

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Danijela S. Milčić**

**PREVALENCIJA METABOLIČKOG  
SINDROMA KOD OBOLELIH OD  
PSORIJAZE**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2016**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Danijela S. Milčić**

**PREVALENCE OF METABOLIC  
SYNDROME IN PATIENTS WITH  
PSORIASIS**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2016**

**MENTOR: Prof. dr Sonja Vesić**, dermatovenerolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

**KOMENTOR: Prof. dr Slavenka Janković**, epidemiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u penziji

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. **Prof. dr Miloš Nikolić**, dermatovenerolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Miloš Žarković**, internista-endokrinolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Zorana Gledović**, epidemiolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

*Na početku, želim da se od srca zahvalim:*

- *Mentoru, prof. dr Sonji Vesić na podršci i saradnji tokom izrade teze*
- *Komentoru, prof. dr Slavenki Janković, na izuzetnom entuzijazmu i nesebičnoj stručnoj pomoći, prilikom izbora i izrade teze*
- *Prof. dr Jeleni Marinković i assist. dr Anđi Ćirković, na dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka*
- *Prof. dr Liljani Medenici i stručnom kolegijumu, na mogućnosti da obavljam istraživanje na Klinici za dermatovenerologiju*
- *Mojim kolegama doktorima, medicinskim sestrama i laborantima na Klinici za dermatovenerologiju KCS, koji su mi pomagali prilikom izrade teze*
- *Poštovanim ispitanicima, koji su uzeli učešće u istraživanju*
- *Porodici i prijateljima, koji su me podržavali u trenucima gubitka optimizma*

*Posvećeno Grujici, Tamari i Voji*

# PREVALENCIJA METABOLIČKOG SINDROMA KOD OBOLELIH OD PSORIJAZE

## Rezime

**Uvod.** Najnovija epidemiološka istraživanja ukazuju na nezavisnu povezanost psorijaze i metaboličkog sindroma (MS). Cilj rada bio je da se utvrdi prevalencija MS i pojedinih njegovih komponenti kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata bez psorijaze, kao i da se odrede mogući prediktivni faktori za MS.

**Metod.** Istraživanje koje je sprovedeno po tipu hospitalne studije preseka obuhvatilo je 244 pacijenta ambulantno i hospitalno lečenih od psorijaze i 163 pacijenta sa drugim dermatološkim bolestima koji su činili kontrolnu grupu, na Klinici za dermatovenerologiju, Kliničkog centra Srbije, od oktobra 2011. do oktobra 2012. godine. MS je definisan prisustvom tri ili više revidiranih kriterijuma National Cholesterol Education Program's Adult Panel III (NCEP ATP III). Težina kliničke slike psorijaze merena je pomoću Psoriasis Area and Severity Index (PASI) i Body Surface Area (BSA).

**Rezultati.** Prevalencija MS bila je značajno veća kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (45,1% naspram 19,6%,  $p < 0,001$ ). Sve komponente MS, osim sniženih vrednosti HDL holesterola bile su značajno učestalije u grupi sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu: abdominalna gojaznost (46,7% naspram 26,4%), hipertrigliceridemija (38,1% naspram 24,5%), povišen krvni pritisak (67,2% naspram 25,8%), hiperglikemija ili dijabetes tip 2 (31,6% naspram 13,5%). Statistički značajna povezanost između MS i težine psorijaze nije utvrđena. Kasniji početak i duže trajanje psorijaze su prediktivni faktori za MS kod obolelih od psorijaze.

**Zaključak.** Značajno učestalija prevalencija MS kod obolelih od psorijaze, bez razlike u odnosu na težinu bolesti, naglašava potrebu za njihovim ranim lečenjem i praćenjem u cilju otkrivanja i kontrolisanja mogućih metaboličkih komorbiditeta.

**Ključne reči:** metabolički sindrom, psorijaza, prevalencija, kardiovaskularni rizik, gojaznost, insulinska rezistencija

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Dermatovenerologija

## PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PSORIASIS

### Abstract

**Introduction.** Emerging epidemiological evidence suggests independent association between psoriasis and metabolic syndrome (MetS). The aims of this study were to investigate the prevalence of MetS and its components in patients with psoriasis, to compare them with control subjects without psoriasis, and to assess which factors may predict MetS in psoriatic patients.

**Method.** We performed a hospital-based, cross-sectional study with 244 psoriatic patients and 163 control subjects with skin diseases other than psoriasis, at the Clinic of Dermatovenereology, Clinical Center of Serbia, from October 2011 to October 2012. MetS was defined by the presence of three or more criteria of the revised National Cholesterol Education Program's Adult Panel III (NCEP ATP III). Severity of psoriasis was measured by Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and Body Surface Area (BSA).

**Results.** The MetS was more prevalent in patients with psoriasis compared to controls (45.1% vs. 19.6%,  $P < 0.001$ ). All the components of MetS, except low level of HDL, were significantly higher in psoriatic group compared with controls: abdominal obesity (46.7% vs. 26.4%), raised triglyceride (38.1% vs. 24.5%), high blood pressure (67.2% vs. 25.8%), and raised glucose or type 2 DM (31.6% vs. 13.5%). We failed to find any statistically significant association between the MetS and clinical severity of psoriasis. Later onset and longer duration of psoriasis were predicting factors for MetS in our patients.

**Conclusion.** A higher prevalence of MetS in patients with psoriasis than in controls, regardless of disease severity, emphasizes the need for early treatment and follow-up of all psoriatic patients with respect to metabolic diseases.

**Key words:** Metabolic syndrome, Psoriasis, Prevalence, Cardiovascular risk, Obesity, Insulin resistance

**Naučna oblast:** Medicine

**Uža naučna oblast:** Dermatovenereology

## Sadržaj

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Psorijaza.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Etiopatogeneza psorijaze.....	2
1.1.2. Klinička slika.....	4
1.1.3. Merenje kliničke težine psorijaze.....	5
1.1.4. Komorbiditeti.....	7
1.1.5. Terapija psorijaze.....	8
1.1.5.1. Opšta terapija psorijaze.....	9
1.1.5.2. Fototerapija.....	11
1.1.5.3. Lokalna terapija psorijaze.....	12
1.1.6. Uticaj terapije psorijaze na komorbiditete.....	13
<b>1.2. Metabolički sindrom .....</b>	<b>14</b>
1.2.1. Učestalost metaboličkog sindroma.....	16
1.2.2. Komponente metaboličkog sindroma prema NCEP ATP III kriterijumima.....	16
1.2.2.1. Abdominalna gojaznost.....	16
1.2.2.2. Insulinska rezistencija i dijabetes.....	18
1.2.2.3. Arterijska hipertenzija.....	18
1.2.2.4. Snižen HDL holesterol.....	19
1.2.2.5. Hipetrigliceridemija.....	19
1.2.3. Inflamatorni markeri.....	19
<b>1.3. Povezanost metaboličkog sindroma sa psorijazom.....</b>	<b>20</b>
1.3.1. Povezanost hipertenzije i drugih kardiovaskularnih faktora rizika sa psorijazom.....	22
1.3.2. Povezanost gojaznosti sa psorijazom.....	25
1.3.3. Povezanost insulinske rezistencije sa psorijazom.....	30
1.3.4. Povezanost dijabetesa sa psorijazom.....	32
1.3.5. Povezanost sniženog nivoa HDL holesterola sa psorijazom.....	33

1.3.6. Povezanost hipertrigliceridemije i aterogene dislipidemije sa psorijazom.....	34
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>37</b>
<b>3. METOD ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja.....</b>	<b>38</b>
<b>3.2. Ispitanici.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3. Prikupljanje podataka – anketiranje.....</b>	<b>38</b>
<b>3.4. Određivanje težine psorijaze.....</b>	<b>40</b>
<b>3.5. Antropometrijska merenja, klinička i laboratorijska ispitivanja.....</b>	<b>41</b>
3.5.1. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma.....	42
<b>3.6. Statistička analiza.....</b>	<b>42</b>
<b>4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1. Deskripcija ispitivane populacije.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2. Indeksi insulinske rezistencije (IR) u ispitivanoj populaciji.....</b>	<b>48</b>
<b>4.3. Prisustvo metaboličkog sindroma i njegovih komponenti u ispitivanim grupama.....</b>	<b>50</b>
<b>4.4. Prisustvo stresa kod obolelih od psorijaze.....</b>	<b>57</b>
<b>4.5. Karakteristike obolelih od psorijaze u zavisnosti od težine bolesti.....</b>	<b>59</b>
4.5.1. Karakteristike obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1).....	59
4.5.2. Karakteristike obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2).....	62
4.5.3. Karakteristike obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3).....	64
<b>4.6. Učestalost metaboličkog sindroma i njegovih komponenti u PASI grupama.....</b>	<b>67</b>
4.6.1. Metabolički sindrom kod obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1).....	67
4.6.2. Metabolički sindrom kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2).....	70
4.6.3. Metabolički sindrom kod obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3).....	73
<b>4.7. Prisustvo insulinske rezistencije kod obolelih od psorijaze.....</b>	<b>78</b>



<b>4.8. Korelacije komponenti metaboličkog sindroma sa pojedinim karakteristikama obolelih od psorijaze.....</b>	<b>80</b>
<b>4.9. Karakteristike obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma.....</b>	<b>87</b>
<b>4.10. Primenjena terapija kod obolelih od psorijaze.....</b>	<b>91</b>
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>93</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>112</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>113</b>

# **1. Uvod**

---

## 1.1. Psorijaza

Psorijaza je hronična, inflamatorna bolest koja zahvata kožu, a kod oko 20% obolelih može zahvatiti i zglobove (Mrowietz i sar., 2009). Uzrok je fizičkog i psihološkog morbiditeta i značajan ekonomski udarac za pacijenta, kao i za zdravstveni sistem, usled dugogodišnjeg korišćenja medikamenata i čestih poseta lekaru. U brojnim radovima pokazan je negativan uticaj psorijaze na kvalitet života obolelih (De Arruda i De Moraes, 2001; Sampogna i sar., 2006; Kimball i sar., 2008; Milčić i sar., 2010). Tradicionalno smatrana kao inflamatorna kožna bolest, u novijim istraživanjima sve se više ističe njena nasledna i imunološka priroda, usled čega se psorijaza smatra sistemskim inflamatornim stanjem, analogno drugim imunološkim bolestima, kao reumatoidni artritis ili sistemski eritemski lupus (engl. *Systemic Lupus Erythematosus* – SLE) (Kimball i sar., 2008).

Od psorijaze boluje 1–3% svetske populacije, odnosno više od 125 miliona ljudi širom sveta (Gisondi i sar., 2007; Alsufyani i sar., 2010; Madanagobalane i Anandan, 2012; Ganzetti i sar., 2012; Armstrong i sar., 2013a; Gupta i sar., 2014). Prevalencija psorijaze varira među različitim nacijama i geografskim područjima. Najviša je u Severnoj Evropi, a najniža u Istočnoj Aziji. Pojedine populacije imaju neobično visoku prevalenciju psorijaze, kao npr. u Kazahstanu, Rusiji (11,8%), ili veoma nisku, npr. kod Indijanaca i Australijskih Abordžinija (0%) (Gupta i sar., 2014).

Težina psorijaze u populaciji varira i najveći broj pacijenata ima blagu bolest, definisanu površinom zahvaćene kože (engl. *Body Surface Area* – BSA) manjom od 2%, odnosno kod većine pacijenata psorijazne lezije zahvataju manje od 2% površine kože (Kurd i Gelfand, 2009).

Epidemiološki podaci sugerišu da je psorijaza povezana sa povećanom frekvencijom kardiovaskularnih faktora rizika i neželjenih posledica, kao npr. infarktom miokarda (Gelfand i sar., 2006a), cerebrovaskularnim insultima (Gelfand i sar., 2009) i iznenednom smrti (Metha i sar., 2010a). Štaviše, utvrđen je povećan mortalitet od kardiovaskularnih bolesti (KVB) kod pacijenata sa ozbiljnom psorijazom, tako da se psorijaza smatra nezavisnim faktorom rizika za infarkt miokarda, naročito kod mladih pacijenata (Mallbris i sar., 2004; Sommer i sar., 2006; Nisa i Qazi, 2010; Prodanovich i sar., 2009). Pacijenti sa najtežim oblicima psorijaze, takođe, umiru u proseku 5 godina mlađi od pacijenata bez psorijaze, a najčešći uzroci smrti

su kardiovaskularne prirode (Pearce i sar., 2005; Mallbris i sar., 2006b; Abuabara i sar., 2010; Zindanci i sar., 2012). Tokom poslednje decenije, mnoge studije širom sveta pokazuju da kod osoba sa psorijazom postoje i drugi brojni komorbiditeti: dijabetes, lipidne abnormalnosti, centralna gojaznost, virusne infekcije, inflamatorne bolesti creva, reumatoidni artritis (Neiman i sar., 2006; Love i sar., 2011; Malhorta i sar., 2011; Gupta i sar., 2014).

### **1.1.1. Etiopatogeneza psorijaze**

Za patomehanizam nastanka psorijaze odgovorni su genetski, kao i faktori okoline (Takahashi i sar., 2012; Naldi i Mercuri, 2010).

Kod oko 40% pacijenata psorijaza se javlja porodično sa nekim HLA (engl. *Human Leukocyte Antigen*) odlikama. Značaj genetskih faktora je pokazan kod osoba kod kojih postoji tip 1 psorijaze, kada bolest počinje u drugoj ili trećoj dekadi života (ili pre 21. godine) i česta je udruženost sa postojanjem HLA CW6 i DR7 (Mrowietz i Reich, 2009), dok su Henseler i sar. kod pacijenata kod kojih je bolest počela pre 40-te godine života utvrdili povezanost sa CW6, B13 i B57 (Henseler i Christophers., 1985).

Studije su utvrdile 9 prijemčivih genskih lokusa za psorijazu – PSORS. Najvažniji je PSORS 1 na hromozomu 6p21 (Reich i sar., 2007; Liu i sar., 2008; Naldi i Mercuri, 2010). Kod tzv. tipa 2 psorijaze, koja se javlja posle 21. godine, a pik pojavljivanja je u petoj i šestoj deceniji života, prema nekim radovima nema porodične povezanosti niti povezanosti sa bilo kojim HLA obeležjem (Mrowietz i sar., 2009; Rosa i sar., 2012), dok je u drugim opisana povezanost sa HLA CW2 i B27 (Henseler i Christophers, 1985; Christophers i Henseler, 1989). Procenjuje se da je rizik da dete razvije psorijazu oko 40%, ukoliko oba roditelja imaju psorijazu, 15% ako je ima jedan roditelj, a 6% ukoliko psorijazu imaju brat ili sestra (Naldi i Mercuri, 2010).

Brojni spoljašnji faktori mogu biti okidači za nastanak ili pogoršanje psorijaze, kao infekcija, trauma, konzumiranje alkohola, pušenje, emotivni stres, ishrana bogata zasićenim trans masnim kiselinama, sedentarni način života, neki lekovi (beta blokatori, antimalarici, litijum, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, inhibitori ACE), hladno vreme ili izbegavanje sunčanja (Orosz i sar., 2007; Rosa i sar., 2012; Ahdout i sar., 2012). Neke studije su utvrdile da bi psorijaza mogla biti povezana sa pušenjem i gojaznošću merenom povećanim indeksom telesne mase (engl. *Body Mass Index* – BMI), još pre njenog početka (Naldi i Mercuri, 2010).

Nova saznanja o molekularnoj patogenezi psorijaze centralnu ulogu pripisuju interakciji između stečenog i urođenog imuniteta. Patogeneza psorijaze se bazira na neadekvatnoj aktivaciji ćelijskog imunskog odgovora usmerenog prema sopstvenim antigenima (Federman i sar., 2009). Dokazi na animalnim modelima i lečenje sa T ćelijskim inhibitorima, sugerišu da T limfociti igraju ključnu ulogu u patogenezi psorijaze.

Na početku bolesti, kao i tokom kasnijih pogoršanja, aktiviraju se specijalne antigen prezentujuće dendritske ćelije u epidermu i dermu. Ove ćelije prezentuju antigene naivnim T limfocitima u regionalnim limfnim čvorovima, koji odgovaraju aktiviranjem proliferacije i maturacije efektornih T ćelija, a one dalje cirkulišu krvotokom, do mesta prepoznavanja antigena. Kasnije, T ćelije migriraju kroz epiderm i kada su aktivirane, oslobađaju različite molekule uključujući i proinflamatorne citokine, kao TNF-alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ), IL-23 (engl. *Interleukin*), GM-CSF (engl. *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*) i druge, koji zauzvrat promovišu razvoj nekih subklasa T ćelija (Th1, Th17). Aktiviranje intracelularne transdukcije igra esencijalnu ulogu u inflamatornoj imunskoj reakciji (Mrowietz i Reich, 2009). Disregulacija T ćelijske interakcije i prekomerna ekspresija proinflamatornih citokina dovodi do hiperproliferacije keratinocita i aktivacije neutrofila u epidermu. Smatra se da ova hronična T ćelijska aktivacija dovodi do perzistentne ciklične inflamacije i formiranja psorijatičnog plaka (Nickoloff i Nestle, 2004).

Većina T ćelija uključenih u psorijazu pripada Th1 potklasi limfocita, koje imaju sposobnost da produkuju inflamatorne citokine, kao što su IFN-gama (engl. *Interferon  $\gamma$* ) i TNF-alfa (Zindanci i sar., 2012). Kada se aktiviraju, Th1 limfociti smatraju se efektorskim ćelijama, uključenim u ćelijsku imunološku reakciju i odložen tip hipersenzitivnosti, suprotno Th2 limfocitima koji produkuju visok nivo IL-4 i imaju pretežno regulatornu ulogu.

Poslednjih godina se pominju IL-17 produkujuće helper ćelije (Th17 limfociti) i IL-23 kao značajni u patofiziologiji psorijaze. Povećana produkcija IL-23 od strane dendritičnih ćelija i keratinocita stimuliše Th17 limfocite da sintetišu IL-17 i IL-22, a IL-22 se smatra ključnim medijatorom hiperproliferacije keratinocita kod psorijaze (Fitch i sar., 2007; Lowes i sar., 2007; Teunissen i sar., 2007). Ova imunološka teorija o etiopatogenetskom mehanizmu psorijaze, potkrepljena je histološkim i imunohistohemijskim pregledom psorijatične lezije, koji otkriva infiltraciju T ćelijama u dermu i epidermu.

### 1.1.2. Klinička slika

Tipična kožna promena (primarna lezija) kod psorijaze je jasno ograničen eritemoskvamozni plak. On je crven i infiltrovan, što klinički korelira sa inflamacijom, a tipična neadherentna skvama je znak hiperkeratoze parakeratotskog tipa. Svrab je prisutan kod oko dve trećine obolelih (Mrowietz i Reich, 2009).

Najčešća klinička varijanta, koja se javlja kod oko 80% pacijenata, je psoriasis vulgaris ili hronična stacionarna (plak tip) psorijaza. Predilekciona mesta su skalp (30% inicijalno i u 75% slučajeva tokom bolesti), laktovi, kolena, sakralna regija sa zahvatanjem analnih nabora (mesto koje se često previdi kada je psorijaza blaga) (Gisoni i sar., 2010). Kod dece, promene se često nalaze na licu i genito-analnoj regiji. Stacionarna, plak psorijaza, koja je obično hronična bolest, razlikuje se od akutne eruptivne psorijaze, kod koje postoje brojne diseminovane eritematozne papule veličine kapi. Ova klinička slika nazvana je psoriasis guttata (ukoliko su promene u vidu tačkica naziva se psoriasis punctata, a kada postoje manji plakovi, veličine metalnog novčića – psoriasis nummularis), često je početna manifestacija psorijaze pokrenuta streptokoknom infekcijom, iako se ne razvijaju svi slučajevi u hroničnu plak psorijazu. Inflatorne promene sa skvamom se javljaju i u pregibima (aksilarno, ingvinalno, submamarno) u sklopu hronične plak psorijaze ili kao izolovana manifestacija psorijaze, poznata kao intertriginozna (inverzna) psorijaza. Kada je promenama zahvaćeno više od 90% površine kože, govorimo o psorijatičnoj eritrodermiji, koja spada u jednu od najtežih kliničkih varijanti bolesti (Mrowietz i Reich, 2009).

