, pp. 83–86, 2006.
148. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1088-93
149. Grossman, R. J. Delaney, E. A. Brinton, D. M. Carter, and A. B. Gottlieb, "Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 25, no. 4, pp. 648–651, 1991.
150. Edwards, D. Bhatnagar, M. I. Mackness, R. Gokal, F. W. Ballardie, R. J.G. Chalmers, and P. N. Durrington, "Effect of low-dose cyclosporin on plasma lipoproteins and markers of cholestasis in patients with psoriasis," *Quarterly Journal of Medicine*, vol. 88, no. 2, pp. 109–113, 1995
151. Ohtsuka, "The correlation between response to oral cyclosporin therapy and systemic inflammation, metabolic abnormality in patients with psoriasis," *Archives of Dermatological Research*, vol. 300, no. 10, pp. 545–550, 2008.
152. Cauza, K. Cauza, U. Hanusch-Enserer, M. Etemad, A. Dunky, and K. Kostner, "Intravenous anti TNF- $\alpha$  antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis," *Wiener Klinische Wochenschrift*, vol. 114, no. 23-24, pp. 1004–1007, 2002.
153. Antoniou, C. Dessinioti, A. Katsambas, and A. J. Stratigos, "Elevated triglyceride and cholesterol levels after intravenous antitumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in a patient with psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris," *British Journal of Dermatology*, vol. 156, no. 5, pp. 1090–1091, 2007.

154. Spanakis, P. Sidiropoulos, and P. Sidiropoulos, "Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab," *Journal of Rheumatology*, vol. 33, no. 12, pp. 2440–2446, 2006.
155. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2009 Dec;122(12):1150.e1-9.
156. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19(3):225-30.
157. Huskic J., Alendar F., Matavulj A., Ostoic L. Serum angiotensin converting enzyme in patients with psoriasis. *Med Arh* 2004; 58: 202–5
158. Weissman MM, Merikangas KR, Wickramaratne P, Kidd KK, Prusoff BA, Leckman JF, Pauls DL. Understanding the clinical heterogeneity of major depression using family data. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:430-4
159. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011 Apr;20(4):303-7
160. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004;9(2):136-9.
161. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol* 2009;129(7):1643-9.
162. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126(10):2194-201.
163. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol* 2006;142(9):1132-5.
164. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med* 1973;288(17):912.
165. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172(6):298-304.
166. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol* 1988;91(3):197-201.
167. 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.

168. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008.
169. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1299-307.
170. Wakkee M, van der Linden M, Nijsten T. Psoriasis appears not to be directly related with using cardiovascular and antidiabetic drugs. *J Invest Dermatol* 2008;128:2548.
171. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(6):1031-42.
172. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
173. Gottlieb A. B., Mease P. J., Mark Jackson J., Eisen D., Amy Xia H., Asare C., et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 279–87
174. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73
175. Husted J. A., Gladman D. D., Farewell V. T., Cook R. J. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 151–8.
176. Wong K., Gladman D. D., Husted J., Long J. A., Farewell V. T. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1868–72.
177. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol* 2006;33(7):1417-21.
178. Chandran V, Gladman DD. Toronto Psoriatic Arthritis Screening (ToPAS) questionnaire: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol.* 2011 Mar;38(3):546-7. PubMed PMID: 21362783.