Razvoj pustula uz sve prethodne znake je klinički znak za pustuloznu psorijazu. Postoji dalje razlikovanje između palmoplantarne pustuloze (PPP), koja pogađa samo dlanove i tabane i drugih tipova sa generalizovanim pustuloznim formacijama. PPP se smatra odvojenim entitetom zbog određenih genetskih razlika. Još jedan poseban tip lokalizovane pustulozne psorijaze naziva se Acrodermatitis continua Hallopeau, kod koga su distalne falange prstiju šaka i/ili stopala prekrivene inflamatornim pustulama, često povezanim sa ozbiljnim oštećenjima nokatnih ploča. Najozbiljniji tip pustulozne psorijaze, primarna generalizovana pustulozna psorijaza, je akutna psorijaza sa generalizovanim eritemom i pustulama, praćenim povišenom temperaturom i teškim opštim stanjem, koja se može završiti i letalno (Mrowietz i Reich, 2009).

Kod oko 30% pacijenata dolazi do tipičnih promena na noktima usled oštećenja nokatnog matriksa ili nokatnog krevca, poznatih kao nokatna psorijaza. Ove promene

uključuju leukonihiju, punktiformne impresije (nokat ima izgled naprstka), distrofiju noktane ploče u vidu distalne oniholize i braonkaste diskoloracije poznate kao „fenomen uljane kapi“, subungvalnu hiperkeratozu.

Kod oko 20–30% pacijenata se javlja inflamatorna bolest zglobova, psorijazni artritis (PsA), najčešće nakon više godina od pojave kožnih manifestacija, koji mnogi smatraju komorbiditetom psorijaze (Kimball i sar., 2008; Gisondi i sar., 2010). Prirodu oboljenja zglobova definisali su jasno Moll i Wright 1973. godine, kao seronegativan artritis povezan sa psorijazom (Sommer i sar., 2006). Zahvata male zglobove prstiju šaka i stopala, tipično distalne interfalangealne zglobove (poliartritis, DIP artritis), ali nekada i veće zglobove (oligoartritis). Kod oko 40% pacijenata sa PsA postoji zahvaćenost kičme, u vidu spondiloartritisa i sakroilitisa. Asimetrično zahvatanje zglobova je tipično, odnosno artritis svih zglobova na jednom prstu sa poštedom ili zahvatanjem još jednog zgloba na susednim prstima.

Drugo tipično ispoljavanje PsA je sa zahvatanjem tetiva, ligamenata, ili zglobnih ovojnica – entezitis. Najčešća lokalizacija je Ahilova tetiva. Inflamatorna zahvaćenost tetiva i tetivnih ovojnica može dovesti do upale i oticanja zahvaćenog prsta, što se naziva daktilitis. Tokom bolesti, kod oko 40% obolelih može biti zahvaćeno 5 i više zglobova, dok 20% obolelih pati od progresivnih koštanih promena sličnih onim kod reumatoidnog artritisa (RA), a oko 5% ima agresivnu destruktivnu varijantu artritisa, sa brзом destrukcijom zglobova – multilantni artritis. (Sommer i sar., 2006; Gisondi i sar., 2007; Mrowietz i Reich, 2009). Studije su pokazale da osobe sa psorijazom lokalizovanom na poglavini, interglutealnoj regiji i noktima imaju veći rizik za razvoj PsA (Wilson i sar., 2009).

### **1.1.3. Merenje kliničke težine psorijaze**

Prema težini kliničke slike psorijaza se može klasifikovati kao blaga, srednje teška i teška. Precizni kriterijumi za definisanje ovih kliničkih formi i dalje su predmet debate i nisu sasvim usaglašeni (Paul i sar., 2010).

Težina kutanih manifestacija može se meriti različitim validiranim instrumentima, od kojih su najčešće u upotrebi Indeks raširenosti i težine kožnih promena (engl. *Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) i Površina kože zahvaćena promenama (engl. *Body Surface Area* – BSA), nešto ređe Globalna procena lekara (engl. *Physician Global Assessment* – PGA).

Indeks raširenosti i težine kožnih promena (PASI) predstavlja specifični instrument za procenu težine psorijaze. Izračunava se pomoću adekvatnih formula, na osnovu procene četiri kriterijuma: površine kože zahvaćene promenama, intenziteta eritema, infiltracije i deskvamacije. Maksimalni skor iznosi 72 i označava najtežu kliničku manifestaciju bolesti. U blaže forme psorijaze spadaju one kliničke varijante kod kojih je PASI manji od 10, a u srednje teške i teške kliničke forme svrstavaju se one kod kojih je PASI veći od 10, premda su vrednosti preko 40 dosta retke (Robinson i sar., 2012; Armstrong i sar., 2013c; Woong Youn i sar., 2015).

BSA je jednostavan instrument kojim se procenjuje površina kože zahvaćena psorijazom, a vrednosti veće od 10% ukazuju na težu bolest, dok PGA predstavlja opštu procenu težine psorijaze od strane ordinirajućeg lekara i zbog svoje nepreciznosti ređe je u upotrebi (Feldman i Krueger, 2005; Woong Youn i sar., 2015).

Za klasifikaciju težine psorijaze važna je i procena njenog uticaja na kvalitet života obolelih, koja se može vršiti uz pomoć raznih upitnika, a jedan od široko primenjivanih je Dermatološki indeks kvaliteta života (engl. *Dermatology Life Quality Index – DLQI*), koji se sastoji od 10 tema koje se odnose na: simptome vezane za bolest, osećaj stida, uticaj na svakodnevne aktivnosti, učenje, posao, probleme u socijalnim odnosima, efekte lečenja. Odgovori su skorirani od 0 do 3, maksimalni skor je 30, a vrednosti iznad 10 govore o ozbiljnom smanjenju kvaliteta života. Ako su PASI i BSA veći od 10 i DLQI veći od 10, smatra se da pacijenti imaju srednju do tešku psorijazu, koja generalno zahteva sistemsko lečenje (Mrowietz i sar., 2011).

Osim DLQI, u upotrebi su često i instrumenti specifični za merenje kvaliteta života kod psorijaze, kao Indeks kvaliteta života kod psorijaze (engl. *Psoriasis Disability Index – PDI*) i Upitnik za ispitivanje stresa kod psorijaze (engl. *Psoriasis Life Stress Inventory – PLSI*) (Rakesh i sar., 2008).

Uporedo sa procenom težine, potrebno je i praćenje aktivnosti bolesti. Visoka aktivnost podrazumeva pojavu novih lezija u kratkim vremenskim intervalima, uz širenje postojećih, kao i česte recidive nakon tretmana.



#### 1.1.4. Komorbiditeti

Za psorijazu, naročito za hroničnu plak psorijazu, se vezuju brojni komorbiditeti kao kardiovaskularne bolesti (KVB), metabolički sindrom (MS), depresija, anksioznost, imunoposredovane inflamatorne bolesti, zloupotreba alkohola, pušenje, maligniteti, infekcije (Neimann i sar., 2006; Gelfand i sar., 2006b; Mallbris i sar., 2006b), koje povećavaju morbiditet, u nekim slučajevima i smrtnost, a mogu dovesti do očekivano kraćeg života (Mrovietz i sar., 2006; Kimball i sar., 2008; Abuabara i sar., 2010).

Ova povezanost je potvrđena i kod dece sa psorijazom. Studija je rađena na 1,3 miliona osoba iz Nemačke, utvrđeno je da su komorbiditeti kod osoba sa psorijazom mlađih od 20 godina, bili dvostruko učestaliji u odnosu na osobe koje nemaju psorijazu (Augustin i sar., 2010).

Učestalo javljanje KVB, kao infarkta miokarda ili moždanog udara, sugerišu da su oni posledica hroničnog inflamatornog procesa (Kimball i sar., 2008). Rizik od KVB kod pacijenata sa psorijazom je povišen i usled prisustva MS, koji je dva puta češći kod pacijenata sa psorijazom od 40–60 godina starosti, mada je i kod pacijenata starosne dobi 30 godina, utvrđen trostruko veći rizik za infarkt miokarda (Gelfand i sar., 2006a).

Glavni faktori koji mogu doprineti nepoželjnom kardiovaskularnom (KV) rizičnom profilu uključuju pušenje, gojaznost, fizičku neaktivnost, hiperhomocistinemiju i psihološki stres, a utvrđena je značajno veća učestalost ovih faktora rizika kod pacijenata sa psorijazom. Utvrđeno je, takođe, da primena tradicionalne systemske terapije može pogoršati KV rizik, npr. retinoidi mogu pogoršati lipidni status (Naldi i Griffiths, 2005), dok na drugoj strani, primena metotreksata, kao antiinflamatornog leka, može smanjiti inflamaciju, a samim tim i potencijalne faktore rizika za aterosklerozu (Prodanovich i sar., 2005; Kimball i sar., 2008).

Systemska inflamacija kod psorijaze i povećana prevalencija nezdravih životnih navika je nezavisno povezana, ne samo sa KV rizičnim profilom, već i sa gojaznošću, insulinskom rezistencijom (IR) i povećanom učestalošću dijabetesa tip 2 (lat. *Diabetes mellitus type 2* – DM tip 2) (Neimann i sar., 2006; Gelfand i sar., 2006a); Shapiro i sar., 2007; Wakke i sar., 2007; Cohen i sar., 2008a; Ganzetti i sar., 2012). Inflamatorni markeri, kao CRP (engl. *C-reactive protein*), mogu predvideti razvitak DM tip 2 (Dehghan i sar., 2007) i hipertenzije (HTA) (Corrado i sar., 2006).

U brojnim radovima utvrđeno je značajno veća učestalost pušenja i konzumiranja alkohola kod obolelih od psorijaze, što može značajno doprineti pogoršanju psorijaze, a pušenje spada i u KV faktor rizika (Kimball i sar., 2008).

Depresija je utvrđena kod oko 24% obolelih od psorijaze i takođe može podsticati razvoj KVB (Wulsin, 2004).

Povećana učestalost maligniteta kod obolelih od psorijaze najčešće se vezuje za limfome, a novija istraživanja ukazuju da je ova povezanost statistički značajna (Gelfand i sar., 2006b; Soderberg i sar., 2006; Naldi, 2010). Limfomi se češće javljaju kod pacijenata sa psorijazom lečenih ciklosporinom i metotreksatom, u novije vreme i biološkim lekovima (Kimball i sar., 2008). Skvamocelularni karcinom kože češće se javlja kod obolelih od psorijaze, ali se njegova povećana učestalost vezuje za primenu fototerapije, koja podrazumeva korišćenje fotosenzibilisućih psoralena u kombinaciji sa UVA spektrom sunčevog zračenja, talasnih dužina 320–400 nanometara (engl. *Psoralen + Ultra Violet A – PUVA*), i primenu ciklosporina (Stern i Lunder, 1998).

Neki maligniteti, kao karcinom orofarinksa, pluća, jetre, pankreasa, češći su kod obolelih od psorijaze, ali radovi ukazuju da je u ovim slučajevima pušenje, koje je u ovoj populaciji značajno više zastupljeno, moguć faktor rizika. U literaturi ima radova koji ukazuju na češću pojavu karcinoma kolona i rektuma, koji se povezuju i sa gojaznošću, zatim karcinoma bubrega, endometrijuma i dojke (Olsen i sar., 1992).

Povećan rizik za infekcije kod pacijenata sa psorijazom je diskutabilan. U nekim radovima pokazano je postoji povišen rizik za postoperativne infekcije u oblasti ortopedije, ipak, podaci su dosta konotroverzni i limitirani (Menon i Wroblewski, 1983). Kod obolelih od eritrodermijske forme psorijaze postoji povećan rizik za stafilokoknu septikemiju, zbog poremećene kožne barijere, a povećana je mogućnost pojave pneumonije i virusnih infekcija (Kimball i sar., 2008).

### **1.1.5. Terapija psorijaze**

Terapijski pristup je individualan i zavisi od težine kliničke slike i toka bolesti. Cilj lečenja je smanjenje PASI skora za najmanje 75% i redukcija DLQI na 0 ili 1 u dugoročnom kao i kratkoročnom vremenskom intervalu. U slučajevima kada su postignuti minimalni

rezultati i poboljšanje PASI za 50%, ili DLQI nije snižen ispod 5, potrebno je menjati terapiju (Nast i sar., 2012).

Za terapiju psorijaze na raspolaganju je široka paleta lokalnih i sistemskih lekova, a njihov izbor vrši se na osnovu kliničke slike, životne dobi pacijenta, postojanja komorbiditeta ili kontraindikacija, finansijskih mogućnosti, kao i kooperativnosti pacijenta.

S obzirom na to da je psorijaza hronična, rekurentna i neizlečiva bolest neophodno je dugoročnije planiranje lečenja koje će dovesti do dužih remisija bolesti, a uvođenjem kombinovane terapije, sinergistički efekat može omogućiti korišćenje nižih doza lekova i umanjiti toksične efekte.

Terapija psorijaze može se podeliti na opštu terapiju, fototerapiju i lokalnu terapiju.

#### **1.1.5.1. Opšta terapija psorijaze**

U opštoj terapiji mogu se primeniti: metotreksat, oralni retinoidi, ciklosporin, estri fumarne kiseline, rifampicin, antibiotici, sistemski kortikosteroidi, u novije vreme biološki agensi (Lebwohl i Ali, 2001).

Metotreksat je antagonist folne kiseline i primenjuje se u lečenju psorijaze od 1958. godine. Njegovo dejstvo zasniva se na vezivanju za reduktazu folne kiseline, čime sprečava sintezu tetrahidrofolne kiseline, koja ima ulogu u sintezi DNK. Inhibicijom sinteze DNK metotreksat usporava deobu keratinocita, a pored toga pokazuje i antiinflamatorne efekte i smanjuje hemotaksu neutrofila. Najčešći neželjeni efekti su leukopenija, trombocitopenija, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost. Noviji radovi ukazuju da je metotreksat bezbedan i efikasan lek u terapiji psorijaze, a da hepatotoksičnost usled koje može doći do fibroze jetre, u značajnoj meri zavisi i od drugih faktora, kao što su upotreba alkoholnih pića, DM tip 2 i gojaznost (Warren i Griffiths, 2008).

Oralni retinoidi predstavljaju familiju prirodnih i sintetskih analoga vitamina A. Najčešće se za lečenje psorijaze primenjuju etretinat i acitretin. Retinoidi regulišu rast i terminalnu diferencijaciju keratinocita i tako dovode do normalizacije njihove hiperproliferacije. Takođe pokazuju antiinflamatorne efekte, kao što je inhibicija funkcije neutrofila. Neželjeni efekti leka su dozno zavisni. Najčešće se javljaju simptomi suvoće kože

i sluzokoža, gastrointestinalni simptomi, povišenje vrednosti serumskih lipida i jetrinih enzima, a najozbiljniji neželjeni efekat je teratogenost (Warren i Griffiths, 2008).

Ciklosporin je ciklični polipeptid izolovan iz micelijuma gljivice *Tolypocladium inflatum*. On je imunosupresivni agens široko korišćen prilikom transplantacije organa. Uloga ciklosporina u lečenju psorijaze pripisuje se njegovom efektu da inhibira dejstvo Langerhansovih ćelija, degranulaciju mastocita i produkciju citokina. Pokazuje neželjene efekte u smislu povišenja krvnog pritiska i nefrotoksičan je (Warren i Griffiths, 2008).

Estri fumarne kiseline korišćeni su uglavnom u Nemačkoj za tretman težih formi psorijaze. Oni pokazuju imunosupresivne kao i antiproliferativne efekte. Ovi lekovi mogu, takođe, inhibirati TNF-alfa indukovanu ekspresiju ICAM1 (engl. *Intercellular Adhesion Molecule-1*), a utiču i na oslobađanje Th2 citokina: IL-4 i IL-5. Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalne smetnje, leuko i limfopenija, nefrotoksičnost, pa je potrebno praćenje enzima jetre i elektrolita.

Sistemske kortikosteroidi mogu dovesti do privremenog poboljšanja, ali su ozbiljni relapsi bolesti prateći efekat isključenja terapije. Stoga je njihova primena ograničena na izuzetno refraktarne slučajeve i pustuloznu psorijazu u trudnoći .

Antibiotici nisu antipsorijazni lekovi, ali se primenjuju na početku terapije kod pacijenata sa akutnim eruptivnim oblicima, kod kojih je brisom ili antistreptolizinskim – ASTO titrom, potvrđena streptokokna infekcija. Najčešće se primenjuju penicilinski preparati ili eritromicin. Rifampicin je pokazao povoljan efekat u lečenju psorijaze. Smatra se da je za njegovu efikasnost odgovoran imunosupresivni efekat na T ćelijski odgovor, kojim ovaj lek može modulirati promene naročito kod gutatne forme psorijaze (Tsankov i sar., 2006).

Biološki agensi su humani ili animalni proteinski molekuli. Budući da u patogenezi psorijaze ključnu ulogu igra hronična T ćelijska stimulacija, ovi lekovi dizajnirani su tako da izmene imunski odgovor ili da blokiraju specifične segmente ovog odgovora. Njihova primena je doživotna, neželjeni efekti su uglavnom povezani sa imunosupresivnim efektima, a isključivanje leka može dovesti do značajnog pogoršanja bolesti (Mahil i sar., 2016).

Biološki agensi svrstavaju se u dve grupe:

1) Blokatori T ćelijske aktivnosti: efalizumab (monoklonsko anti CD11a antitelo, čija je primena obustavljena 2009. godine), alefacept (fuzioni humani protein koji vezivanjem za

CD2 receptore na memorijskim T limfocitima blokira njihovu aktivaciju), daklizumab (monoklonsko anti CD25 antitelo koje blokira dejstvo IL-2 vezujući se za njegov receptor na T limfocitima i blokira T ćelijsku aktivaciju), sipilizumab (medi 507), baziliksimumab i dr. (Mahil i sar., 2016).

2) Blokatori aktivnosti TNF-alfa: etanercept (blokira delovanje TNF-alfa, vezivanjem za njegov receptor), adalimumab i infliksimumab (monoklonsko antitelo prema TNF-alfa). Zbog širokog spektra imunosupresivnog dejstva TNF-alfa blokatori indikovani su i za lečenje psorijaznog artritisa, Chron-ove bolesti, reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa. Na žalost, njihovu širu primenu, osim visoke ekonomske cene, ograničavaju i neželjeni efekti kao što su: povećanje telesne težine, povećana učestalost demijelinizirajućih bolesti, povećan rizik od razvoja tuberkuloze, hepatitisa, maligniteta, kao i kožnih promena u vidu lupus-like sindroma, ekcema, vaskulitisa (Kircik i Del Rosso, 2009).

3) Antitela IL 12/23 (Ustekinumab, ABT-874) su noviji biološki agensi. Zapravo, IL-23 preko Th-17 limfocita i IL-17 pojačava produkciju IL-12 od strane keratinocita, koji se vezuje za p40 subjedinicu, što dovodi do povećane produkcije IFN-gama i posledične hiperproliferacije keratinocita. ABT-874 blokira p40 subjedinicu i to je razlog smanjenja hiperproliferacije keratinocita i povoljnog terapijskog efekta (Mahil i sar., 2016).

### **1.1.5.2. Fototerapija**

Fototerapija psorijaze se može podeliti na fotohemoterapiju (PUVA), UVB fototerapiju, selektivnu UVB fototerapiju, balneoterapiju.

PUVA terapija (P+UVA) podrazumeva upotrebu sistemskih psoralena zajedno sa UVA zracima talasne dužine 320–400 nm, u upotrebi je od 1974. godine. Mogući neželjeni efekti nakon dugotrajne primene su: pojava pigmentacija (PUVA lentigo), ubrzano starenje kože, a povećava se i rizik za pojavu nemelanomskih karcinoma kože, dok povezanost sa pojavom malignog melanoma još nije sa sigurnošću potvrđena (Kimball i sar., 2008). U težim oblicima psorijaze, PUVA terapija se može kombinovati sa retinoidima, kada govorimo o Re-PUVA terapiji.