179. Dominguez P, Husni ME, Garg A, Qureshi AA. Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE) questionnaire and the role of dermatologists: a report from the GRAPPA 2009 annual meeting. *J Rheumatol*. 2011 Mar;38(3):548-50.
180. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, Hellers G, Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol*. 1993 Apr;22(2):268-72
181. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol*. 1990 Aug;85(8):962-3
182. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1704-12
183. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(2):100-8
184. Olsen J. H., Moller H., Frenz G. Malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27((5 Pt 1))716–22.
185. Boffetta P., Gridley G., Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1531–7 .
186. Frenz G., Olsen J. H. Malignant tumours and psoriasis: A follow-up study. *Br J Dermatol* 1999; 140: 237–42.
187. Nijsten T. E., Stern R. S. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: A cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 252–8
188. Stern R. S., Nichols K. T., Vakeva L. H. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1041–5.
189. Paul C. F., Ho V. C., McGeown C., Christophers E., Schmidtman B., Guillaume J. C., et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211–16.
190. Gelfand J. M., Berlin J., van Voorhees A., Margolis D. J. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: Results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1425–9.
191. Sharma N, Koranne RV, Singh RK. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: a comparative study. *J Dermatol*. 2001 Aug;28(8):419-23

192. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D, Rodrigo JR, Gutierrez CV. Pilot study of sexual dysfunction in patients with psoriasis: influence of biologic therapy. *Indian J Dermatol*. 2011 Nov; 56(6):694-9.
193. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. 2006;212(2):123-7
194. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006 Jan 7;367(9504):29-35
195. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1993 Mar;32(3):188-90
196. Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Association of patient reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug; 57(6):963-71
197. Bouguéon K, Misery L. Depression and psoriasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Feb;135 Suppl 4:S254-8
198. Schiepers O. J., Wichers M. C., Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 201–17
199. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):401-7.
200. Naldi, Mallbris L, Larsson P, Bergqvist S, Vingard E, Granath F, Stahle M. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol* 2005;124(3):499-504
201. Namazi MR. Why is psoriasis uncommon in Africans? The influence of dietary factors on the expression of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2004 May;43(5):391-2.
202. Lithell H, Bruce A, Gustafsson IB, Höglund NJ, Karlström B, Ljunghall K, Sjölin K, Venge P, Werner I, Vessby B. A fasting and vegetarian diet treatment trial on chronic inflammatory disorders. *Acta Derm Venereol*. 1983;63(5):397-403. PubMed PMID: 6197838.
203. Ginsburg I. H., Link B. G. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol* 1993; 32: 587–91.
204. Gupta M. A., Gupta A. K. Psoriasis and sex: A study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 259–62
205. Fortes C., Mastroeni S., Leffondre K., Sampogna F., Melchi F., Mazzotti E., et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580–4
206. Rosset M, Oki G. Skin diseases in alcoholics. *Q J Stud Alcohol* 1971;32:1017-24

207. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ*. 1990 Mar 24;300(6727):780-3.
208. Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T. Psoriatics in Norway: a questionnaire study on health status, contact with paramedical professions, and alcohol and tobacco consumption. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;142:9-11.
209. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986;172(6):298-304. PubMed PMID: 3089849.
210. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):138-40.
211. McAleer MA, Mason DL, Cunningham S, O'Shea SJ, McCormick PA, Stone C, Collins P, Rogers S, Kirby B. Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1256-61.
212. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 197–201.
213. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1490–1493.
214. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:159-65.
215. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol* 2009;23(suppl 2):1-70
216. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*
217. Lionel F, Baker B. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25:606–615.
218. Cohen AD, Bonne D, Reuveni H et al. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2005; 85:299-303.
219. Gerdes S, Mrowietz U. Impact of comorbidities on the management of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:21-36. Epub 2009 Jul 28. Review.
220. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81

221. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Nov;159(5):1116-23.
222. Kivelevitch DN, Tahhan PV, Bourren P, Kogan NN, Gusic SE, Rodríguez EA. Self-medication and adherence to treatment in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2012 Apr;51(4):416-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05037.x. PubMed PMID: 22435429.
223. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Didangelos TP, Ganotakis ES, Symeonidis AN, Daskalopoulou SS, Kakafika AI, Elisaf M, METS-GREECE Collaborative Group: **Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METS-GREECE Multicentre Study.** *Curr Med Res Opin* 2004, 20:1691-1701.
224. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004 Sep 11-17; 364 (9438):937-52.
225. Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Anagnostis P, Griva T, Kargiotis K, Mitsiou EK, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin.* 2010 Mar;26(3):713-9.
226. Simonovska V, Spasovski M, Georgievska-Ismail Lj, Trajkovska S, Jovelić A, Donev D, Lazarević V. Epidemiological characteristics of the metabolic syndrome in apparently healthy persons. *Prilozi.* 2008 Dec;29(2):227-41.
227. Novakovic B, Popovic M, Jevtic M Frequency of Syndrome X in the Population of the Town Novi Sad *CEJOEM* 2000, Vol.6. No.2-3.:151-155.
228. Armstrong AW, Callis Duffin K, Garg A, Gelfand JM, Gottlieb AB, Krueger GG, Qureshi AA, Rosen CF. Exploring Priority Research Areas in Psoriasis and Psoriatic Arthritis from Dermatologists' Perspective: A Report from the GRAPPA 2011 Annual Meeting. *J Rheumatol.* 2012 Nov;39(11):2204-10.
229. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Oct;106(41):664-8. Epub 2009 Oct 9. Review.



230. Cook TD, Steiner PM. Case matching and the reduction of selection bias in quasi-experiments: The relative importance of pretest measures of outcome, of unreliable measurement, and of mode of data analysis. *Psychol Methods*. 2010 Mar;15(1):56-68.
231. Jepsen P, Johnsen SP, Gillman MW, Sørensen HT. Interpretation of observational studies. *Heart*. 2004 Aug;90(8):956-60. Review.
232. Minov J, Karadžinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Nelovska Z, Risteska-Kuc S, Stoleski S, Mijakoski D. Smoking among Macedonian workers five years after the anti-smoking campaign. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2012 Jun 1;63(2):207-13.
233. Akbartabartoori M, Lean ME, Hankey CR. Smoking combined with overweight or obesity markedly elevates cardiovascular risk factors. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Dec;13(6):938-46.
234. Poikolainen K. Alcohol consumption and mortality: a review. *Int J Epidemiol*, 1995,48:455-65.
235. Dawson DA. Methodological issues in measuring alcohol use. *Alcohol Res Health*. 2003;27(1):18-29. PubMed PMID: 15301397.
236. Hossain P, Kavar B, el-Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med* 2007; 356:213–15
237. Mease P, Goffe B, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356:385–90.
238. Romanova IV, Ramos EJ, Xu Y, Quinn R, Chen C, George ZM, et al. Neurobiologic changes in the hypothalamus associated with weight loss after gastric bypass. *J Am Coll Surg*. 2004;199:887-95.
239. Farias MM, Achurra P, Boza C, Vega A, de la Cruz C. Psoriasis following bariatric surgery: clinical evolution and impact on quality of life on 10 patients. *Obes Surg*. 2012 Jun;22(6):877-80
240. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Sep;25(9):1007-11.
241. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67:768-73.
242. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):614-21. Epub 2006 Jan 19. PubMed PMID: 16546581.
243. Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, Federman DG, Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2011 Sep;26(9):1036-49. Epub 2011 Apr 7. Review.

244. Xu T, Zhang Y. Association Of Psoriasis With Stroke And Myocardial Infarction: Meta Analysis Of Cohort Studies. *Br J Dermatol*. 2012 Aug 16. doi: 10.1111/bjd.12002.
245. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):271-6.
246. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1048-56. Epub 2009 Feb 4. PubMed PMID: 19210501.
247. Wakkee M, Herings RMC, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: Results of a large population-based Dutch cohort *J Invest Dermatol* Apr; 2010;130:962-7.
248. Gupta N. Comorbid disease in psoriasis. Don't forget mental illnesses. : *BMJ* 2010;340:c78
249. Shapiro J, Cohen AD, Weitzman D, Tal R, David M. Psoriasis and cardiovascular risk factors: a case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):252-8. Epub 2011 Jul 13.
250. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, Kirby B. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1386-94.
251. Martyn-Simmons CL, Ranawaka RR, Chowienczyk P, Crook MA, Marber MS, Smith CH, et al. A prospective case controlled cohort study of endothelial function in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 26–32.
252. Jensen P, Thyssen JP, Zachariae C, Hansen PR, Linneberg A, Skov L. Cardiovascular risk factors in subjects with psoriasis: a cross-sectional general population study. *Int J Dermatol*. 2012 Apr 18. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.05408.x.
253. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Apr;24 Suppl 2:23-30. Review.
254. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:426–32.