UVB fototerapija primenjuje se od 1978. godine i podrazumeva primenu zraka talasne dužine 290–320 nm. Selektivna UVB fototerapija (engl. *narrowband* UVB, NB-UVB ili

SUP) podrazumeva emisiju zraka talasne dužine 310–315 nm sa pikom na 312 nm, usmerenu samo na psorijatične plakove. UVA kao i UVB fototerapija, mogu se koristiti u kombinaciji sa lokalnom primenom katranskih preparata (Goeckerman-ov metod) ili u kombinaciji sa cignolinom (Ingram-ov metod).

Efikasnost UVB zraka u lečenju psorijaze se pripisuje njihovoj ulozi u smanjenju adhezije leukocita za krvne sudove, depleciji Langerhansovih ćelija i intraepidermalnih T ćelija kao i indukciji produkcije antiinflamatornog medijatora IL-10.

Balneoterapija podrazumeva kombinaciju kupanja u slanoj vodi i izloženost suncu, što je pokazalo povoljne terapijske efekte.

### **1.1.5.3. Lokalna terapija psorijaze**

U lokalnoj terapiji psorijaze najčešće se primenjuju: kortikosteroidne masti, kalcipotriol, topikalni retinoidi, antralin, katranski preparati, pimekrolimus i takrolimus, keratolitici, emolijentna sredstva. Topikalni kortikosteroidi predstavljaju okosnicu lokalne terapije psorijaze, njihovo dejstvo je antiproliferativno i antiinflamatorno, a zasniva se na inhibiciji sinteze DNK i poliamina koji utiču na ćelijsku proliferaciju, kao i na inhibiciji sinteze arahidonske kiseline i smanjenju produkcije leukotrijena, koji su medijatori inflamacije u psorijaznoj leziji.

Kalcipotriol je sintetski oblik vitamina D čiji se mehanizam dejstva zasniva na inhibiciji proliferacije keratinocita i indukciji terminalne diferencijacije, a antiinflamatorni efekti uključuju inhibiciju nuklearnog faktora NF- $\kappa$ B (engl. *Nuclear factor kappa B*), limfocitnog proteina koji redukuje transkripciju IL-2. Kalcitriol i kalcipotriol mogu inhibirati produkciju IL-6 i redukovati antigen prezentujuću funkciju Langerhansovih ćelija (Bos i Spuls, 2008).

Topikalni retinoidi su sintetski oblici vitamina A, koji utiču na povećanu produkciju tazaroten indukovanog gena 1 (TIG1) u koži, čiji je rezultat antiproliferativni efekat.

Antralin (1,8 dihidroksiantron, cignolin, ditranol), se koristi od 1916. godine, ispoljava antiproliferativni efekat na humane keratinocite, kao i jak antiinflamatorni efekat, tako što inhibira produkciju i oksidaciju leukotrijena B<sub>4</sub> od strane neutrofila. Katranski

preparati kod pacijenata sa psorijazom redukuju inflamaciju i ćelijsku proliferaciju, umanjuju svrab, a mehanizam dejstva je nepoznat.

Pimekrolimus i takrolimus, imunosupresivni agensi novije generacije, predstavljaju inhibitore kalcineurina. Keratolitici (preparati sa salicilnom kiselinom, ureom, mlečnom kiselinom) imaju svoje mesto u lokalnoj terapiji psorijaze, jer uklanjanjem skvama potpomažu dejstvo drugih aktivnih topikalnih preparata. Emolijentne masti koriste se kao pomoćna sredstva, radi sprečavanja pojave suvoće kože i odmora od aktivnog tretmana (Bos i Spuls, 2008).

### **1.1.6. Uticaj terapije psorijaze na komorbiditete**

Uzimajući u obzir saznanja o brojnim komorbiditetima kod psorijaze, lečenje ovih pacijenata ne sme biti ograničeno na lečenje kožnih simptoma, već treba da ima holistički pristup (Parsi i sar., 2012; Kimball i sar., 2012). Ispitivanja obolelih od psorijaze treba da uključe merenje pulsa i krvnog pritiska, određivanje BMI, merenje nivoa lipida i glukoze u krvi, odnosno treba što ranije otkrivati i lečiti komorbiditete i prema njihovom prisustvu prilagođavati terapiju psorijaze (Gottlieb i Dann, 2009; Quershi i sar., 2009; Mehta i sar., 2012). Od značaja su i preporuke za promenu stila života uključujući dijetu sa manje kalorija, koja može značajno pomoći terapiji.

Gubitak težine, kroz kalorijsku restrikciju može poboljšati metaboličke komorbiditete, uključujući smanjenje IR, redukciju serumskih lipida i krvnog pritiska (Grundy, 2012). Gubitak težine kalorijskom restrikcijom, takođe, indukuje smanjenje koncentracije leptina, insulina, CRP i MCP-1 (engl. *Monocyte chemotactic and activating factor-1*), a povećava lučenje adiponektina, što dovodi do antiinflamatornih efekata i poboljšanja psorijaze (Ronti i sar., 2006; Chen i sar., 2008). Neki autori su pokazali da je gubitak telesne težine nakon gastrične *by-pass* operacije rezultirao remisijom psorijaze (Higa-Sansone i sar., 2004).

Evidentno je da lečenje psorijaze pozitivno utiče na rizik za različite komorbiditete. Lečenje metotreksatom redukuje rizik za KVB (do 45%) kod obolelih od psorijaze, psorijaznog artritisa i reumatoidnog artritisa u poređenju sa nelečenim kontrolama (Prodanovich i sar., 2005; Micha i sar., 2011). Terapija pacijenata sa psorijazom antagonistima TNF-alfa, takođe je, značajno redukovala rizik od infarkta miokarda, dovela

do smanjenja nivoa CRP i poboljšavala insulinsku senzitivnost kod pacijenata sa DM tip 2 (Prodanovich i sar., 2005; Solomon i sar., 2011; Wu i sar., 2012).

U novije vreme, sve više studija izveštava o pozitivnim efektima na komorbiditete prilikom lečenja psorijaze biološkim lekovima. Pokazano je povoljno dejstvo etanercepta na poboljšanje vrednosti nivoa insulina naštinu, kao i smanjenje IR nakon 24 nedelje tretmana mereno HOMA (engl. *HOMeostasis Model Assessment*) i QUICKI (engl. *QUantitative Insulin sensitivity ChecK Index*) indeksima IR (Marra i sar., 2007). Takođe, utvrđeno je da prilikom terapije etanerceptom ne dolazi do poremećaja nivoa triglicerida i holesterola u krvi (Marra i sar., 2007; Saraceno i sar., 2008). Ipak, treba uzeti u obzir i saznanja da pojedini biološki agensi, kao inhibitori TNF-alfa, mogu dovesti do povećanja telesne težine i BMI (Channual i sar., 2009).

## 1.2. Metabolički sindrom

Dr Gerald Reaven, endokrinolog sa Stanford Univerziteta, prvi je, 1988. godine, uveo termin „sindrom X“ koji je obuhvatao grupu od četiri stanja, koja, prisutna zajedno kod jedne osobe povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB). To su: intolerancija glukoze, hipertenzija (HTA), hiperinsulinemija i dislipidemija koja je uključivala nizak nivo HDL holesterola (engl. *High Density Lipoprotein*) i visok nivo triglicerida (TAG) (Reaven, 1988).

Taj momenat mnogi smatraju prekretnicom ka prepoznavanju značaja metaboličkog sindroma u nastanku aterosklerotskih oboljenja. Ipak, Reaven nije uključio abdominalnu gojaznost, pa je Kaplan 1989. godine predložio naziv „smrtonosni kvartet“ koji je predstavljao skup četiri poremećaja: gojaznost, glukoznu intoleranciju, hipertrigliceridemiju i HTA.

Potom je 1991. godine, De Fronzo uveo termin „sindrom insulinske rezistencije“, koji je obuhvatao skup metaboličkih poremećaja koji su uključivali insulin nezavisni DM (DM tip 2), gojaznost, HTA, lipidne abnormalnosti i aterosklerotsku KVB.

Konačno 1999. godine, Svetska Zdravstvena Organizacija (engl. *World Health Organisation* – WHO) je uvela termin metabolički sindrom (MS), koji je definisan kao skup poremećaja koji uključuju: gojaznost, dislipidemiju, HTA i intoleranciju glukoze i koji povećava rizik od KVB i DM tip 2.



Prema tadašnjoj definiciji postojanje MS podrazumevalo je sledeće kriterijume:

- intoleranciju na glukozu ili DM tip 2, plus bilo koja dva od sledećih faktora rizika:
- krvni pritisak  $\geq 140/90$  mmHg ili korišćenje antihipertenzivne terapije
- nivo triglicerida  $\geq 1,7$  mmol/l
- HDL holesterol  $< 0,9$  mmol/l (muškarci) ili  $< 1,0$  mmol/l (žene)
- BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> ili odnos struk/kuk  $> 0,9$  (muškarci) ili  $> 0,85$  (žene)
- mikroalbuminurija  $\geq 20$  mg/min ili odnos albumin/kreatinin  $\geq 30$  mg/g.

Ekspertska grupa za otkrivanje, evaluaciju i lečenje visokog nivoa holesterola kod odraslih (engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III – NCEP ATP III*) je 2001. godine dala novu definiciju, po kojoj se prisustvo MS utvrđuje postojanjem tri ili više, od sledećih pet faktora rizika (tabela 1).

Tabela 1. Definicija metaboličkog sindroma po NCEP ATP III kriterijumima:

<b>Abdominalna gojaznost (obim struka)</b>	$> 102$ cm (m), $> 88$ cm (ž)
<b>Trigliceridi</b>	$\geq 1,7$ mmol/l ili $\geq 150$ mg/dl
<b>HDL holesterol</b>	$< 1,0$ mmol/l (m); $< 1,3$ mmol/l (ž), $< 40$ mg/dl (m); $< 50$ mg/dl (ž)
<b>Krvni pritisak</b>	$\geq 130/85$ mmHg ili HTA terapija
<b>Glikemija</b>	$\geq 6,1$ mmol/l ili $\geq 110$ mg/dl

m: muškarci; ž: žene; HDL: High Density Lipoprotein; HTA: hipertenzija

Najnovija definicija MS zasnovana je na revidiranim NCEP ATP III kriterijumima iz 2002. godine, koji su najčešće korišćeni u novijim radovima (NCEP, 2002; Love i sar., 2011). Zapravo se revizija odnosi na referentne vrednosti glikemije, odnosno, za povišene vrednosti jutarnje glikemije uzima se vrednost 5,6 mmol/l ili 100 mg/dl, umesto ranijih 6,1 mmol/l (vrednost u mmol/l se dobija množenjem vrednosti mg/dl sa 0,0555), ili uzimanje oralnih antidijabetika. Za pretvaranje vrednosti triglicerida u mmol/l, pomnoži se vrednost u mg/dl sa 0,0113, a za pretvaranje vrednosti holesterola u mmol/l, pomnoži se vrednost mg/dl sa 0,0259. Vrednosti obima struka korigovane su za azijsku populaciju (zbog konstitucionalnih karakteristika) na  $\geq 90$  cm za muškarce i  $\geq 80$  cm za žene.

U novijim studijama MS se definiše kao skup faktora rizika koji uključuju gojaznost, HTA, aterogenu dislipidemiju (koja podrazumeva povišen nivo TAG i snižen nivo HDL holesterola), intoleranciju glukoze i proinflamatorno i protrombotično stanje, koje predisponira pacijente za KVB i DM tip 2 (Gisondi i sar., 2007; Kimball i sar., 2008; Mebazaa i sar., 2011; Takahashi i Izuka, 2012; Langan i sar., 2012).

### **1.2.1. Učestalost metaboličkog sindroma**

Nema značajnih podataka o učestalosti MS u mnogim zemljama, uključujući i našu. Najobuhvatniji podaci su iz SAD, gde se procenjuje da je prevalencija MS u celoj populaciji starijoj od 20 godina 23,7%, a povećava se sa starenjem – kod osoba od 20 do 29 godina je 7%, kod starijih od 40 godina iznosi 40%, a kod osoba preko 60 godina je 43,5% (Jaber i sar., 2004).

Poređenjem ispitanika sa i bez MS, utvrđen je veći mortalitet od KVB i ukupni mortalitet, kod ispitanika sa MS. Mogući mehanizmi nastanka MS se i dalje istražuju, ali najveći broj istraživača se slaže da jednu od najbitnijih uloga ima gojaznost, naročito abdominalna, koja uzrokuje niz procesa odgovornih za pojavu metaboličkih komplikacija.

### **1.2.2. Komponente metaboličkog sindroma prema NCEP ATP III kriterijumima**

Kao što je već rečeno, u komponente MS spadaju: abdominalna gojaznost, hiperglikemija ili DM tip 2 (koji u osnovi imaju IR), arterijska hipertenzija (HTA), snižen HDL holesterol i hipertrigliceridemija.

#### **1.2.2.1. Abdominalna gojaznost**

Gojaznost je bolest koja se karakteriše uvećanjem mase tela na račun masnog tkiva, u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja niza komplikacija. Prema postojećim podacima prevalencija gojaznosti raste i dostiže razmere epidemije, pa se procenjuje da je 312 miliona ljudi u svetu gojazno (Haslam i James, 2005). U SAD, 64% populacije ima prekomernu telesnu masu ili je gojazno, dok je pre 40 godina procenat gojaznih bio 13,4%.

Prema NHANES studiji (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*) gojaznost izražena BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) u SAD je od 1994. do 2000. godine porasla sa 22,9% na 30,5% (Flegal i sar., 2002). Podaci iz 2002. godine pokazuju da je u našoj zemlji 53,9% stanovništva imalo prekomernu telesnu masu ili je gojazno (Glasnik, 2002).

Svetska zdravstvena organizacija klasifikuje stepen uhranjenosti na osnovu BMI (tabela 2) (WHO, 1998):

Tabela 2. Klasifikacija uhranjenosti prema SZO:

<b>Stanje uhranjenosti</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Normalna uhranjenost</b>	18,5–24,9
<b>Prekomerna uhranjenost</b>	25,0–29,9
<b>Gojaznost I stepena</b>	30,0–34,9
<b>Gojaznost II stepena</b>	35,0–39,9
<b>Gojaznost III stepena</b>	$\geq 40$

Na osnovu distribucije masno–tkivnih depoa mogu se razlikovati 2 tipa gojaznosti:

1. Ginoidni, ženski, periferni, supkutani, „tip kruške“, koji se karakteriše nakupljanjem masnog tkiva uglavnom potkožno, na butinama i bedrima. Kod ovog tipa gojaznosti metaboličke komplikacije su retke.

2. Androidni, muški, visceralni, „tip jabuke“, koji se karakteriše deponovanjem masnog tkiva u gornjim partijama tela, oko unutrašnjih organa, a osobe sa ovakvim tipom gojaznosti imaju veći rizik za pojavu IR, KVB i hipertenzije, hiperlipoproteinemije, malignih bolesti (Cho i sar., 2002).

S obzirom da BMI ne daje podatke o distribuciji masnog tkiva, merenje obima struka se nametnulo kao vodeći antropometrijski parametar za merenje intraabdominalnog masnog depoa. Smatra se da muškarci čiji je obim struka preko 102 cm i žene sa obimom struka

preko 88 cm imaju abdominalni tip gojaznosti. Obim struka predstavlja bolji pokazatelj gojaznosti i zdravstvenog rizika, posebno za KVB i DM tip 2, od BMI (Jansen i sar., 2002).

Smatra se da abdominalna gojaznost dovodi do IR, najverovatnije putem stvaranja viška slobodnih masnih kiselina, koje iz intraabdominalnog tkiva odlaze direktno u portnu venu (lat. *vena portae*), uzrokuju inhibiciju klirensa insulina iz jetre i posledično dovode do IR i periferne hiperinsulinemije (Zavaroni i sar., 1999).

### **1.2.2.2. Insulinska rezistencija i dijabetes**

Povezanost abdominalne gojaznosti i IR je u početku pretežno ispitivana na muškoj populaciji, za koju se smatralo da najčešće ima centralni tip gojaznosti, ali novija istraživanja su pokazala vezu abdominalne gojaznosti i IR kod oba pola (Pereira i sar., 2011).

Smatra se da IR počinje u masnom tkivu, jetri i mišićima. Hiperinsulinemija dovodi do povećane sekrecije triglicerida i VLDL holesterola (engl. *Very Low Density Lipoprotein*), kao i do poremećaja u delovanju enzima lipoproteinske lipaze (LPL), što pospešuje aterogenezu u zidovima krvnih sudova (Grundy i sar., 2004). IR je takođe povezana sa poremećajem u glikoregulaciji i pojavom DM tip 2 (Quershi i sar., 2009; Pereira i sar., 2011).

Procenjuje se da je ateroskleroza odgovorna za oko 80% smrtnosti kod osoba sa DM tip 2. U prilog povezanosti MS i IR govori i podatak istraživanja da MS ima 10% žena i 15% muškaraca sa normalnom glikemijom, 42% žena i 64% muškaraca sa poremećajem glikoregulacije, a 78% žena i 84% muškaraca sa DM tip 2 (Isoma i sar., 2001).

### **1.2.2.3. Arterijska hipertenzija**

Hipertenzija je jedna od najvažnijih komponenti MS, a procenjuje se da 65–70% osoba koje boluju od HTA spada u kategoriju gojaznih. Prema podacima iz naše zemlje, osobe sa prekomernom telesnom masom, merenom BMI, imaju HTA u 43% slučajeva (Avramović i sar., 2003).

Povezanost HTA i ateroskleroze je pokazana u brojnim istraživanjima. Irace i sar. (2005), su zaključili da pacijenti sa MS i hipertenzijom imaju značajno teži oblik aterosklerotske bolesti od pacijenata sa MS bez hipertenzije. Adekvatno lečenje i dobra

regulacija krvnog pritiska, mogla bi dovesti do značajnog smanjenja KV komplikacija, odnosno moglo bi se izbeći oko 35% do 40% svih moždanih udara i oko 20% do 25% svih infarkta miokarda (Neal i sar., 2000).

#### **1.2.2.4. Snižen HDL holesterol**

HDL holesterol ima direktan zaštitni efekat na razvoj ateroskleroze, koji se objašnjava mehanizmima stimulacije sinteze prostaciklina i inhibicije sinteze faktora aktiviranja trombocita u endotelnim ćelijama, kao i antioksidativnom aktivnosti i inhibicijom adhezije monocita za endotelne ćelije. Svi ovi mehanizmi, zapravo, sprečavaju prve korake u nastanku ateroskleroze (Clay i sar., 2001).

Poremećaj lipida, koji se najčešće odlikuje povećanim nivoom triglicerida i smanjenim nivoom HDL holesterola, koje obično prati povećanje LDL holesterola (engl. *Low Density Lipoprotein*), najčešće je povezan sa abdominalnom gojaznošću, ali i sa infarktom miokarda, šlogom i povećanim mortalitetom od KVB (Despres i sar., 1989; Ni i Chiu., 2014).

#### **1.2.2.5. Hipetrigliceridemija**

Visok nivo TAG predstavlja značajan faktor rizika za KVB (Murad i sar., 2012). Kada postoji abdominalna gojaznost, povećano je oslobađanje masnih kiselina i dolazi do povećane sinteze VLDL frakcije holesterola u jetri (Ginsberg i Stalenhoef, 2003), gde se nagomilavaju slobodne masne kiseline povećavajući sintezu VLDL čestica. Razvoj IR dovodi do smanjenog delovanja insulina na lipoproteine, što uzrokuje hipetrigliceridemiju.

#### **1.2.3. Inflamatorni markeri**

U brojnim istraživanjima demonstrirana je povezanost ateroskleroze, kao hroničnog inflamatornog procesa, sa povećanim koncentracijama inflamatornih markera, poput CRP, TNF-alfa, IL-6, fibrinogena i mnogih drugih. Studije su pokazale da su inflamatorni markeri u korelaciji sa rizikom za aterosklerotska oboljenja (Blake i Ridker, 2003). Povezanost sa MS je toliko puta potvrđena, pa je sugerisano da proinflamatorno stanje treba da bude još jedna od komponenti MS (Pannacciulli i sar., 2001). Veza između MS i inflamatornih faktora nije u

potpunosti razjašnjena, ali jedno od objašnjenja bi moglo da bude da je masno tkivo sekretorni organ koji luči mnoge citokine i inflamatorne markere u cirkulaciju (Han i sar., 2002).

C-reaktivni protein (CRP) je otkriven 1930. godine od strane Tillet i Frances-a, kod pacijenata koji su imali akutnu pneumoniju izazvanu sa *Streptococcus pneumoniae*, a pronalaskom CRP-a u aterosklerotskim lezijama, on je sa pravom označen kao „reaktant akutne faze“ u različitim stanjima i bolestima (infekcije, zapaljenja, trauma, dijabetes).

CRP se sintetiše u hepatocitima i sposoban je da veže polisaharide mnogih mikroorganizama, a u prisustvu kalcijuma vezuje i fosfolipide, kao što je lecitin. Vezujući se za komplekse, postaje aktivator sistema komplementa, a smatra se da pokreće proces opsonizacije, fagocitozu i odgovor na inflamatornu reakciju. Visoke vrednosti CRP su dokazane kod različitih infekcija npr. pankreatitisa, infekcija urinarnog trakta, meningitisa, zapaljenja slepog creva (Ballou i Kushner, 1992).

Kod pacijenata sa aterosklerotskim oboljenjem određivan je ultra senzitivni – hsCRP (engl. *High Sensitivity*) i utvrđena je njegova povezanost sa težinom oboljenja. Iz ovog razloga se smatra da je određivanje CRP, naročito ultra senzitivnog, značajan prognostički metod za određivanje rizika za KVB. Rezultati istraživanja ukazuju da hsCRP, kao osetljiv marker inflamacije ima značaja u predikciji pojave koronarne bolesti kod inicijalno zdravih osoba (Lindahl i sar., 2000).

### **1.3. Povezanost metaboličkog sindroma sa psorijazom**

Prema ATP definiciji skoro 25% populacije u USA ima MS, a oko 15–35% u zemljama zapadne Evrope. U razvijenim zemljama prevalencija je niža, ali je u porastu (Armstrong i sar., 2012).

Brojne studije izveštavaju o učestalom javljanju MS kod pacijenata sa psorijazom (Malbris i sar., 2006b; Sommer i sar., 2006; Gisondi i sar., 2007; Cohen i sar., 2008b; Chen i sar., 2008; Gisondi i Girolomoni, 2009; Al-Mutairi i sar., 2010; Mebazaa i sar., 2011). Štaviše, neke studije sugerišu da je psorijaza nezavisni faktor za KVB (Malbris i sar., 2004; Gelfand i sar., 2006a; Wakkee i sar., 2007). Kod mlađih pacijenata sa težom psorijazom

postoji veći rizik smrtnosti od arterijske i venske tromboze i veći rizik za pojavu infarkta miokarda (Gelfand i sar., 2006a).

MS je snažan prediktor KVB, DM tip 2 i moždanog udara i značajno povećava rizik od KV smrtnosti u poređenju sa postojanjem njegovih pojedinačnih komponenti (Meigs i sar., 2006; Gami i sar., 2007; Giovannucci, 2007; Rosa i sar., 2012; Armstrong i sar., 2012). Samo u retkim istraživanjima, kao što je studija iz Koreje, nije utvrđena povezanost MS i psorijaze, što je objašnjeno mogućim konstitucionalnim ili genetskim faktorima (Chen i sar., 2008; Kim i sar., 2012).

Razlog povezanosti psorijaze i MS najčešće se objašnjava zajedničkim imunološkim mehanizmima (Ahmed i sar., 2009). Novija istraživanja MS i IR, pokazuju da hronična Th1 inflamacija, koja je karakteristika psorijaze, MS, DM tip 2 i KVB, može delimično objasniti povezanost između ovih fenotipski različitih oboljenja (Shah i sar., 2009; Metha i sar., 2010b), a indikator rizika za razvoj hroničnog proinflatarnog stanja je povećan nivo CRP (Quershi i sar., 2009). Intraabdominalna masnoća ponaša se kao endokrini organ sposoban da sekretuje adipocitokine koji pokreću inflamaciju, remete metabolizam glukoze i biologiju vaskularnog endotela. Visceralna gojaznost je povezana sa povišenim vrednostima TNF-alfa, IL-6 i inhibitora aktivatora plazminogena tip 1 (engl. *Plasminogen activator inhibitor type 1* – PAI-1), koji su, takođe, nađeni u povišenoj koncentraciji kod pacijenata sa psorijazom.

Među inflamatornim citokinima, TNF-alfa igra glavnu ulogu u psorijazi i MS (Chamian i Krueger, 2004; Rocha-Pereira i sar., 2004; Takahashi i Izuka, 2012).

Patofiziologija MS se pripisuje IR koja je posredovana adipocitokinima, kao TNF-alfa i adiponektin, a predominantni predisponirajući faktor je visceralna gojaznost (Vettor i sar., 2005; Matsunaga, 2006; Mojiminiyi i sar., 2007). Još jedan hormon koji sekretuju adipociti, leptin, ima ulogu u akutnoj i hroničnoj inflamaciji, a hiperleptinemija, koja je povezana sa razvojem MS, utvrđena je i kod pacijenata sa psorijazom (Koczan i sar., 2005; Chen i sar., 2008; Boehncke i sar., 2007; Madanagobalane i Anandan, 2012).

Kod obolelih od psorijaze postoji povećana učestalost ne samo MS, već i njegovih pojedinačnih komponenti (Mallhrota i sar., 2011). Povezanost MS sa težinom psorijaze nije potvrđena u brojnim radovima (Gisoni i sar., 2007; Sterry i sar., 2007; Shapiro i sar., 2007; Brauchli i sar., 2008), dok su drugi radovi sugerisali veću prevalenciju MS kod teške psorijaze u odnosu na blagu kliničku formu (Neimann i sar., 2006).

Cohen i sar. su utvrdili povećan ukupni holesterol i TAG, snižen HDL, dok poremećaja u nivou LDL holesterola nije bilo (Cohen i sar., 2008b). Akhyani i sar. su utvrdili da pacijenti sa psorijazom imaju značajno viši nivo TAG, ukupnog holesterola, LDL i VLDL lipoproteina, bez poremećaja HDL (Akhyani i sar., 2007).

### **1.3.1. Povezanost hipertenzije i drugih kardiovaskularnih faktora rizika sa psorijazom**

Psorijaza je hronična inflamatorna bolest koja može biti povezana sa povećanim rizikom za KVB (Armstrong i sar., 2013b). Kod blažih formi psorijaze utvrđen je povećan rizik od infarkta miokarda, a teška psorijaza povezana je sa povećanim rizikom od KV smrtnosti, infarktom miokarda i moždanim udarom (Mc Donald i Calabresi, 1978; Gelfand i sar., 2006a; Gelfand i sar., 2009; Prodanovich i sar., 2009; Mehta i sar., 2010a; Abuabara i sar., 2010; Armstrong i sar., 2013b). Zajednički inflamatorni mehanizmi uključujući Th1 posredovanu inflamaciju, poremećaje u aterogenezi i endotelijalnu disfunkciju, mogu voditi razvoju ateroskleroze i KVB (Armstrong i sar., 2013). Ranije studije su sugerisale da postoji interakcija uzrasta sa psorijazom, s tim da su mlađe osobe imale značajno veći relativni rizik za KVB (Gelfand i sar., 2006a). Razvoj dodatnih KV faktora rizika koincidira sa starenjem i može predstavljati dodatni rizik za KV događaje kod obolelih od psorijaze. Nedavno su Armstrong i sar. (2012), potvrdili da i stariji pacijenti sa psorijazom sa povećanom učestalošću imaju koronarnu bolest u odnosu na pacijente bez psorijaze.

Etiopatogeneza aterosklerotskog i psorijatičnog plaka bi mogla imati zajedničke odlike. Ateroskleroza predstavlja sistemsko inflamatorno stanje blažeg stepena, a psorijaza predstavlja sistemsku inflamatornu bolest. Kod pacijenata sa psorijazom postoji povećana prevalencija MS, a psorijazi se pripisuje nezavisan rizik za nepovoljne KV događaje. Iako se ne zna tačan etiopatogenetski mehanizam, identifikovani su neki proinflamatorni citokini i imunološki medijatori zajednički za obe bolesti. TNF-alfa i IL-6 su značajno eksprimirani u psorijatičnom plaku, a poznat je njihov uticaj u MS, kod HTA, dislipidemije i IR. Slično psorijazi, MS se karakteriše povećanom imunološkom aktivnošću T helper ćelija tip 1 (Th1) (Wysocki i sar., 2005).

Merenjem koronarne arterijske kalcifikacije uz pomoć kompjuterizovane tomografije (engl. *Computed Tomography* – CT), pronađeno je da kod psorijaze postoji značajno veći stepen kalcifikacije u odnosu na kontrolnu grupu. Istraživanja su utvrdila da su kod obolelih



od psorijaze povećane koncentracije osteopontina, inflamatornog glikoproteina koga sekretuju Th1 limfociti, a koji igra ulogu u u razvoju ateroskleroze. Incidencija i težina koronarne bolesti, kao i HTA kod osoba sa psorijazom, dovode se u vezu sa povišenim vrednostima osteopontina (Chen i sar., 2008). Drugi citokin inkriminisan kao marker KV komorbiditeta je leptin. Leptin je peptidni hormon koji aktivira makrofage i monocite indukujući produkciju proinflamatornih citokina direktnu ćelijsku diferencijaciju u Th1 fenotip.

Koronarna srčana bolest je mnogo češća kod težih formi psorijaze. U skorije vreme različiti metabolički faktori koji vode u koronarnu bolest kao HTA, nizak HDL holesterol, gojaznost i poremećena tolerancija glukoze su definisane kao posledica hiperinsulinemije iako neki radovi sugerišu da poremećaji lipidnog statusa takođe mogu biti genetski determinisani kod obolelih od psorijaze (Mallbris i sar., 2006a).

Povišen nivo inflamatornih medijatora je uobičajen indikator ateroskleroze na vaskularnim strukturama koji ukazuje na koronarnu bolest, cerebrovaskularne bolesti periferne arterijske i hronične inflamatorne bolesti (Dermikol i sar., 2012). Doprinos daju i drugi faktori rizika za aterosklerozu, kao pušenje, hiperholesterolemija, hipotiroidizam, a neki lekovi, kao ACE inhibitori, beta blokatori, statini, lekovi koji pomažu gubitak telesne težine, mogu uticati na inflamatorne medijatore. U studiji McDonalda i Calabresi (1978), rizik od arterijske i venske vaskularne bolesti (infarkta miokarda, tromboflebitisa, embolije pluća i cerebrovaskularnih insulta (CVD), bila je 2,2 puta veća među pacijentima sa psorijazom u odnosu na druge dermatološke pacijente. Dužina trajanja bolesti nije imala efekte na povećanje rizika, ali je težina kliničke slike bila povezana sa nešto većim rizikom kod starijih pacijenata (Mc Donald i Calabresi, 1978).

Kod obolelih od psorijaze se češće javlja HTA (Henseler i Christophers, 1995; Neimann i sar., 2006; Sommer i sar., 2006), a moguć patogenetski mehanizam je povezanost sa povećanom produkcijom angiotenzinogena od strane masnog tkiva, koji se potom konvertuje u angiotenzin II uz pomoć angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE). Serumski nivo ACE povećan je kod pacijenata sa psorijazom (Gottlieb i sar., 2008). Angiotenzin II ne samo što izaziva retenciju soli od strane bubrega, već reguliše vaskularni tonus delujući kao vazokonstriktor i stimulacijom T ćelijske proliferacije dovodi do inflamacije i razvoja ateroskleroze. Pominje se uloga endotelina 1 u razvoju HTA kod obolelih od psorijaze. Endotelin 1 je protein koji indukuje vazokonstrikciju i tako povećava krvni pritisak, a

produkuje ga više tipova ćelija, uključujući keratinocite. Utvrđeno je da je ekspresija endotelina 1 povećana u psorijatičnoj leziji, kao i u serumu obolelih i da korelira sa težinom psorijaze (Armstrong i sar., 2011).

Visceralno masno tkivo funkcioniše ne samo kao energetska rezerva, već i kao endokrini organ koji doprinosi regulaciji telesnih funkcija kao što su metabolizam glukoze, lipida, insulin zavisni metabolizam, vaskularni tonus, koagulacija i inflamacija (Guerrero-Millo, 2004; Ronti i sar., 2006). Različiti adipocitokini su uključeni u ove procese kao adiponektin, leptin, IL-6, TNF-alfa i PAI-1, koji nastaju u masnom tkivu. Nivo adiponektina u plazmi je u negativnoj korelaciji sa BMI i njegov nivo je snižen u MS, gojaznosti, IR i DM tip 2 (Ryo i sar., 2004; Scherer, 2006; Okamoto i sar., 2006) su utvrdili smanjen nivo adiponektina u plazmi kod koronarne bolesti, sugerišući njegove antiaterosklerotske efekte. Ovaj citokin, takođe, suprimira sekreciju TNF-alfa u keratinocitima kao i sekreciju TNF-alfa, IL-6, IL-17, IL-22 i IFN-gama od strane limfocita in vitro. Kod osoba sa psorijazom utvrđen je smanjen nivo adiponektina (Kaur i sar., 2008).

Leptin je drugi adipocitokin koji deluje primarno preko specifičnog receptora u hipotalamusu. Receptor za leptin je eksprimiran u adipocitima, endotelnim ćelijama, monocitima, keratinocitima i oštećenoj koži. Poznato je da povećan nivo leptina dovodi do zadebljanja intime i medije, pa se smatra da je leptin nezavisni prediktor KVB. Utvrđene su povećane vrednosti leptina kod obolelih od psorijaze (Takahashi i sar., 2008; Wang i sar., 2008).

U cilju objašnjenja patogenetskog mehanizma KV događaja kod pacijenata sa psorijazom predložen je koncept „psorijaznog marša”: psorijaza može izazvati IR, koja dovodi do endotelne ćelijske disfunkcije, a ona dalje podstiče stvaranje aterosklerotičnog plaka i konačno može dovesti do infarkta miokarda ili CVI (Boehncke i sar., 2011).

KV faktori rizika kao HTA, DM tip 2, gojaznost, pušenje i dislipidemija značajno su učestaliji kod pacijenata sa psorijazom (Mallbris i sar., 2006a; Shapiro i sar., 2007; Setty i sar., 2007; Huerta i sar., 2007). Gojaznost i dijabetes su češći kod težih oblika psorijaze nego kod onih sa blažom bolešću (Neimann i sar., 2006).

Proinflamatorno i protrombotsko stanje je povezano sa MS i psorijazom, što se može dovesti u vezu sa povišenim nivoom PAI-1, fibrinogena i CRP u serumu. Povišene vrednosti CRP su indukovane sa IL-6 i one pokazuju prediktivnu ulogu budućih KVB kod prethodno

zdravih osoba, odnosno smatra se da rizik od KVB značajno raste u prisustvu povišenih nivoa CRP. Glavni faktori koji mogu doprineti ovom nepoželjnom KV riziku uključuju pušenje, gojaznost, fizičku neaktivnost, hiperhomocistinemiju i psihološki stres, koji imaju višu prevalenciju među pacijentima sa psorijazom (Nisa i sar., 2010).

### **1.3.2. Povezanost gojaznosti sa psorijazom**

Kod obolelih od psorijaze, kao što je već pomenuto, značajno su povišeni nivoi TNF-alfa, IL-1 i IL-6. Ovi medijatori mogu imati značajan uticaj na insulinske signale, lipidni metabolizam i adipogenezu. Dodatno, inflamacijom posredovana IR dovodi do razvitka stanja sistemske IR (Mehta i sar., 2010b).

Gojaznost je povezana sa težim oblicima psorijaze (Yosipovitch i sar., 2007; Takahashi i sar., 2009), ali je takođe utvrđena povezanost psorijaze i MS kod blažih oblika psorijaze nezavisno od tendencije psorijatičnih pacijenata da budu gojazni (Gisondi i sar., 2007). Iako je kontraverzno da li je psorijaza rezultat ili uzrok gojaznosti, postoje podaci koji govore u prilog tome da je gojaznost posledica psorijaze (Henseler i Christophers, 1995; Herron i sar., 2005; Neimann i sar., 2006). U drugim radovima nije potvrđena povezanost između gojaznosti u mladosti ili na početku psorijaze odnosno, gojaznost se nije pojavljivala kao trigger za psorijazu. Suprotno, psorijaza je imala uzročni efekat na gojaznost, verovatno zbog dubokog efekta na individualno psihičko, mentalno i socijalno zdravlje (Rapp i sar., 1999; Weiss i sar., 2002).

U literaturi je gojaznost kod pacijenata sa psorijazom često tumačena kao posledica psihosocijalne izolacije usled osećaja odbacivanja i sedenternog načina života, koji je često prisutan zbog prirode bolesti i njenog uticaja na svakodnevni život obolelih, ali novija istraživanja ukazuju da ona može biti povezana sa patofiziološkim mehanizmima same bolesti (Kim i sar., 2010).

Masno tkivo se deli na potkožno i centralno. Centralno se karakteriše omentumskim adipoznim tkivom i drugim intraabdominalnim masnoćama, kao što je mezenterična masnoća. Smatra se da je centralno masno tkivo ili visceralna masnoća, metabolički aktivnije od potkožnog masnog tkiva (Kershaw i Filer, 2004; Galic i sar., 2010). Značaj lokacije masnog tkiva za poremećaj metabolizma je veliki: pacijenti sa povećanim visceralnim mastima (centralnom gojaznošću) imaju veći rizik za razvijanje IR i komponenti MS nego

pacijenti sa viškom supkutanih masnoća (Kissebach i sar., 1982). Najčešće korišćen antropometrijski indeks, BMI (engl. *Body Mass Index*), koristi se za merenje masnog tkiva u telu i računa se kao masa u kg podeljena sa visinom izraženom u m<sup>2</sup>. BMI je visoko specifičan, ali nisko senzitivnan da identifikuje masno tkivo i višak telesne masnoće – sala.

Ukoliko je BMI veći od 25, radi se o prekomernoj uhranjenosti, a BMI veći od 30 smatra se gojaznošću (tabela 2). U Evropi postoji 30–80% osoba sa prekomernom težinom, a oko 30% gojaznih. U brojnim studijama dokazano je da je psorijaza blisko povezana sa povećanim rizikom od gojaznosti. Ipak, ostaje nepoznato da li je gojaznost rezultat ili uzrok psorijaze (Gisoni i sar., 2010). Ispitivanjem telesne težine pre početka psorijaze pojedini autori su zaključili da gojaznost sledi psorijazu (Herron i sar., 2005; Mallbris i sar., 2006b). Suprotno, poređenjem pacijenta sa psorijazom unutar dve godine od početka bolesti i pacijenata sa drugim dermatološkim bolestima, Naldi i Griffiths (2005), utvrdili su da je rizik za psorijazu povezan sa BMI, što sugeriše da gojaznost može biti jedan od uzročnih faktora za psorijazu.

Obim struka sam ili u kombinaciji sa BMI je bolji prediktor za visceralnu gojaznost, direktno pokazujući abdominalnu masu sala, ali ne može da izračuna količinu visceralne i potkožne masnoće posebno. Visceralno masno tkivo nije samo organ za skladištenje energije, već važna komponenta imunskog sistema, preko koje adipociti ekspiriraju *toll* receptore i pravi endokrini organ, koji produkuje proinflamatorne citokine TNF-alfa, IL-6, slobodne masne kiseline, prokoagulantne molekule i bioaktivne produkte – adipokine (Ronti i sar., 2006).