255. Magin PJ, Adams J, Heading GS, Pond DC, Smith W. Complementary and alternative medicine therapies in acne, psoriasis, and atopic eczema: results of a qualitative study of patients' experiences and perceptions. *J Altern Complement Med.* 2006 Jun;12(5):451-7.
256. Steele T, Rogers CJ, Jacob SE. Herbal remedies for psoriasis: what are our patients taking? *Dermatol Nurs.* 2007 Oct;19(5):448-50, 457-63.
257. [Clark](#) CM, [Mckay](#) RA, [Fortune](#) DG, [Griffiths](#) CE. Use of alternative treatments by patients with psoriasis. *Br J Gen Pract.* 1998 December; 48(437): 1873–1874.
258. Gerdes S, Mrowietz U. Impact of comorbidities on the management of psoriasis. *Curr Probl Dermatol.* 2009;38:21-36. Epub 2009 Jul 28. Review.
259. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190:1-9.

**SAGLASNOST ZA UČESTVO U STUDIJI**

**Istraživač:** M.Sci d-r Katerina Damevska  
Medicinski Fakultet , Klinika za dermatologiju - Skopje  
Tel : \*\*\*38975468676. E-mail: kate\_damevska@yahoo.com

*Učestvo je dobrovoljno. Pročitajte tekst prije no što potpišete saglasnost.*

**CILJ STUDIJE.** Cilj ove studije je utvrđivanje veze između psorijaze i drugih bolesti.

**KO JE UKLJUČEN U STUDIJI.** Biće uključeni osobe sa psorijazom i zdrave osobe (bez psorijaze).

- Vi ćete biti uključeni u ispitivanu grupu ukoliko imate najmanje 18 godina i imate psorijazu najmanje 6 meseci. Nećete biti uključeni u studiji ukoliko ste bilo kada primali sistemsku terapiju za psorijazu.
- Vi ćete biti uključeni u kontrolnu grupu ukoliko imate najmanje 18 godina i nemate psorijazu.

**BROJ UČESNIKA I POTROŠENO VREME.** Studija će obuhvatiti oko 200 osoba i oduzeće nekoliko časova Vašeg vremena.

**ŠTA TREBA DA URADITE.** Učestvo u studiji od Vas zahteva da date tačne podatke za bolest, za Vaše opšto zdravlje, životne navike, kao i uvid u medicinsku dokumentaciju. Biće izvršena merenja: visina, težina, obim struka, krvni pritisak, kao i laboratorijske analize za vrednosti masti u krvi. Biće neophodna Vaša saradnja u odnosu na dermatološki pregled, sa ciljem utvrđivanje intenziteta bolesti.

**RIZIK I POSLEDICE.** Učestvo u studiji ne nosi nikakav rizik po Vaše zdravlje, kao ni ekonomske i pravne posledice.

**BENEFICIJE .** Za učestvo u studiji nećete imati finansisku nadoknadu. Istraživač i druge osobe uključene u istraživanje nemaju finansijski interes.

**DISKRECIJA.** Pristup Vašim ličnim podacima imaju samo istraživač ili autorizirane osobe. U daljoj obradi, podaci će biti šifrovani. Lista sa ličnim podacima je odvojena od serije koja će biti predmet elektronske obrade. Vi imate pravo da tražite posebnu zaštitu Vaših podataka.