Do sada su identifikovani brojni adipokini, kao npr: leptin, rezistin, adiponektin, visfatin, koji čine komunikacionu mrežu sa drugim tkivima i organima, kao što su skeletni mišići, kora nadbubrežne žlezde, mozak, simpatički nervni sistem. Oni takođe učestvuju u regulisanju apetita, balansa energije, imunosti, insulinskoj senzitivnosti, angiogenezi, krvnom pritisku, lipidnom metabolizmu, hemostazi. Leptin i rezistin se smatraju proinflamatornim citokinima, dok adiponektin ima antiinflamatorna svojstva (Ronti i sar., 2006).

Leptin sintetišu i oslobađaju masne ćelije, kao odgovor na promene u telesnoj masti. On cirkuliše delimično vezan za proteine plazme, potom ulazi u CNS difuzijom kroz kapilarne spojeve u horioidnom pleksusu. Leptin redukuje intracelularni nivo lipida u skeletnim mišićima, jetri i beta ćelijama pankreasa i tako poboljšava insulinsku senzitivnost. Postoje jasni dokazi koji pokazuju da se leptin brzo oslobađa tokom perioda gladi i da je

njegova dominantna uloga da se ponaša kao signal izgladnelosti. Samim tim, nedostatak leptina se smatra blažim izgladnjivanjem, koje dovodi do kompenzatornih odgovora kao što su hiperfagija, promene u nivou hormona i metaboličke promene, koje su dizajnirane da povrate balans energije. Koncept leptinske rezistencije započinje kada je povećana produkcija adipoznog leptina kod gojaznih osoba, kod kojih ne postoji deficit leptina. Neke studije sugerišu da leptin može oštetiti vaskularne strukture svojom angiogenom aktivnošću i doprineti arterijskoj trombozi preko trombocitnog receptora za leptin. Leptin takođe stimuliše produkciju reaktivnog kiseonika kao rezultata aktivacije monocita. Na taj način leptin kod gojaznih osoba ne može da reguliše kalorijski unos i balans energije, ali može i dalje vršiti uticaj na angiogenu aktivnost i produkciju reaktivnih kiseoničnih podvrsta koje utiču na zidove krvnih sudova (Ronti i sar., 2006; Sterry i sar., 2007).

Povišen nivo leptina i njegovih receptora pronađeni su u serumu i koži obolelih od psorijaze, što verovatno potiče iz rezervi masnog tkiva (Sterry i sar., 2007; Kaur i sar., 2008; Shibata i sar., 2009). Nivo leptina je povišen kod negojaznih pacijenata sa teškom psorijazom u odnosu na one sa blagom psorijazom i kontrole bez psorijaze (Chen i sar., 2008; Cerman i sar., 2008). Na ovaj način je zaključeno da bi leptin mogao biti marker ozbiljnosti psorijaze, jer je nivo leptina bio u korelaciji sa PASI skorom i BSA. Chen i sar. (2005) su utvrdili da je nivo leptina bio povišen kod obolelih od psorijaze nezavisno od pola, BMI i drugih KV faktora rizika. Štaviše, hiperleptinemija je kod obolelih od psorijaze bila povezana sa povećanim rizikom za razvoj MS. Ovi nalazi upućuju na povezanost hronične inflamacije, jasno dokazane kod psorijaze, sa rezultujućim metaboličkim poremećajima (Chen i sar., 2008).

Adiponektin je skoro isključivo eksprimiran na belom masnom tkivu i njegovu ekspresiju inhibiraju IL-6 i TNF-alfa. Suprotno drugim adipokinima, ekspresija adiponektina i njegova serumska koncentracija su redukovane kod gojaznih i insulin rezistentnih stanja, tako da su in vivo visoke vrednosti plazma adiponektina povezane sa redukovanim rizikom od infarkta miokarda. Povećanje adiponektina izgleda da igra ulogu u smanjenju rizika za koronarnu bolest. Nalazi ukazuju da postoji povezanost efekata adiponektina na HDL holesterol putem paralelnog povećanja obe supstance (Ronti i sar., 2006). Poredeći nivo adiponektina kod gojaznih i negojaznih pacijenata sa psorijazom, utvrđeno je da su gojazni pacijenti imali niže vrednosti adiponektina od negojaznih sa psorijazom, što sugeriše da osobe sa prekomernom težinom nemaju zaštitu od inflamacije, kao osobe sa normalnom

telesnom težinom (Satapathy i sar., 2004; Kaur i sar., 2008; Takahashi i sar., 2008; Shibata i sar., 2009).

Rezistin je dimerni protein, koji povećava nivo glukoze i koncentraciju insulina i smanjuje hipoglikemijski odgovor na infuziju insulina. Na mišijim modelima, gojaznost je povezana sa povećanim koncentracijama cirkulišućeg rezistina. Kod gojaznih miševa antirezistentna antitela smanjuju glukozu u krvi i poboljšavaju insulinsku senzitivnost. Ovi podaci podržavaju hipotezu da kod gojaznih pacova rezistin indukuje IR i doprinosi smanjenju insulinske senzitivnosti. Kod ljudi, fiziološka uloga rezistina mora biti rasvetljena i njegova uloga u gojaznosti, IR i DM tip 2 je kontroverzna. Rezistin kod ljudi primarno proizvode monociti periferne krvi i njegov nivo korelira sa koncentracijama IL-6. Pitanje njegove inflamatorne uloge ostaje otvoreno (Ronti i sar., 2006).

Precizni fiziološki događaji koji vode do inicijacije inflamatornog odgovora kod gojaznih nisu još ustanovljeni. Jedna teorija podvlači da ekspanzija masnog tkiva vodi do hipertrofije i hiperplazije adipocita sa posledničnim lošijim lokalnim snabdevanjem kiseonikom, ćelijskom hipoksijom i aktivacijom ćelijskog puta stres reakcije, usled čega dolazi do oslobađanja proinflamatornih citokina i signala. Citokini privlače proinflamatorne makrofage u adipozno tkivo čime stvaraju strukture slične kruni oko hipertrofičnih umirućih ili mrtvih adipocita. Dalje, ovi citokini koji se oslobađaju iz makrofaga stimulišu inflamaciju u okolnim adipocitima razvijajući začarani krug (lat. *circulus viciosus*) (Esposito i Giugliano, 2004).

Povećanje adipoznog tkiva rezultuje u povišenim nivoima proinflamatornih adipokina dovodeći do disbalansa između povećanih inflamatornih stimulusa i smanjenih antiinflamatornih mehanizama koji vode u perzistentnu inflamaciju nižeg stepena (Das, 2001; Esposito i Giugliano, 2004).

Među proinflamatornim citokinima TNF-alfa i IL-6 predstavljaju dva najčešće pominjana citokina koja povezuju psorijazu sa mnogim komponentama MS, u koje spadaju i gojaznost i IR vezana za gojaznost (Hamming i sar., 2006). Kod ljudi, TNF-alfa sintetizuju i sekretuju adipociti i stromovaskularne ćelije. TNF-alfa iz masnog tkiva se ne izlučuje u cirkulaciju i deluje na autokrini i parakrini način. Koncentracija TNF-alfa iz masnog tkiva korelira sa BMI, procentom telesne masnoće i hiperinsulinemijom.

Gubitak telesne težine smanjuje nivo TNF-alfa (Ronti i sar., 2006). TNF-alfa, takođe, modifikuje gensku ekspresiju adipocitnog profila u jetri sa povećanim oslobađanjem i produkcijom slobodnih masnih kiselina i VLDL holesterola. TNF-alfa indukuje hiperinsulinemiju putem IR i stimuliše endotelijalne ćelije da produkuju adhezione molekule za adherenciju monocita. Kao posledica, dolazi do povećavanja produkcije slobodnih masnih kiselina (engl. *Free Fat Acid* – FFA), redukcijom sinteze adiponektina i smanjenjem signala za insulin, što vodi u IR (Hamming i sar., 2006).

Još nekoliko markera inflamacije je ispitivano kod obolelih od psorijaze i nalazi su učvrstili dokaze o povezanosti između inflamatornih puteva, psorijaze i MS. Neke studije su pokazale da je nivo homocisteina, koji je faktor rizika za trombozu i aterosklerozu, povišen kod psorijaze i da su povišene vrednosti homocisteina bile u korelaciji sa težinom bolesti (Tobin i sar., 2011).

CRP, kao ključni marker inflamacije i rizik za buduću vaskularnu, aterosklerotsku bolest, povišen je kod srednje teške i teške psorijaze (Chodorovska i sar., 2004). Vrednosti CRP značajno padaju sa lečenjem psorijaze, mada nivo CRP kod pacijenata u remisiji može duže ostati značajno povišen u poređenju sa zdravim kontrolama (Chodorovska i sar., 2004).

Lipokalini mogu biti posrednici u gojaznosti povezanoj sa IR i drugim metaboličkim komorbiditetima (Wallenius i sar., 2011). Povećanje RBP-4 (engl. *Retinol Binding Protein-4*), u serumu je zapaženo kod gojaznih odraslih osoba sa DM tip 2. Lipokalin-2 pripada istoj porodici proteina kao RBP-4, poznatim kao inflamatorni biomarkeri, koji pozitivno koreliraju sa BMI i drugim varijablama MS (Kanaka-Gantenbein i sar., 2008). Romani i sar. (2013), su utvrdili povećane vrednosti lipokalina-2 i RBP-4 kod obolelih od psorijaze, koje su bile u pozitivnoj korelaciji sa težinom bolesti, i njihove vrednosti nisu opadale nakon lečenja.

Osim navedenih patofizioloških mehanizama, ne mogu se zanemariti podaci koji ukazuju na učestalije prisustvo štetnih faktora rizika kod obolelih od psorijaze kao što su pušenje, fizička neaktivnost, loše navike u ishrani, prekomerno konzumiranje alkohola, koje mogu doprinositi gojaznosti i pojavi MS (Herron i sar., 2005; Ahdout i sar., 2012).

Značaj pušenja kao faktora rizika bi se delimično mogao objasniti uticajem nikotina u pospešivanju Th1 posredovane inflamacije (Kremers i sar., 2007). Studije su pokazale da pušenje izaziva povećanu produkciju IL-1, TGF-beta (engl. *Transforming Growth Factor-β*), TNF-alfa, koji su povezani sa težinom psorijaze (Al-Mutairi i sar., 2010).

### 1.3.3. Povezanost insulinske rezistencije sa psorijazom

Insulinska rezistencija (IR) je patološko stanje karakterisano nedostatkom fiziološkog odgovora perifernih tkiva na aktivnost insulina, koje dovodi do metaboličkih i hemodinamskih poremećaja, poznatih kao MS (Ascaso i sar., 2003). IR je važan faktor rizika za KVB i DM tip 2 i ključna determinanta grupe KV faktora rizika. Dokazano je da u vreme kada se utvrdi smanjena tolerancija za glukozu već postoji značajna destrukcija beta ćelija u pankreasu. Generalno se smatra da pojavi DM tip 2 prethodi stanje smanjene tolerancije glukoze (engl. *Impaired glucose tolerance* – IGT). Odnosno DM tip 2 se javlja kada beta ćelije pankreasa nisu sposobne da luče dovoljne količine insulina kako bi nadoknadile ozbiljnost IR.

Metode za direktno merenje IR (Intravenski test tolerancije glukoze – IVGTT i minimalni model približnog metabolizma glukoze – MMAMG) su invazivne, kompleksne i skupe. Iz tog razloga razvijene su tehnike merenja IR na osnovu nivoa insulina i/ili nivoa glukoze naštinu, kao i merenjem nivoa glukoze i insulina tokom testova opterećenja glukozom (engl. *Oral Glucose Tolerance Test* – OGTT). Prema kriterijumima koje je 2003. godine utvrdilo Američko udruženje dijabetičara (engl. *American Diabetes Association*), postojanje dijabetesa definisano je ukoliko je glikemija naštinu veća od 7,0 mmol/l ili tokom OGTT nakon 2h glikemija veća od 11,1 mmol/l. Smanjena tolerancija glukoze postoji ukoliko je glikemija naštinu 5,6–7,0 mmol/l ili nakon 2h (tokom OGTT) iznosi od 7,8 do 11,1 mmol/l (Lorenzo i sar., 2010).

Dodatak standardnim metodama su indirektno metode za merenje indeksa IR: *Homeostasis Model Assessments* (HOMA), *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) i *McAuley index* (McA) (Hettihewa i sar., 2006, Lorenzo i sar., 2010).

HOMA i QUICKI indeksi se računaju pomoću formula korišćenjem vrednosti insulina naštinu (engl. *Fasting Insulin* – FI) i glikemije naštinu (engl. *Fasting Glucose* – FG), a McA se računa korišćenjem vrednosti FI i triglicerida (TAG) naštinu.

$$\text{HOMA} = \text{FI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{FG} (\text{mg/dl}) / 22,5$$

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{FI} + \log \text{FG mg/dl})$$

$$\text{McAuley (McA)} = \exp [2,63 - 0,28 \text{FI (mU/l)} - 0,31 \ln (\text{TAG mmol/l})]$$



Smatra se da pacijenti imaju IR kada je  $HOMA \geq 2,6$ ,  $QUICKI \leq 0,33$ , a  $McA \leq 5,8$ . FI je mera IR, nivo  $\geq 12$  mU/l se smatra IR u nedijabetičnoj i dijabetičnoj populaciji.

Ograničenja HOMA i QUICKI indeksa su u tome što se oni računaju uz pomoć nivoa glukoze i FI, pa reflektuju samo hepatičku, a ne i perifernu insulinsku senzitivnost. Takođe FI ima veliku senzitivnost u poređenju sa indeksima, pa može biti lak test za detekciju IR kod dijabetičara i nedijabetičara (Hettihewa i sar., 2006).

Istraživanja su pokazala moguću povezanost između psorijaze i povećanog nivoa jutarnje glikemije, hiperinsulinemije, IR i DM tip 2 (Henseler i Cristophers, 1995; Ucak i sar., 2006; Karadag i sar., 2010). Ipak, IR ne korelira uvek sa težinom psorijaze i njenim trajanjem (Gottlieb i sar., 2008).

Insulin je pleotropan hormon koji stimuliše transport hranljivih materija u ćelije, reguliše gensku ekspresiju, modifikuje enzimsku aktivnost i reguliše homeostazu energije. Insulin obavlja ove brojne funkcije putem nekoliko intracelularnih signalnih kaskada, kao što su fosfatidilinozitol 3-kinaza (PI3K) AKT, takođe zvana protein kinaza B (PKB) i Ras mitogen aktivirana protein kinaza (MAPK). PI3K-AKT je široko odgovoran za insulinsku akciju preuzimanja glukoze i supresiju glukoneogeneze, dok je MAPK medijator genske ekspresije i kontrole ćelijskog rasta i diferencijacije, koji interaguje sa prvim putem. Aktivnosti insulina su evidentne u ciljnom tkivu kao što je jetra, masno tkivo i skeletni mišići (De Luca i Olefski, 2008).

U jetri, insulin reguliše metabolizam glukoze koji zavisi od obroka i gladovanja, dok u masnom tkivu insulinski signali rezultuju smanjenom senzitivnošću aktivnosti lipaze. Na taj način, antilopolitički efekat inhibira slobodne masne kiseline da izlaze iz adipocita. Povišeni nivo TNF-alfa, IL-6 i FFA, izazvan povećanjem visceralnog masnog tkiva može izazvati IR u masnom tkivu, skeletnim mišićima i jetri, inhibicijom transdukcije insulinskih signala i može uticati na produkciju drugih faktora inflamacije, kao npr. CRP (Gottlieb i sar., 2008).

Jetra igra centralnu ulogu u metabolizmu lipida, preuzimanjem FFA, preradom, skladištenjem i izlučivanjem lipida i lipoproteina. Nealkoholna masna bolest jetre (engl. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* – NAFLD) je širok spektar patologije jetre, od hepatocelularne steatoze do nealkoholnog steatohepatitisa. Prevalencija NAFLD je 10-25% u zapadnom svetu i smatra se najčešćim uzrokom abnormalnih testova jetre, naročito kod gojaznih osoba

(Marchesini i sar., 2005). NAFLD se smatra hepatičkom manifestacijom MS, blisko povezanom sa visceralnom gojaznošću i IR (Marchesini i sar., 2003, Tsochatzis i sar., 2009).

Adipocitokini, FFA, disfunkcija mitohondrija, bakterijski endotoksini i vaskularni poremećaji su optuživani za razvoj hepatičke inflamacije i fibroze kod pacijenata sa NAFLD. Patogeneza NAFLD se smatra procesom iz dve etape, koji se incijalno karakteriše akumulacijom jetrine masnoće koju sledi razvoj nekroinflamacije i fibroze. IR rezultuje povećanjem lipolize adipoznog tkiva i povećanjem hepatičke lipogeneze koja vodi do akumulacije lipida u hepatocitima, uglavnom u obliku TAG i FFA. Povećano deponovanje TG i FFA u jetri dovodi do lipotoksičnosti i predisponira drugi korak u hepatocitima: disfunkciju mitohondrija i oksidativni stres (Prussick i sar., 2015). NAFLD je visoko prevalentan kod obolelih od psorijaze i izgleda da ovi pacijenti imaju veći rizik za fibrozu jetre od pacijenata istog pola, uzrasta i BMI bez psorijaze (Marra i sar., 2007).

Psorijaza, MS i NAFLD mogu imati zajedničke mehanizme koji su karakterisani niskim nivoom inflamatornog statusa, usled generalne aktivacije proinflamatornih citokina. Pošto u gojaznosti i IR, TNF-alfa igra glavnu ulogu, a kod NAFLD su povećani i serumski i hepatični TNF-alfa, on se smatra direktnim markerom jetrinog oštećenja. Enzimi jetre, AST (aspartat-aminotransferaza), ALT (alanin-aminotransferaza) i odnos AST/ALT se smatraju važnim parametrima jetrinog oštećenja i izgleda da koreliraju sa njegovom ozbiljnošću. Već je pokazano da pacijenti sa psorijazom i NAFLD imaju višu srednju vrednost AST/ALT odnosa, što potvrđuje da je ovo nezavisni prediktivni faktor za fibrozu jetre. Kada je odnos AST/ALT veći od 1, to je pokazatelj odmakle bolesti (Marchesini i sar., 2003).

#### **1.3.4. Povezanost dijabetesa sa psorijazom**

Slično kao i kod ostalih komponenti MS, naročito IR, moguće objašnjenje za povezanost između psorijaze i dijabetesa je prisustvo hronične inflamacije koja se javlja usled perzistentne sekrecije TNF-alfa i drugih proinflamatornih citokina, kao IL-6 i IL-1, koji precipitiraju kod psorijaze i kod dijabetesa. Hronična sistemska inflamacija indukuje disfunkciju endotela, poremećaj metabolizma glukoze i IR, što igra značajnu ulogu u razvoju gojaznosti, DM tip 2, dislipidemije i KVB (Sommer i sar., 2006; Quershi i sar., 2009; Pereira i sar., 2011).

Pronađeni su zajednički genski lokusi, što bi moglo biti od značaja za ovu povezanost. Npr. CDKAL1 je povezan sa psorijazom i DM tip 2 (Wolf i sar., 2008; Quaranta i sar., 2009), dok je PTPN22 povezan, između ostalih bolesti, i sa psorijazom i DM tip 1 (Chen i Chang, 2012).

Pojedina istraživanja dovode u vezu povećan nivo FFA, koji se viđa kod MS i psorijaze, a za koji se smatra da dovodi do disfunkcije adipocita, inhibira insulinsku sekreciju i uslovljava nastanak DM tip 2 (Zhao i sar., 2006). Adipokini, peptidni hormoni ili citokini koje sekretuje masno tkivo su uključeni u patogenezu MS. Pretpostavlja se da proinflamatorni citokini igraju ulogu u aterogenezi, perifernoj IR i razvoju HTA i DM tip 2 (Sommer i sar., 2006; Balta i sar., 2013).

Prema nekim istraživanjima povećana prevalencija dijabetesa kod obolelih od psorijaze javlja se nezavisno od tradicionalnih faktora rizika, kao što su gojaznost i dislipidemija (Neimann i sar., 2006).

### **1.3.5. Povezanost sniženog nivoa HDL holesterola sa psorijazom**

Smanjene vrednosti HDL holesterola kod osoba sa psorijazom utvrđene su u brojnim studijama (Rocha-Perreira i sar., 2001; Reynoso-von Drateln i sar., 2003; Mallbris i sar., 2006a). Sniženje HDL holesterola, bez drugih lipidnih abnormalnosti kod osoba sa psorijazom objašnjava se mogućnošću postojanja genske alteracije u HDL holesterolu ili apolipoproteinu (apo) A-I gena, koji može biti povezan sa psorijazom (Reynoso-von Drateln i sar., 2003).

Kod transgenskog miša, kada je metabolizam TAG poremećen imunološkom blokadom aktivnosti lipoproteinske lipaze, usled genetske deficijencije ovog enzima ili prekomerne ekspresije apo C-III, postoji porast TAG i konstantno sniženje HDL holesterola. Ipak, kada je nivo HDL holesterola primarno poremećen, kao kod apo-I deficijencije ili prekomerne ekspresije apo-I, nivo TAG, ne mora obavezno da pokazuje recipročne promene. Druga moguća hipoteza koja objašnjava hroničnu inflamaciju kod psorijaze je snižen nivo adiponektina. Ovaj hormon je specifični sekretorni protein adipocita, koji poboljšava senzitivnost insulina i ima snažnu antiinflamatornu aktivnost i antiaterogeni efekat (Kaur i sar., 2008).

Kod obolelih od srednje teške i teške forme psorijaze, većina njih sa različitim komorbiditetima, kao DM tip 2, gojaznost, koronarna bolest i HTA, imala je snižen nivo adiponektina (Takahashi i sar., 2008). Štaviše, pokazano je da IL-6, proinflamatorni citokin često povezan sa abdominalnom gojaznošću, DM tip 2 i IR, ima inverznu korelaciju sa adiponektinom kod gojaznih pacijenata sa psorijazom (Kaur i sar., 2008).

Povišene vrednosti IL-6 povezane su sa smanjenim nivoom HDL holesterola, što može doprineti stanju hronične inflamacije (Gottlieb i sar., 2008).

### **1.3.6. Povezanost hipertrigliceridemije i aterogene dislipidemije sa psorijazom**

Mnogi dokazi sugerišu o jakoj povezanosti između psorijaze i abnormalnosti metabolizma masnih kiselina. Oboleli od psorijaze pokazuju dislipidemiju sa povišenim vrednostima triglicerida (TAG), holesterola, LDL i VLDL frakcija holesterola u plazmi, a smanjenim vrednostima HDL holesterola i njegovog antioksidativnog kapaciteta (Rocha-Perreira i sar., 2001; Vanizor Kural i sar., 2003; Takahashi i sar., 2009). Ovaj dislipidemijski profil mogao bi prethoditi manifestacijama psorijaze.

Još sredinom prošlog veka utvrđena je povećana koncentracija serumskih lipida kod obolelih od psorijaze (Wa i sar., 1958). Od tada, rađena su mnoga istraživanja na ovom polju, ali se studije nisu bavile poremećajem lipidnog statusa u odnosu na trajanje psorijaze.

Kod psorijaze je utvrđeno da je povišen nivo LDL i snižen nivo HDL holesterola povezan sa koronarnom bolešću i ubrzanim mortalitetom od KVB. Danas se smatra da je nealkoholna bolest masne jetre, takođe, komponenta MS, koja može progredirati u steatohepatitis sa komplikacijama kao što su ciroza i fibroza jetre (Capeau, 2008).

U nekim radovima je pokazano da oboleli od psorijaze pokazuju značajno povišen LDL i apolipoproteina B i A-1, kao i poremećen odnos holesterola i TAG u poređenju sa zdravim kontrolama (Rocha-Pereira i sar., 2001; Uyanik i sar., 2002; Piskin i sar., 2003), dok su Mallbris i sar. (2006a), imali slične rezultate kod obolelih, kod kojih je psorijaza trajala manje od jedne godine. Povezanost psorijaze sa gojaznošću navodi na zaključak da prekomerno masno tkivo može doprineti dislipidemiji, premda tačan odnos dislipidemije i psorijaze nije jasan. Ipak, smatra se da povećana produkcija lipolitičkih inflamatornih

citokina kao TNF-alfa, IL-6 i leptina, koji igraju ulogu u IR, može da indukuje i dislipidemiju (Van Hall i sar., 2003; Sommer i sar., 2006).

Brojne studije su potvrdile povezanost psorijaze i povećane prevalencije hipertrigliceridemije (Mallbris i sar., 2006a; Shapiro i sar., 2007; Setty i sar., 2007; Huerta i sar., 2007; Gerdes i sar., 2008). Mallbris i sar. (2006a), utvrdili su da ovakvi poremećaji postoje na početku psorijaze nezavisno od uzrasta, pola, BMI, pušenja, HTA i uzimanja alkohola, sugerišući da bi dislipidemija kod psorijaze mogla biti genetski determinisana, pre nego stečena. Polimorfizam gena za apolipoprotein E, koji je snažno povezan sa stanjem hiperlipidemije, nađen je kod pacijenata sa hroničnom plak i gutatnom psorijazom (Campalani i sar., 2006).

Uprkos dokazima da je hronična inflamacija, kao istaknuta karakteristika psorijaze, povezana sa hiperlipidemijom, nije bilo pokušaja da se ispituje lipidni metabolizam u ranim stadijumima psorijaze i nije poznato gotovo ništa o lipidnom profilu na početku bolesti.

Poznato je da poremećaj u sastavu VLDL partikula predisponira aterosklerozu. Dalje, povećan broj VLDL partikula je snažno povezan sa koronarnom bolesti. Različiti mehanizmi mogu povezivati VLDL sa aterosklerozom i koronarnom bolesti. Hipertrigliceridemija, sekundarno zbog povišenja VLDL, je povezana sa prokoagulantnim i protrombocitnim faktorima u krvi i utiče na adhezivnost trombocita. Trombociti slobodno cirkulišu ne adherišući između sebe niti za druge ćelije. Ipak, aktivirani trombociti adheriraju za sve lipoproteine posebno za VLDL, što može igrati važnu ulogu u progresiji ateroskleroze. Dalje, ostaci VLDL su prijemčivi za deponovanje u arterijskoj intimi i tako potenciraju rast aterosklerotskog plaka (Vanizor i sar., 2003).

HDL holesterol ima pozitivne efekte, a njegova najvažnija uloga je u reverznom transportu holesterola. Ipak, modifikovane partikule HDL se mogu naći u aterosklerotskom plaku. Modifikovani HDL utiče na stimulaciju efluksa holesterola iz penastih ćelija, vazoreaktivnost zavisnu od endotela i antioksidativnu reaktivnost, ali takođe stvara proaterogene vrste, koje inhibiraju sintezu azotnih oksida u endotelijalnim ćelijama (Vanizor i sar., 2003).

Mogući mehanizmi stvaranja proaterogenih disfunkcionalnih formi HDL su skorije predstavljeni. Apo-I, primarni konstituens HDL je selektivna meta za mijeloperoksidazu koja katalizuje oksidaciju HDL i Apo-I rezultujući selektivnom inhibicijom i reverznim

transportom holesterola od strane makrofaga. Nitrati i hlorinisane forme Apo-I mogu biti analizirane u serumu i pokazano je da su one značajno povišene kod ljudi koji imaju KVB. Dalje studije uključujući merenja oksidisanog HDL holesterola kod obolelih od psorijaze su opravdane (Vanizor i sar., 2003).

Potencijalna uloga lipidnih abnormalnosti koje same po sebi aficiraju imunski sistem je skorije diskutovana. U svetlu ovih nalaza, lipidne abnormalnosti viđene kod obolelih od psorijaze koje potenciraju aterogenezu, mogu paralelno olakšavati i produžavati inflamatornu reakciju u koži. Treba imati na umu da su neki autori utvrdili da nivo antitela protiv oksidisanog LDL korelira sa težinom psorijaze merenom PASI skorom (Vanizor i sar., 2003).

## **2. Ciljevi istraživanja**

---

1. Utvrditi prevalenciju metaboličkog sindroma i pojedinih njegovih komponenti kod obolelih od psorijaze.
2. Ispitati povezanost metaboličkog sindroma i njegovih komponenti kod obolelih od psorijaze u odnosu na njihove demografske karakteristike i kliničke karakteristike bolesti.
3. Utvrditi prediktivne faktore za metabolički sindrom kod obolelih od psorijaze.



### **3. Metod istraživanja**

---

### **3.1. Tip studije, mesto i vreme istraživanja**

Istraživanje po tipu hospitalne studije preseka (engl. *Hospital-based cross-sectional study*) sprovedeno je na Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, u periodu od oktobra 2011. godine do oktobra 2012. godine.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

### **3.2. Ispitanici**

U studiju su bila uključena 244 uzastopna pacijenta sa psorijazom, koji su ambulantno ili hospitalno lečeni od psorijaze. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: uzrast od 18 i više godina i postavljena klinička dijagnoza hronične plak psorijaze od strane dermatologa, najmanje 6 meseci pre početka istraživanja. Pacijenti sa psorijazom koji su lečeni sistemskom terapijom za psorijazu, uključujući acitretin, metotreksat, fototerapiju, ciklosporin ili biološku terapiju, unazad najmanje mesec dana, nisu bili uključeni u istraživanje.

Kontrolnu grupu činili su ambulantno i hospitalno lečeni pacijenti stariji od 18 godina, koji ne boluju od psorijaze ili bilo koje druge autoimunske ili hronične inflamatorne dermatološke bolesti. Kontrolna grupa obuhvatala je pacijente sa gljivičnim infekcijama kože i noktiju, seboroičnim keratozama, kutanim papilomima, virusnim bradavicama, mladežima, rozaceom, folikulitisom.

### **3.3. Prikupljanje podataka – anketiranje**

Po davanju pismene saglasnosti, pošto su prethodno upoznati sa ciljevima istraživanja, svi pacijenti koji su ispunjavali kriterijume za uključivanje u studiju su anketirani pod istim uslovima i kod svih su urađena antropometrijska merenja i adekvatne laboratorijske analize.

Za prikupljanje podataka u grupi obolelih od psorijaze (studijska grupa) o uzrastu, polu, bračnom stanju, mestu boravka, školskoj spremi, zanimanju, pušačkim navikama, konzumiranju alkohola, fizičkoj aktivnosti, porodičnoj anamnezi za psorijazu, vremenu početka, trajanju psorijaze i primenjenoj terapiji za psorijazu, korišćeni su epidemiološki upitnik, kao i podaci iz medicinske dokumentacije (prilog 1). Za prikupljanje opštih podataka pacijenata iz kontrolne grupe upitnik je sadržao ista pitanja, osim što je umesto pitanja o psorijazi sadržao podatak o dermatološkoj dijagnozi od koje je ispitanik iz kontrolne grupe lečen (prilog 2).

Pušački status je kategorisan kao: „nepušač“, „bivši pušač“ i „pušač“. Fizička aktivnost je procenjivana uz pomoć pitanja: „Koliko često vežbate u slobodno vreme najmanje 30 minuta“ i „Da li Vam to pravi nedostatak daha i teškoće sa disanjem?“ Oni ispitanici koji vežbaju četiri i više puta nedeljno smatrani su fizički aktivnim, oni koji vežbaju manje od četiri puta nedeljno, ali najmanje 2-3 puta mesečno, smatrani su srednje aktivnim, i oni koji vežbaju nekoliko puta godišnje ili uopšte ne vežbaju, kategorisani su kao neaktivni.

Za utvrđivanje intenziteta stresa kod obolelih od psorijaze korišćen je lingvistički validiran upitnik za ispitivanje stresa kod obolelih od psorijaze (engl. *Psoriasis Life Stress Inventory* – PLSI) (prilog 3). Ovaj upitnik kreirali su i objavili 1995. godine Gupta MA i Gupta AK i za njegovo prevođenje i primenu u našem istraživanju dobili smo pismeno odobrenje od autora, na čemu smo veoma zahvalni.

Upitnik se primenjuje za određivanje indeksa stresa kod osoba sa psorijazom, odnosi se na period od poslednje 4 nedelje, pri čemu oboleli od psorijaze odgovaraju na pitanje da li su doživeli određene životne situacije, vezane za prisustvo promena na koži. Ukoliko je odgovor odričan, skor je 0, a ukoliko je potvrđan može se skorirati koliko je doživljena životna situacija nanela stresa pacijentu, i to: 0 – nimalo, 1 – malo, 2 – umereno i 3 – mnogo. Ukupni skor je od 0 do 45.

Na osnovu odgovora i skoriranja pacijenti se mogu podeliti u dve grupe:

- 1) pacijenti koji reaguju značajno na stres povezan sa psorijazom (skor veći od 10);
- 2) pacijenti koji nemaju značajan nivo stresa povezan sa psorijazom (skor manji od 10).

Za utvrđivanje uticaja psorijaze na kvalitet života obolelih korišćen je Indeks kvaliteta života u psorijazi (engl. *Psoriasis disability index* – PDI) (prilog 4).

Ovaj široko primenjivan specifični upitnik za psorijazu pre 20 godina kreirao je Dr Andrew Finlay, a preveden je na najmanje 13 svetskih jezika, između ostalih i na srpski jezik.

Sastoji se od 15 pitanja vezanih za svakodnevne životne aktivnosti, a obuhvata period od 4 nedelje pre anketiranja. Oboleli od psorijaze su na skali od 0 do 3 (0 – nimalo, 1 – malo, 2 – mnogo, 3 – veoma mnogo), rangirali uticaj bolesti na njihove svakodnevne, profesionalne i slobodne aktivnosti, interpersonalne odnose, kao i na uticaj sprovođenja lokalne terapije na higijenu u kući. Maksimalni skor je 45 i označava najizraženiji negativan uticaj psorijaze na kvalitet života, dok se svaki skor veći od 10 smatra značajnim uticajem ove bolesti na kvalitet života.

### **3.4. Određivanje težine psorijaze**

Za određivanje težine psorijaze korišćeni su: Indeks raširenosti i težine kožnih promena (engl. *Psoriasis Area and Severity Index* – PASI), i Površina kože zahvaćena promenama (engl. *Body Surface Area* – BSA).

PASI, kao specifičan instrument, omogućava određivanje težine bolesti korišćenjem adekvatnih formula, a na osnovu procene četiri kriterijuma: površine kože zahvaćene promenama, intenziteta eritema, infiltracije i deskvamacije (prilog 5). Prilikom anketiranja, obavljen je pregled svih pacijenata sa psorijazom i vršena procena intenziteta eritema, infiltracije i deskvamacije promena, koja je skorirana prema datoj skali od 0 do 4, za svaki deo tela: glavu, trup, gornje i donje ekstremitete.

Procenjene vrednosti su sabrane i pomnožene sa već datim koeficijentima za pojedine delove tela i sa brojem kojim se skorira zahvaćena površina tela, (brojevi od 1 do 6 za zahvaćenost površine od 0 do 100%). Zatim su dobijeni proizvodi za svaki deo tela sabrani i dobijen je PASI skor, koji može biti u opsegu vrednosti od 0 (najniži skor) do 72 (najviši skor), s tim da viši skorovi označavaju težu bolest (prilog 5).

Psorijaza je smatrana blagom ukoliko je PASI skor manji od 10, srednje teškom od 10 do 20, a teškom kada je PASI skor veći od 20 (Naldi, 2010). Na osnovu ovog nalaza oboleli od psorijaze su podeljeni u 3 grupe: oboleli od blage forme psorijaze (PASI 1), oboleli od srednje teške forme psorijaze (PASI 2) i oboleli od teške forme psorijaze (PASI 3). Na osnovu ove podele ispitivana je povezanost težine psorijaze sa MS i njegovim komponentama.

Procena površine kože zahvaćene psorijazom (BSA) vršena je „metodom devetke” (Ramsay i Lawrence, 1991), pri čemu su glava i vrat, kao i gornji ekstremiteti obuhvatili svaki ponaosob 9% površine, prednja i zadnja strana trupa 36% površine, donji ekstremiteti po 18%, a genitalije 1%, što sve zajedno daje 100% površine kože.

Sličan rezultat dobija se metodom dlana, pri čemu se površina dlana smatra oko 1% površine kože. Na taj način površina čitave glave i vrata iznosi 10 dlanova odnosno 10% površine, površina gornjih ekstremiteta 20 dlanova (20%), trupa 30 dlanova (30%), a donjih ekstremiteta 40 dlanova (40%), što zbirno daje 100% površine kože.

BSA manji od 10%, svrstavao je psorijazu u lokalizovanu, dok su vrednosti BSA veće od 10% označavale diseminovani oblik bolesti (Gisoni i sar., 2007).

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

Od antropometrijskih merenja, kod svih pacijenata je beležena telesna visina, telesna težina i obim struka. Telesna težina u kilogramima (kg) i visina u metrima (m) merene su korišćenjem standardne vage i stadiometra. Indeks telesne mase (engl. *Body mass index* – BMI) je određivan na osnovu ove dve vrednosti po formuli  $BMI = TM/TV^2$  (kg/m<sup>2</sup>). BMI između 25 kg/m<sup>2</sup> i 30 kg/m<sup>2</sup> smatran je za prekomernu težinu, a BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup> za gojaznost.

Obim struka je meren u stojećem stavu pacijenta stavljanjem horizontalne trake oko abdomena u nivou gornje ivice karlične kosti.

Krvni pritisak meren je aparatom sa živinim manometrom, a beležena je srednja vrednost sistolnog i dijastolnog pritiska dva uzastopna merenja, nakon što je pacijent sedeo 15 minuta.

Laboratorijske analize: nivo glikemije, triglicerida, holesterola, HDL holesterola, CRP, insulina u serumu, mereni su standardnim biohemijskim procedurama, iz uzorka venske krvi uzetog naštinu, odnosno ujutru, nakon što pacijenti nisu konzumirali hranu najmanje 8h.

Indeksi IR su računati na osnovu vrednosti glikemije, insulinemije i trigliceridemije prema standardnim formulama (Lorenco i sar., 2010).

HOMA i QUICKI indeksi su računati pomoću formule, uz pomoć vrednosti insulina naštinu (engl. *Fasting Insulin* – FI) i glikemije naštinu (engl. *Fasting Glucose* – FG), a McA pomoću vrednosti FI i triglicerida (TAG) naštinu.

$$\text{HOMA} = \text{FI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{FG} (\text{mg/dl}) / 22,5$$

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{FI} + \log \text{FG mg/dl})$$

$$\text{McAuley (McA)} = \exp [2,63 - 0,28 \text{ FI (mU/l)} - 0,31 \ln (\text{TAG mmol/l})]$$

Smatra se da pacijenti imaju IR kada je  $\text{HOMA} \geq 2,6$ ,  $\text{QUICKI} \leq 0,33$ , a  $\text{McA} \leq 5,8$ . FI je mera IR i nivo  $\geq 12$  mU/l se smatra IR u nedijabetičnoj i u dijabetičnoj populaciji.

Vrednosti  $\text{CRP} \geq 3$  mg/l smatrane su povišenim.

### 3.5.1. Kriterijumi za dijagnozu metaboličkog sindroma

Metabolički sindrom (MS) je dijagnostikovano korišćenjem revidiranih kriterijuma National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP) III (NCEP, 2002). MS imali su ispitanici sa 3 ili više od sledećih 5 kriterijuma:

1. Abdominalna gojaznost (obim struka  $\geq 102$  cm kod muškaraca;  $\geq 88$  cm kod žena)
2. Hipertrigliceridemija (trigliceridi  $\geq 1,7$  mmol/l)
3. Snižen nivo HDL holesterola ( $< 1,03$  mmol/l kod muškaraca;  $< 1,29$  mmol/l kod žena)
4. Povišen krvni pritisak ( $\geq 130/85$  mmHg) ili antihipertenzivna terapija
5. Povišen nivo glukoze ( $\geq 5,6$  mmol/l) ili prisustvo dijabetesa

### 3.6. Statistička analiza

Kategorijalne varijable su izražavane brojkama i procentima, dok su kontinuirane varijable predstavljane kao srednje vrednosti  $\pm$  standardna devijacija (SD).