**AKO IMATE PITANJA** u svakom momentu se možete obratiti istraživaču.

**DOBROVOLJNO UČESTVO**

- ❖ Vi treba da potpišete ovu saglasnost dobrovoljno.
- ❖ Vi imate pravo da dobijete kopiju ove saglasnosti.
- ❖ Vi možete da odbijete učestvo u ovoj studiji i možete da odbijete da date odgovor na neko pitanje.
- ❖ Vi možete da prekinete učestvo u studiji. Vaša odluka neće imati uticaj naVaš dalji tretman.

**Vaš potpis znači da ste pročitali i razumeli ovaj dokumenat.**

*Saglasan sam da učestvujem u studiji.* Potpis ispitanika \_\_\_\_\_

Potpis istraživača \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

## VELIČINA PRIMERKA

Ova studija analizira veliki broj varijabli. Za proračun veličine primerka, uzeta je kategorija “prisustvo MetS” kao najvažnija za dalju statističku obradu.

### Metod proračunavanja veličine primerka

Nulta hipoteza je da proporcija MetS kod kontrolne i grupe sa PsO identična. Naša namera je da odbacimo nulta hipotezu i zaključimo da razlika proporcija postoji.

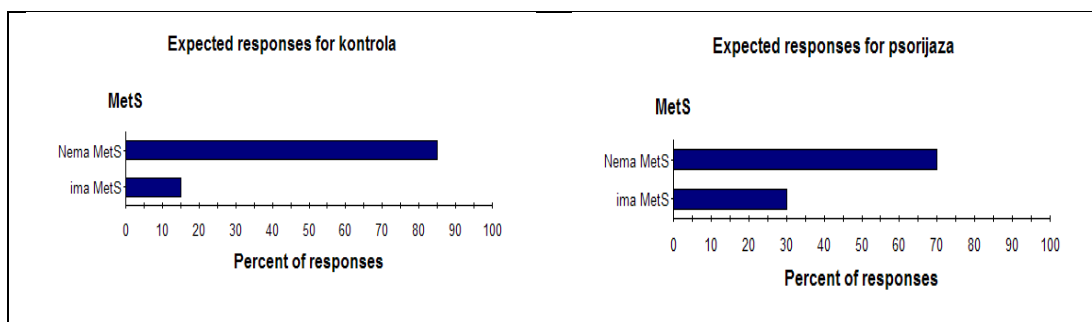
Opšta formula za proračun veličine primerka :

$$n = \frac{[(1/\sigma_v)Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}]^2}{d^2}$$

<http://www.statsdirect.com/>

Proračun veličine primerka je baziran na sledećim pretpostavkama i faktima :

- \* Očekujemo da MetS ima 15% kontrola, a da 85% njih nema. \*
- \*\* Očekujemo da MetS ima 30% bolesnika sa PsO, a da 70% njih nema. \*\*



Proračun je baziran na 5 faktora:

1. Razlike između grupa. Primerak se bazira na razliku između grupa od 15%.
2. Absolutna vrednost proporcije. Primerak je baziran na komparaciju 15% vs. 30%.
3. Za nivo statističke signifikantnosti, alfa ( $\alpha$ ), korišten je  $\alpha = 0,05$
4. Snaga studije (power,  $1-\beta$ ). Za ovaj tip studija je prihvaćen 0.8 (ili 80%).
5. Kao finalni faktor je pitanje dali je test signifikantnosti jednosmeran (engl. one-tailed) ili dvosmeran (engl. two-tailed). Ovaj tip studije zahteva upotrebu dvosmernog testa.

### ZAKLJUČAK

Primerak treba da obuhvati 121 subjekat u svakoj grupi ili ukupno 242 subjekata. Sa ovakvim primerkom, postoji verovatnoća od 80% da će studija omogućiti dobijanje statistički značajne rezultate, kao i donošenje zaključaka oko pitanja dali je procenat prisutnog MetS različan kod bolesnika sa PsO u odnosu na kontrolnu grupu.

\* Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili A R., et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-7

\*\* Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15:250-4

## UPITNIK

Ime i prezime \_\_\_\_\_, br.med. dosijea \_\_\_/\_\_\_ Istraživački broj \_\_\_\_\_

## Pitanja od 1-15, za sve ispitanike

- 1 **Uzrast (god)** \_\_\_\_\_
- 2 **Pol:** 0-M, 1-Ž \_\_\_\_\_
- 3 **Telesna težina (kg)** \_\_\_\_\_
- 4 **BMI (težina/visina)** \_\_\_\_\_
- 5 **Obezitas (BMI>30kg/m<sup>2</sup>):** 0-ne; 1-da \_\_\_\_\_
- 6 **MetS :** 0-nema; 1-ima \_\_\_\_\_
- 7 **Povećan obim struka >102 cm(M) ili >88 cm(Ž):** 0-ne; 1-da \_\_\_\_\_
- 8 **Hipertrigliceridemija > 1.7 mmol /L:** 0-ne; 1-da \_\_\_\_\_
- 9 **HDL-Holesterol < 1.0 mmol /L<sup>-1</sup>(M) ili <1.3mmol/L(Ž) :** 0-ne; 1-da \_\_\_\_\_
- 10 **Krvni pritisak > 135/85 mmHg :** 0-ne; 1-da \_\_\_\_\_
- 11 **Povećana glikemija našte > 6.1 mmol L<sup>-1</sup> :** 0-ne; 1-da \_\_\_\_\_
- 12 **Pušenje:** 0-nepušač; 1- raniji pušač; 2-aktuelni pušač \_\_\_\_\_
- 13 **Uzimanje alkohola (u toku zadnje godine)**  
 0 - "ne pije": < 1 alkoholne jedinice/nedeljno  
 1 - "malo": 1-3 alkoholne jedinice/nedeljno  
 2 - "umereno": 4 alkoholne jedinice/nedeljno ili do 1/dnevno  
 3 - "mnogo": > 1 alkoholne jedinice dnevno
- 14 **Pridružne bolesti** \_\_\_\_\_  
 1-Hipertenzija  
 2-Dijabet  
 3-Aritmije  
 4-Kongestivna bolest srca  
 5-Ishemična bolest srca  
 6-Miokardni infarkt  
 7-Cerebrovaskularne bolesti  
 8-Neoplazije  
 9-Depresija i dr.psihijatrijska obolenja  
 10-M.Chron i dr infl. obolenja creva  
 11-Drugo
- 15 **Konkomitantna upotreba lekova:** \_\_\_\_\_  
 0- NSAIL  
 1- ACE-inhibitori  
 2- Beta-blokeri  
 3- Diuretici  
 4- Angiotenzin II antagonisti  
 5- Blokatori kalciumovih kanala  
 6- Litium  
 7- Drugo

## Pitanja od 15-24, za ispitanike sa psorijazom

16. **Porodična anamneza** 0. Ne 1.Da \_\_\_\_\_
- 17 **Uzrast tokom pojave PsO (god.)** \_\_\_\_\_
- 18 **Ukupno trajanje PsO (god)** \_\_\_\_\_
- 19 **Tip PsO:** 0 - Tip I (pojava PsO< 40 god.) ; 1-Tip II (pojava PsO > 40 god.) \_\_\_\_\_
- 20 **BSA** \_\_\_\_\_
- 21 **PASI indeks** \_\_\_\_\_
- 22 **Ekstenzitet :** 0-Lokalizovana (< 10% BSA) 1-Diseminovana (>10%BSA) \_\_\_\_\_
- 23 **PsA :** 0-nema ; 1-ima, 2-nije utvrđeno \_\_\_\_\_
- 24 **Vreme od pojave PsO do pojave PsA (god.)** \_\_\_\_\_

**Psoriasis Area Severity Index (PASI)**

*Psoriasis Area Severity Index (PASI)* je standardizovani instrument za objektivnu procenu intenziteta psorijaze. Skor se proračunava formulom, originalno opisana od Fridriksson-a i Pettersson-a, tako da veći PASI ukazuje na veći intenzitet PsO. PASI kombinira procenu intenziteta lezija (severity score) i zahvaćene površine (area score) u zajednički indeks rangiran od 0 (bez bolesti) do 72 (maksimalna bolest).