Urađena je analiza demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata u studijskoj i kontrolnoj grupi. Za ispitivanje povezanosti između različitih varijabli korišćeni su  $\chi^2$  test (za kategorijalne varijable) i Studentov t-test i ANOVA (za kontinuirane varijable).

Za procenu korelacije između pojedinih komponenti MS, uzrasta, PLSI skora i PASI skora korišćena je linearna korelacija izražena Pirsonovim koeficijentom (r).

Za procenu uticaja demografskih varijabli (pol, obrazovanje), kliničkih varijabli (trajanje bolesti, PASI skor) i stresa (PLSI skor) na kvaliteta života obolelih (PDI skor kao zavisna varijabla) korišćena je multipla linearna regresiona analiza.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom ispitivana je moguća zavisna povezanost između pojedinih varijabli i MS (prisustvo, odnosno odsustvo MS).

Multivarijantna logistička regresiona analiza korišćena je za ispitivanje prediktivnih faktora za pripadnost grupi. Oboleo/nije oboleo od psorijaze je bila zavisna varijabla, a nezavisne varijable su bile uzrast, pol, školska sprema, pušenje, metabolički sindrom i CRP.

Multivarijantna logistička regresiona analiza (Enter metod) korišćena je i za ispitivanje prediktivnih faktora za MS kod obolelih od psorijaze. Prisustvo, odnosno odsustvo MS bila je zavisna varijabla, dok su uzrast u vreme početka psorijaze, dužina trajanja bolesti, težina bolesti (PASI) i fizička aktivnost, bile nezavisne varijable. Ovakav odabir nezavisnih varijabli baziran je na literaturnim podacima (Gisoni i sar., 2007; Takahashi i sar., 2009; Wilson i sar., 2012), a moguća korelacija među njima procenjivana je korišćenjem VIF (engl. *Variance Inflation Factor*). Model je, takođe, testiran za interakciju između varijabli. Interakcije sa polom i godinama su uzete u obzir.

Verovatnoća od 0,05 i manja, smatrana je značajnom.

Za statističku analizu korišćen je statistički paket za socijalne nauke, verzija 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **4. Rezultati istraživanja**

---



#### 4.1. Deskripcija ispitivane populacije

Sociodemografske karakteristike ispitanika prikazane su na tabeli 3.

Tabela 3. Sociodemografske karakteristike ispitanika

Karakteristika	Oboleli od psorijaze (n=244)	Kontrolna grupa (n=163)	P
	X±SD	X±SD	
<b>Uzrast</b>	53,54±15,16	43,69±14,68	<0,001*
	n (%)	n (%)	
<b>Pol</b>			
Muškarci	160 (65,6)	53 (32,5)	<0,001†
Žene	84 (34,4)	110 (67,5)	
<b>Mesto boravka</b>			
Selo	65 (26,6)	33 (20,2)	0,139†
Grad	179 (73,4)	130 (79,8)	
<b>Bračno stanje</b>			
Neoženjen/neudata	40 (16,4)	43 (26,4)	0,026†
Oženjen/udata	155 (63,5)	100 (61,3)	
Razveden/a	18 (7,4)	10 (6,1)	
Udovac/ica	31 (12,7)	10 (6,1)	
<b>Stepen obrazovanja:</b>			
Bez škole	15 (6,1)	2 (1,2)	<0,001†
Osnovna škola	61 (25,0)	17 (10,4)	
Srednja škola	127 (52,0)	79 (48,5)	
Viša škola	23 (9,4)	19 (11,7)	
Fakultet	18 (7,4)	46 (28,2)	
<b>Zaposlenost</b>			
Nezaposlen	36 (14,8)	23 (14,3)	<0,001†
Zaposlen <sup>a</sup>	92 (37,7)	95 (59,0)	
Neaktivan <sup>b</sup>	116 (47,5)	43 (26,7)	
<b>Porodična anamneza za psorijazu</b>			
Ne	182 (74,6)	159 (97,5)	<0,001†
Da	62 (25,4)	4 (2,5)	

\* t-test; † $\chi^2$  test

<sup>a</sup> poljoprivrednik, radnik, laborant/tehničar, službenik, stručnjak, slobodna profesija

<sup>b</sup> učenik/student, domaćica, penzioner

Istraživanjem je obuhvaćeno 407 ispitanika, od kojih je 244 ispitanika pripadalo grupi obolelih od psorijaze, a 163 ispitanika kontrolnoj grupi. Među ispitanicima obolelim od

psorijaze (grupa obolelih) bilo je skoro dva puta više muškaraca nego žena (65,6% naspram 34,4%), dok je kontrolnu grupu sačinjavalo oko dva puta više žena (67,5% naspram 32,5%).

Prosečna starost ispitanika u grupi obolelih od psorijaze bila je  $53,54 \pm 15,16$ , a u kontrolnoj grupi  $43,69 \pm 14,68$ . Najmlađi pacijent u grupi obolelih od psorijaze imao je 19, a najstariji 87 godina, dok je u kontrolnoj grupi najmlađi pacijent imao 18, a najstariji 85 godina. Oboleli od psorijaze bili su značajno stariji od ispitanika kontrolne grupe ( $p < 0,001$ ).

Najveći broj ispitanika je živio u gradu (73,4% obolelih i 79,8% ispitanika kontrolne grupe). U bračnoj zajednici bio je najveći procenat ispitanika u obe grupe (63,5% obolelih od psorijaze, 61,3% kontrola). Oboleli od psorijaze i pripadnici kontrolne grupe se nisu statistički značajno razlikovali u pogledu bračnog statusa, kao ni u pogledu mesta boravka.

Bez osnovnog obrazovanja bilo je 6,1% obolelih od psorijaze, nasuprot 1,2% u kontrolnoj grupi. Sa završenom osnovnom školom bilo je 25% obolelih od psorijaze, a 10,4% kontrola, dok je srednju školu završilo 52% obolelih od psorijaze i 48,5% ispitanika kontrolne grupe. Višu školu završio je sličan procenat ispitanika u obe grupe (9,4% naspram 11,7%), dok je fakultetski obrazovanih bilo 7,4% u grupi obolelih od psorijaze, a 28,2% ispitanika kontrolne grupe. Razlika među grupama u odnosu na obrazovanje je statistički značajna ( $p < 0,001$ ).

U obe grupe zapaža se sličan procenat nezaposlenih (14,8% naspram 14,3%), dok je zaposlenih u grupi obolelih od psorijaze bilo 37,7% a u kontrolnoj grupi 59,0%. Neaktivnih (u koje smo ubrojili učenike, studente, domaćice i penzionere) bilo je 47,5% u grupi obolelih od psorijaze, a 26,7% u kontrolnoj grupi. Generalno, grupe su se u odnosu na zaposlenost značajno statistički razlikovale ( $p < 0,001$ ).

Pozitivna porodična anamneza za psorijazu bila je značajno više zastupljena u grupi obolelih od psorijaze (25,4%), dok je u kontrolnoj grupi samo 2,5% ispitanika imalo bližeg ili daljeg rođaka koji boluje od ove bolesti ( $p < 0,001$ ).

Ispitanici u grupi obolelih od psorijaze su se značajno razlikovali prema uzrastu, polu, stepenu obrazovanja, zaposlenosti i porodičnoj anamnezi za psorijazu, od ispitanika u kontrolnoj grupi, dok u odnosu na mesto boravka i bračno stanje razlike nije bilo (tabela 3).

Tabela 4. Antropometrijske, kliničke i biohemijske karakteristike ispitanika

Karakteristika	Oboleli od psorijaze (n=244)	Kontrolna grupa (n=163)	P*
	X±SD	X±SD	
<b>TT</b> (kg)	80,87±15,58	74,51±16,01	0,753
<b>TV</b> (cm)	172,58±8,75	170,96±8,71	0,682
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	27,15±4,87	25,45±4,89	0,503
<b>Obim struka</b> (cm)	95,40±13,62	84,54±13,62	<0,001
<b>SKP</b> (mmHg)	132,08±17,59	119,00±11,61	<0,001
<b>DKP</b> (mmHg)	80,62±10,62	75,04±8,27	0,286
<b>Trigliceridi</b> (mmol/l)	1,66±0,90	1,43±0,97	0,014
<b>Holesterol</b> (mmol/l)	5,13±1,10	5,23±1,14	0,741
<b>HDL holesterol</b> (mmol/l)	1,17±0,31	1,35±0,42	<0,001
<b>Glukoza</b> (mmol/l)	5,16±2,03	4,84±1,36	0,061
<b>CRP</b> (mg/l)	6,51±13,14	1,62±1,62	0,002
<b>Insulin</b> (pmol/l)	74,66±67,09	64,99±50,73	0,129

\*t-test

TT: telesna težina; TV: telesna visina; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein; CRP: C-reaktivni protein

Kao što je prikazano na tabeli 4, srednja vrednost BMI kod obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe nije se značajno statistički razlikovala (27,15±4,87 kg/m<sup>2</sup> naspram 25,45±4,89 kg/m<sup>2</sup>; p=0,503), dok je obim struka bio značajno veći kod obolelih od psorijaze 95,40±13,62, naspram 84,54±13,62 u kontrolnoj grupi (p<0,001).

Prosečna vrednost sistolnog arterijskog krvnog pritiska u grupi obolelih od psorijaze iznosila je 132,08±17,59 mmHg i značajno se razlikovala od vrednosti sistolnog pritiska ispitanika iz kontrolne grupe (119,00±11,61 mmHg; p<0,001). Prosečna vrednost dijastolnog krvnog pritiska kod obolelih od psorijaze iznosila je 80,62±10,62 mmHg, a u kontrolnoj grupi 75,04±8,27 mmHg, što statistički nije značajna razlika (p=0,286).

Prosečne vrednosti triglicerida su se razlikovale među obolelima od psorijaze i kontrolama (p=0,014), kao i vrednosti HDL holesterola, čija je razlika bila visoko statistički značajna (p=0,001). Među grupama nije bilo značajne razlike u srednjim vrednostima ukupnog holesterola (p=0,741), glikemije (p=0,061) i insulina (p=0,129), dok su vrednosti CRP bile značajno više u grupi obolelih od psorijaze (6,51±13,14 naspram 1,62±1,62; p=0,002) (tabela 4).

Tabela 5. Zdravstvene navike ispitanika

Karakteristika	Oboleli od psorijaze (n=244)	Kontrolna grupa (n=163)	P*
	n (%)	n (%)	
<b>Pušenje</b>			
Nepušač	70 (28,7)	92 (56,4)	<0,001
Pušač	103 (42,2)	39 (23,9)	
Bivši pušač	71 (29,1)	32 (19,6)	
<b>Konzumiranje alkohola</b>			
Ne	76 (31,3)	85 (52,1)	<0,001
Da	119 (48,8)	70 (42,9)	
Da, ranije	49 (20,1)	8 (4,9)	
<b>Fizička aktivnost</b>			
Ne	147 (60,2)	70 (42,9)	0,003
Retko	71 (29,1)	66 (40,5)	
Redovno	26 (10,7)	27 (16,6)	

\* $\chi^2$  test

U grupi obolelih od psorijaze je bilo više pušača u odnosu na kontrolnu grupu (42,2% naspram 23,9%), kao i bivših pušača (29,1% naspram 19,6%). Prema ovoj životnoj navici grupe su se značajno razlikovale ( $p < 0,001$ ).

Naviku konzumiranja alkohola u grupi obolelih od psorijaze prijavilo je 48,8% ispitanika, uz 20,1% onih koji su ranije konzumirali alkohol, a u kontrolnoj grupi 42,9% je dalo pozitivan odgovor, a onih koji su ranije konzumirali alkohol bilo je 4,9%. Prema navikama u konzumiranju alkohola grupe su se takođe značajno razlikovale ( $p < 0,001$ ).

Na osnovu podataka o fizičkoj aktivnosti, zapaža se da je u grupi obolelih od psorijaze bilo 60,2% neaktivnih, a u kontrolnoj grupi 42,9%. Retko obavljanje fizičke aktivnosti je zabeleženo kod 29,1% obolelih od psorijaze, dok je u kontrolnoj grupi ovaj procenat iznosio 40,5%. Redovnom fizičkom aktivnošću se bavilo 10,7% obolelih od psorijaze i 16,6% obolelih od drugih kožnih bolesti, u kontrolnoj grupi. Razlika među grupama je statistički značajna ( $p = 0,003$ ) (tabela 5).

## 4.2. Indeksi insulinske rezistencije (IR) u ispitivanoj populaciji

Tabela 6. HOMA indeks IR u ispitivanoj populaciji po polu

HOMA	Oboleli od psorijaze n (%)	Kontrolna grupa n (%)	P*
	Muškarci (n=213)		
< 2,6	122 (77,7)	42 (82,4)	0,480
≥ 2,6	35 (22,3)	9 (17,6)	
	Žene (n=194)		
< 2,6	55 (68,8)	80 (76,9)	0,214
≥ 2,6	25 (31,2)	24 (23,1)	
	Svi (n=407)		
< 2,6	177 (74,7)	122 (78,7)	0,360
≥ 2,6	60 (25,3)	33 (21,3)	

\* $\chi^2$  test

IR: insulinska rezistencija

Postojanje IR, odnosno HOMA indeks  $\geq 2,6$  registrovan je kod 25,3% obolelih od psorijaze i kod 21,3% pacijenata u kontrolnoj grupi. Statistički značajna razlika nije utvrđena u celoj grupi, kao ni prema polovima (tabela 6).

Tabela 7. QUICKI indeks IR u ispitivanoj populaciji po polu

QUICKI	Oboleli od psorijaze n (%)	Kontrolna grupa n (%)	P*
	Muškarci (n=213)		
> 0,33	121 (78,6)	42 (82,4)	0,562
≤ 0,33	33 (21,4)	9 (17,6)	
	Žene (n=194)		
> 0,33	54 (69,2)	80 (77,7)	0,200
≤ 0,33	24 (30,8)	23 (22,3)	
	Svi (n=407)		
> 0,33	175 (75,4)	122 (79,2)	0,387
≤ 0,33	57 (24,6)	32 (20,8)	

\* $\chi^2$  test

IR: insulinska rezistencija

Postojanje IR, na osnovu vrednosti QUICKI indeksa  $\leq 0,33$ , utvrđeno je kod 24,6% obolelih od psorijaze i kod 20,8% ispitanika u kontrolnoj grupi, bez statistički značajne razlike (tabela 7).

Tabela 8. McAuley indeks IR u ispitivanoj populaciji po polu

McAuley	Oboleli od psorijaze n (%)	Kontrolna grupa n (%)	<i>P</i> *
	<b>Muškarci (n=213)</b>		
> 5,8	118 (75,2)	39 (76,5)	0,850
$\leq 5,8$	39 (24,8)	12 (23,5)	
<b>Žene (n=194)</b>			
> 5,8	56 (70,0)	87 (83,7)	0,027
$\leq 5,8$	24 (30,0)	17 (16,3)	
<b>Svi (n=407)</b>			
> 5,8	174 (73,4)	126 (81,3)	0,087
$\leq 5,8$	63 (26,6)	29 (18,7)	

\* $\chi^2$  test

IR: insulinska rezistencija

Kod žena obolelih od psorijaze, McAuley indeks  $\leq 5,8$ , koji je pokazatelj IR, bio je značajno učestaliji. Registrovan je kod 30% žena obolelih od psorijaze, naspram 16,3% žena u kontrolnoj grupi ( $p=0,027$ ). Kod muškaraca, kao i poređenjem grupa bez obzira na pol, nije utvrđena značajna razlika (tabela 8).

### 4.3. Prisustvo metaboličkog sindroma i njegovih komponenti u ispitivanim grupama

Tabela 9. Prisustvo metaboličkog sindroma u ispitivanoj populaciji po polu

Metabolički sindrom	Oboleli od psorijaze n (%)	Kontrolna grupa n (%)	P*
	Muškarci (n=213)		
Ne	90 (56,3)	45 (84,9)	<0,001
Da	70 (43,8)	8 (15,1)	
	Žene (n=194)		
Ne	44 (52,4)	86 (78,2)	<0,001
Da	40 (47,6)	24 (21,8)	
	Svi (n=407)		
Ne	134 (54,9)	131 (80,4)	<0,001
Da	110 (45,1)	32 (19,6)	

\* $\chi^2$  test

Metabolički sindrom (MS) je bio prisutan kod 45,1% ispitanika u grupi obolelih od psorijaze i kod 19,6% ispitanika u kontrolnoj grupi. Razlika je bila visoko statistički značajna ( $p < 0,001$ ). Poređenjem grupe obolelih od psorijaze i kontrolne grupe prema polu, takođe se zapaža statistički značajna razlika. MS je u grupi obolelih od psorijaze bio znatno učestaliji kako kod muškaraca (43,8% naspram 15,1% u kontrolnoj grupi), tako i kod žena (47,6% naspram 21,8% u kontrolnoj grupi) (tabela 9).

Tabela 10. Učestalost broja komponenti MS u ispitivanoj populaciji po polu

Pol	Komponente metaboličkog sindroma – n (%)						P*
	0	1	2	3	4	5	
<b>Muškarci</b> (n=213)							
Oboleli od psorijaze (n=160)	18 (11,3)	33 (20,6)	39 (24,4)	37 (23,1)	27 (16,9)	6 (3,8)	<0,001
Kontrolna grupa (n=53)	21 (39,6)	12 (22,6)	12 (22,6)	5 (9,4)	2 (3,8)	1 (1,9)	
<b>Žene</b> (n=194)							
Obolele od psorijaze (n=84)	8 (9,5)	14 (16,7)	22 (26,2)	19 (22,6)	15 (17,9)	6 (7,1)	<0,001
Kontrolna grupa (n=110)	38 (34,5)	31 (28,2)	17 (15,5)	15 (13,6)	8 (7,3)	1 (0,9)	
<b>Svi</b> (n=407)							
Oboleli od psorijaze (n=244)	26 (10,7)	47 (19,3)	61 (25,0)	56 (23,0)	42 (17,2)	12 (4,9)	<0,001
Kontrolna grupa (n=163)	59 (36,2)	43 (26,4)	29 (17,8)	20 (12,3)	10 (6,1)	2 (1,2)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Od ukupnog broja obolelih od psorijaze 10,7% nije imalo nijednu komponentu MS, dok je u kontrolnoj grupi zabeleženo 36,2%. Jedna od komponenti MS u grupi obolelih od psorijaze utvrđena je kod 19,3%, a u kontrolnoj grupi kod 26,4%. Sa dve komponente MS bilo je 25,0% obolelih od psorijaze, a 17,8% kontrola. Tri komponente MS (što je kriterijum za dijagnozu MS) u grupi obolelih od psorijaze imalo je 23%, a u kontrolnoj grupi 12,3%. Četiri komponente takođe su zabeležene sa većom učestalošću kod obolelih od psorijaze 17,2% naspram 6,1% u kontrolnoj grupi. Svih pet komponenti MS u grupi obolelih od psorijaze imalo je 4,9%, a u kontrolnoj grupi 1,2% ispitanika. Prema učestalosti komponenti MS, grupa obolelih od psorijaze značajno se razlikovala od kontrolne grupe ( $p < 0,001$ ). Sličan odnos se uočava i analiziranjem podataka o učestalosti komponenti MS u grupi obolelih od psorijaze i kontrolnoj grupi, razvrstanih prema polu (tabela 10).