Svaka regija se procenjuje različito, zavisno od udela u površini tela (BSA-body surface area). Iako teoretski PASI može da iznosi 72, veoma je retko veći od 40.

Koraci u proračunavanju PASI :

a) Postupak počinje podelom površine tela na 4 regije: glava (head-H, 10% ukupne površine kože); ruke (arms-A, 20%); trup (trunk-T, 30%); noge (legs-L, 40%).

Svaka regija ocenjuje se na dva načina.

b) Procenat psorijatično promenjene kože te regije (area score). Utvrđeni procenat transformira se u skor od 0 (bez PsO), do 6 (cela regija zahvaćena PsO).

Proračunavanje skora psorijazom zahvaćene kože u jednoj regiji (Area scor)							
Površina regije zahvaćena PsO	0	< 10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Skor	0	1	2	3	4	5	6

c) Skor intenziteta (severity score). Za svaku regiju procenjuju se 3 parametara: eritem (E)\*, induracija (I) i deskvamacija (D), rangirani od 0 do 4, (maksimum 12). \*ne uzima se u obzir hiperpigmentacija

d) Zbir svih 3 parametara za svaku regiju, pomnožen sa koeficientom regije (0.1 za glavu, 0.2 za ruke, 0.3 za trup i 0.4 za noge) daje konačni PASI (maksimum 72).

$$PASI= 0.1 \cdot (E_H+I_H+D_H) \cdot A_H + 0.2 \cdot (E_A+I_A+D_A) \cdot A_A + 0.3(E_T+I_T+D_T) \cdot A_T + 0.4(E_L+I_L+D_L) \cdot A_L$$

E=eritem, I=induracija, D=deskvamacija.

H=head (glava), A=arms (ruke), T=trunk (trup), L=legs (noge)

Proračun je olakšan upotrebom softvera (PASI calculator, <http://www.gnu.org/licenses/>)

**Literatura:**

- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-244
- Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:563-9

## **Biografija**

Katerina Damevska je rođena u Strumici 30.10.1964, gde je završila osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet završila je u Skoplju 1993 godine, a specijalizaciju iz dermatovenerologije 2000 godine na Katedri za dermatovenerologiju u Skoplju. Godine 2009 odbranila je magistarski rad sa naslovom “Kliničko-histopatološka korelacija kutanog leukocitoklastičnog vaskulitisa” na Medicinskom fakultetu u Nišu, pod mentorstvom prof. dr M. Stanojevića.

Od 2000 godine zaposlena je na Klinici za dermatologiju, Medicinski fakultet u Skoplju. Od 2004 godina izabrana je za mlađeg asistenta, a od 2007 za redovnog asistenta na Katedri za dermatologiju. U periodu od 2009-2012 godine bila je nastavnik predmeta Dermatologije na Visokoj medicinskoj školi u Bitolju. Godine 2004 i 2005 obavila je edukacije iz dermatopatologije na Univerzitetskoj Aleksandrovskej bolnici u Sofiji, R.Bugarija, kod prof. dr Marije Balabanove.

Damevska Katerina pokazuje naučni i stručni interes za dermatopatologiju, psorijazu, kutani vaskulitis, alergologiju i kutani eritemski lupus. Član je Evropske akademije za dermatovenerologiju (EADV) od 2011 godine, Evropskog udruženja dermatopatologa (ESDP) od 2013 godine i Evropskog udruženja za kutani Lupus erythematosus (EUSCLE) od 2013 godine.

Učestvovala je na 18 naučnih regionalnih i evropskih naučnih konferencija. Autor i koautor je 16 naučnih publikacija.