Tabela 11. Indeks telesne mase (BMI) u ispitivanoj populaciji po polu

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Oboleli od psorijaze	Kontrolna grupa	P*
	n (%)	n (%)	
	<b>Muškarci (n=213)</b>		
0–24,9	60 (37,7)	22 (41,5)	0,376
25,0–29,9	57 (35,8)	22 (41,5)	
≥ 30	42 (26,4)	9 (17,0)	
	<b>Žene (n=194)</b>		
0–24,9	30 (35,7)	68 (61,8)	0,001
25,0–29,9	27 (32,1)	24 (21,8)	
≥ 30	27 (32,1)	18 (16,4)	
	<b>Svi (n=407)</b>		
0–24,9	90 (37,0)	90 (55,2)	0,001
25,0–29,9	84 (34,6)	46 (28,2)	
≥ 30	69 (28,4)	27 (16,6)	

\* $\chi^2$  test

BMI: Body Mass Index

Povećane vrednosti indeksa telesne mase (engl. *Body mass index* – BMI), koje ukazuju na prekomernu uhranjenost (BMI 25,0–29,9 kg/m<sup>2</sup>), nisu se značajno razlikovale između osoba muškog pola u grupi obolelih od psorijaze i kontrolnoj grupi (35,8% naspram 41,5%). Slično je sa vrednostima BMI koje ukazuju na gojaznost (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>), p=0,376. Poređenjem osoba ženskog pola zapaža se značajna razlika: kod obolelih od psorijaze gojaznost je izmerena kod 32,1%, a u kontrolnoj grupi kod 16,4% (p=0,001). Poređenjem svih ispitanika u odnosu na BMI nalazi se značajno povećana učestalost gojaznosti u grupi obolelih od psorijaze u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (28,4% naspram 16,6%; p=0,001) (tabela 11).

Tabela 12. Obim struka u ispitivanoj populaciji po polu

Obim struka	Oboleli od psorijaze n (%)	Kontrolna grupa n (%)	P*
	<b>Muškarci (n=213)</b>		
< 102cm	95 (54,9)	44 (83,0)	0,002
≥ 102cm	65 (40,6)	9 (17,0)	
<b>Žene (n=194)</b>			
< 88cm	35 (41,7)	76 (69,1)	<0,001
≥ 88cm	49 (58,3)	34 (30,9)	
<b>Svi (n=407)</b>			
< 102cm/ < 88cm	130 (53,3)	120 (73,6)	<0,001
≥ 102cm/ ≥ 88cm	114 (46,7)	43 (26,4)	

\* $\chi^2$  test

Prema vrednostima obima struka, utvrđena je značajna razlika između grupa, kod osoba muškog, kao i kod osoba ženskog pola. Kod 40,6% muškaraca obolelih od psorijaze postojala je abdominalna gojaznost, nasuprot kontrolnoj grupi, gde je procenat bio značajno niži, 17%; ( $p=0,002$ ). Kod žena obolelih od psorijaze, takođe, je povećan obim struka bio učestaliji (58,3%) u odnosu na žene koje nisu obolele od psorijaze (30,9%);  $p<0,001$ . Utvrđena je stastički visoko značajna razlika između obolelih od psorijaze i kontrola (46,7% naspram 26,4%;  $p<0,001$ ), na osnovu vrednosti obima struka kao komponente MS (tabela 12).

Tabela 13. Hipertenzija u ispitivanoj populaciji po polu

Krvni pritisak (mmHg)	Oboleli od psorijaze	Kontrolna grupa	P*
	n (%)	n (%)	
	<b>Muškarci (n=213)</b>		
< 130/85	44 (27,5)	41 (77,4)	<0,001
≥ 130/85	116 (72,5)	12 (22,6)	
	<b>Žene (n=194)</b>		
< 130/85	36 (42,9)	80 (72,7)	<0,001
≥ 130/85	48 (57,1)	30 (27,3)	
	<b>Svi (n=407)</b>		
< 130/85	80 (32,8)	121 (74,2)	<0,001
≥ 130/85	164 (67,2)	42 (25,8)	

\* $\chi^2$  test

Povišene vrednosti krvnog pritiska u grupi obolelih od psorijaze imalo je 72,5% muškaraca i 57,1% žena. Utvrđena je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ), u odnosu na ispitanike kontrolne grupe kod kojih je učestalost hipertenzije iznosila 22,6% za muškarce i 27,3% za žene. Sumarno, povišen krvni pritisak imalo je 67,2% pacijenata sa psorijazom, naspram 25,8% pacijenata bez psorijaze, što je statistički visoko značajna razlika ( $p < 0,001$ ) (tabela 13).

Tabela 14. Dijabetes u ispitivanoj populaciji po polu

Glikemija	Oboleli od psorijaze	Kontrolna grupa	P*
	n (%)	n (%)	
	<b>Muškarci (n=213)</b>		
0–5,5 mmol/l	106 (66,3)	46 (86,8)	0,004
≥ 5,6 mmol/l ili DM tip 2	54 (33,8)	7 (13,2)	
	<b>Žene (n=194)</b>		
0–5,5 mmol/l	61 (72,6)	95 (86,4)	0,017
≥ 5,6 mmol/l ili DM tip 2	23(27,4)	15 (13,6)	
	<b>Svi (n=407)</b>		
0–5,5 mmol/l	167 (68,4)	141 (86,5)	<0,001
≥ 5,6 mmol/l ili DM tip 2	77 (31,6)	22 (13,5)	

\* $\chi^2$  test; DM: diabetes mellitus

U grupi obolelih od psorijaze, 33,8% muškaraca je imalo povišene vrednosti glikemije ili je lečeno od DM tip 2, naspram 13,2% muškaraca u kontrolnoj grupi ( $p=0,004$ ). Kod žena je u grupi sa psorijazom bilo 27,4% sa glikemijom  $\geq 5,6$  mmol/l ili DM tip 2, a u kontrolnoj grupi 13,6% ( $p=0,017$ ), što je takođe značajna razlika. Poređenjem svih ispitanika utvrđena je značajna razlika između obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe u odnosu na povišene vrednosti glikemije (tabela 14).

Vrednost triglicerida u ispitivanoj populaciji prikazana je na tabeli 15. Grupa obolelih od psorijaze muškog pola nije se značajno razlikovala prema nivou triglicerida u odnosu na kontrolnu grupu, dok je kod žena hipetrigliceridemija bila značajno učestalija kod obolelih od psorijaze (35,7% naspram 21,8%;  $p=0,032$ ). Učestalost hipertrigliceridemije bila je značajno veća u grupi obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (38,1% naspram 24,5%;  $p=0,04$ ) (tabela 15).

Vrednosti HDL holesterola, prikazane na tabeli 16, značajno su se razlikovale u grupi žena sa i bez psorijaze, pri čemu je učestalost sniženih vrednosti HDL holesterola kod obolelih od psorijaze bila veća u odnosu na kontrolnu grupu. Među muškom populacijom, kao i sumarno, nije bilo razlike u učestalosti HDL holesterola između ispitanika studijske i kontrolne grupe (tabela 16).

Tabela 15. Trigliceridi u ispitivanoj populaciji po polu

Trigliceridi	Oboleli od psorijaze	Kontrolna grupa	P*
	n (%)	n (%)	
	<b>Muškarci (n=213)</b>		
0–1,69 mmol/l	97 (60,6)	37 (69,8)	0,230
≥ 1,7 mmol/l	63 (39,4)	16 (30,2)	
	<b>Žene (n=194)</b>		
0–1,69 mmol/l	54 (64,3)	86 (78,2)	0,032
≥ 1,7 mmol/l	30 (35,7)	24 (21,8)	
	<b>Svi (n=407)</b>		
0–1,69 mmol/l	151 (61,9)	141 (75,5)	0,004
≥ 1,7 mmol/l	93 (38,1)	40 (24,5)	

\* $\chi^2$  test

Tabela 16. HDL holesterol u ispitivanoj populaciji po polu

HDL holesterol	Oboleli od psorijaze	Kontrolna grupa	P*
	n (%)	n (%)	
	<b>Muškarci (n=213)</b>		
≥ 1,03 mmol/l	98 (61,3)	32 (61,5)	0,970
< 1,03 mmol/l	62 (38,8)	20 (38,5)	
	<b>Žene (n=194)</b>		
≥ 1,29 mmol/l	28 (33,7)	66 (60,0)	<0,001
< 1,29 mmol/l	55 (66,3)	44 (40,0)	
	<b>Svi (n=407)</b>		
≥ 1,03 mmol/l ≥ 1,29 mmol/l	126 (51,9)	98 (60,5)	0,087
< 1,03 mmol/l < 1,29 mmol/l	117 (48,1)	64 (39,5)	

\* $\chi^2$  test

HDL: High Density Lipoprotein

Tabela 17. Multivarijantna logistička regresiona analiza predikcije pripadnosti grupe (obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe)

Varijabla	UO	IP 95%	P
Uzrast	1,03	1,01–1,04	0,003
Muški pol <sup>a</sup>	3,89	2,35–6,45	<0,001
Obrazovanje <sup>b</sup>			
Bez škole	14,48	2,56–81,71	0,002
Osnovna škola	5,15	2,09–12,66	<0,001
Srednja škola	3,32	1,58–6,93	0,001
Viša škola	2,26	0,85–5,95	0,098
Pušenje	1,68	1,26–2,24	<0,001
MS	1,91	1,08–3,38	0,027
CRP	1,20	1,08–1,34	0,001

a: referentne vrednosti za žene; b: referentne vrednosti za fakultet  
 UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja; MS: metabolički sindrom;  
 CRP: C-reaktivni protein

Starije životno doba, muški pol, niži stepen obrazovanja, pušenje, prisustvo MS i viši nivo CRP su faktori rizika za psorijazu.

#### 4.4. Prisustvo stresa kod obolelih od psorijaze

Tabela 18. Prisustvo stresa kod obolelih od psorijaze merenog PLSI upitnikom

PLSI skor	Oboleli od psorijaze			Ukupno	P*
	PASI 1	PASI 2	PASI 3		
PLSI < 10 n (%)	43 (57,3)	32 (38,1)	21 (24,7)	96 (39,3)	<0,001
PLSI ≥ 10 n (%)	32 (42,7)	52 (61,9)	64 (75,3)	148 (60,7)	
Ukupno n (%)	75 (100,0)	84 (100,0)	85 (100,0)	244 (100,0)	

\*  $\chi^2$  test; PLSI: Psoriasis Life Stress Inventory; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

Na tabeli 18 prikazana je učestalost stresa (PLSI < 10 i PLSI ≥ 10) merenog pomoću specifičnog upitnika – PLSI (engl. *Psoriasis Life Stress Inventory*) kod obolelih od psorijaze

u zavisnosti od težine bolesti. PLSI skor  $\geq 10$ , što se smatra značajnim stresogenim reagovanjem na bolest, zabeležen je kod 60,7% svih obolelih od psorijaze, sa većom učestalošću kod obolelih od srednje teške (PASI 2) i teške forme psorijaze (PASI 3), dok je kod obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1) učestalost PLSI skora  $< 10$  bila više zastupljena. Razlika u PLSI skoru među grupama bila je statistički značajna ( $p < 0,001$ ) (tabela 18).

S ciljem da se ispita odnos između demografskih i kliničkih varijabli i stresa udruženog sa psorijazom (merenog pomoću upitnika PLSI) i opažene nesposobnosti u svakodnevnom životu (merene pomoću upitnika PDI, engl. *Psoriasis Disability Index*) urađena je multipla linearna regresiona analiza.

Tabela 19. Rezultati multiple linearne regresione analize (n=201)

<b>Varijabla</b>	<b>B*</b>	<b>P</b>
<b>PLSI</b>	0,438	<0,001
<b>PASI</b>	0,154	0,001
<b>Obrazovanje</b>	-1,399	0,025

\*B: nestandardizovani regresioni koeficijent; PLSI: Psoriasis Life Stress Inventory;  
PASI : Psoriasis Area and Severity Index

Rezultati ukazuju da stres, teža bolest i niži nivo obrazovanja doprinose lošijem kvalitetu života obolelih od psorijaze (tabela 19).

#### 4.5. Karakteristike obolelih od psorijaze u zavisnosti od težine bolesti

Podela obolelih od psorijaze vršena je prema vrednosti PASI skora na 3 grupe: grupa PASI 1 obuhvatala je obolele od blage forme psorijaze (PASI <10), PASI 2 – obolele od srednje teške psorijaze (PASI 10–20), PASI 3 – obolele od teške forme psorijaze (PASI >20). Grupa PASI 1 brojala je 75, PASI 2 – 84, a PASI 3 – 85 pacijenata.

##### 4.5.1. Karakteristike obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1)

Tabela 20. Sociodemografske karakteristike obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 1 (n=75)	Kontrolna grupa (n=163)	P
	X±SD	X±SD	
<b>Uzrast</b>	51,29±16,55	43,69±14,68	<0,001*
	n (%)	n (%)	
<b>Pol</b>			
Muškarci	46 (61,3)	53 (32,5)	<0,001†
Žene	29 (38,7)	110 (67,5)	
<b>Mesto boravka</b>			
Selo	33 (26,6)	33 (20,2)	0,847†
Grad	130 (73,4)	130 (79,8)	
<b>Bračno stanje</b>			
Neoženjen/neudata	43 (26,4)	13 (17,3)	0,404†
Oženjen/udata	100 (61,4)	49 (65,3)	
Razveden/a	10 (6,1)	6 (8,0)	
Udovac/ica	10 (6,1)	7 (9,3)	
<b>Stepen obrazovanja:</b>			
Bez škole	3 (4,0)	2 (1,2)	0,009†
Osnovna škola	14 (18,7)	17 (10,4)	
Srednja škola	43 (57,3)	79 (48,5)	
Viša škola	8 (10,7)	19 (11,7)	
Fakultet	7 (9,3)	46 (28,2)	
<b>Zaposlenost</b>			
Nezaposlen	29 (38,7)	95 (58,3)	0,008†
Zaposlen <sup>a</sup>	12 (16,0)	23 (14,1)	
Neaktivan <sup>b</sup>	34 (45,3)	43 (26,4)	

\* t- test † $\chi^2$  test

<sup>a</sup> poljoprivrednik, radnik, laborant/tehničar, službenik, stručnjak, slobodna profesija

<sup>b</sup> učenik/student, domaćica, penzioner

Oboleli od blage forme psorijaze značajno su se razlikovali po godinama starosti, srednja vrednost iznosila je 51,29±16,55, naspram srednje vrednosti od 43,69±14,68 u



kontrolnoj grupi ( $p < 0,001$ ). Muškaraca je bilo značajno više u grupi sa psorijazom, dok je žena bilo više u kontrolnoj grupi ( $p < 0,001$ ). Prema stepenu obrazovanja i zaposlenosti postojala je statistički značajna razlika između studijske i kontrolne grupe, dok se prema bračnom stanju i mestu boravka, ispitanici nisu značajno razlikovali (tabela 20).

Tabela 21. Antropometrijske, kliničke i biohemijske karakteristike obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 1 (n=75)	Kontrolna grupa (n=163)	P*
	X±SD	X±SD	
<b>TT</b> (kg)	80,45±16,41	74,51±16,01	0,009
<b>TV</b> (cm)	172,96±9,40	170,96±8,71	0,112
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26,78±4,25	25,45±4,89	0,045
<b>Obim struka</b> (cm)	93,80±13,43	84,54±13,62	<0,001
<b>SKP</b> (mmHg)	130,31±17,98	119,00±11,61	<0,001
<b>DKP</b> (mmHg)	80,41±11,06	75,04±8,27	<0,001
<b>Trigliceridi</b> (mmol/l)	1,59±0,77	1,43±0,97	0,200
<b>Holesterol</b> (mmol/l)	5,24±1,01	5,23±1,14	0,961
<b>HDL holesterol</b> (mmol/l)	1,22±0,33	1,35±0,42	0,016
<b>Glukoza</b> (mmol/l)	5,07±1,87	4,84±1,36	0,289
<b>CRP</b> (mg/l)	5,35±8,80	1,62±1,62	0,001
<b>Insulin</b> (pmol/l)	94,97±91,47	64,99±50,73	0,003

\*t-test

TT: telesna težina; TV: telesna visina; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein; CRP: C-reaktivni protein

Srednje vrednosti obima struka, sistolnog, dijastolnog krvnog pritiska, CRP i insulina bile su značajno veće kod obolelih sa blagom formom psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$  i  $p = 0,003$ ). Vrednosti BMI su se značajno razlikovale i bile su nešto više kod obolelih od psorijaze ( $p = 0,045$ ), dok su vrednosti HDL holesterola bile niže u odnosu na kontrolnu grupu, sa statistički značajnom razlikom ( $p = 0,016$ ). Za srednje vrednosti triglicerida, ukupnog holesterola i glukoze nije nađena značajna razlika (tabela 21).

Tabela 22. Zdravstvene navike obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 1 (n=75)	Kontrolna grupa (n=163)	P*
	n (%)	n (%)	
<b>Pušenje</b>			
Nepušač	28 (37,3)	92 (56,4)	0,023
Pušač	21 (28,0)	39 (23,9)	
Bivši pušač	26 (34,7)	32 (19,6)	
<b>Konzumiranje alkohola</b>			
Ne	23 (30,7)	85 (52,1)	0,003
Da	42 (56,0)	70 (42,9)	
Da ranije	10 (13,3)	8 (4,9)	
<b>Fizička aktivnost</b>			
Ne	39 (52,0)	70 (42,9)	0,422
Retko	25 (33,3)	66 (40,5)	
Redovno	11 (14,7)	27 (16,6)	

\* $\chi^2$  test

Među obolelim od blage forme psorijaze (PASI 1) bilo je nešto više pušača, a značajno više bivših pušača, u odnosu na kontrolnu grupu, tako da su se grupe prema navici pušenja značajno razlikovale ( $p < 0,023$ ). Slično je i sa konzumiranjem alkohola. Učestalost konzumiranja alkohola je bila veća kod obolelih od blage forme psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,003$ ). Što se tiče fizičke aktivnosti, redovno je vežbalo samo 14,7% obolelih od blage forme psorijaze i 16,6% ispitanika kontrolne grupe, a značajna razlika nije utvrđena (tabela 22).

#### 4.5.2. Karakteristike obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2)

Tabela 23. Sociodemografske karakteristike obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 2 (n=84)	Kontrolna grupa (n=163)	P
	X±SD	X±SD	
<b>Uzrast</b>	46,09±15,66	43,69±14,68	<0,001*
	n (%)	n (%)	
<b>Pol</b>			
Muškarci	50 (59,5)	53 (32,5)	<0,001†
Žene	34 (40,5)	110 (67,5)	
<b>Mesto boravka</b>			
Selo	26 (31,0)	33 (20,2)	0,062†
Grad	58 (69,0)	130 (79,8)	
<b>Bračno stanje</b>			
Neoženjen/neudata	15 (17,9)	13 (17,3)	0,047†
Oženjen/udata	48 (57,1)	49 (65,3)	
Razveden/a	8 (9,5)	6 (8,0)	
Udovac/ica	13 (15,5)	7 (9,3)	
<b>Stepen obrazovanja:</b>			
Bez škole	8 (9,5)	2 (1,2)	<0,001†
Osnovna škola	22 (26,2)	17 (10,4)	
Srednja škola	40 (47,6)	79 (48,5)	
Viša škola	6 (7,14)	19 (11,7)	
Fakultet	8 (9,5)	46 (28,2)	
<b>Zaposlenost</b>			
Nezaposlen	29 (34,5)	95 (58,3)	<0,001†
Zaposlen <sup>a</sup>	9 (10,7)	23 (14,1)	
Neaktivan <sup>b</sup>	46 (54,8)	43 (26,4)	

\* t-test; † $\chi^2$  test

<sup>a</sup> poljoprivrednik, radnik, laborant/tehničar, službenik, stručnjak, slobodna profesija

<sup>b</sup> učenik/student, domaćica, penzioner

Oboleli od srednje teške forme psorijaze bili su stariji od ispitanika u kontrolnoj grupi, bilo je više muškaraca, a razlikovali su se značajno prema stepenu obrazovanja i zaposlenosti ( $p < 0,001$ ), zatim prema bračnom stanju ( $p = 0,047$ ), dok prema mestu boravka nije bilo statistički značajne razlike ( $p = 0,062$ ) (tabela 23).

Tabela 24. Antropometrijske, kliničke i biohemijske karakteristike obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 2 (n=84)	Kontrolna grupa (n=163)	P*
	X±SD	X±SD	
<b>TT</b> (kg)	76,39±16,34	74,51±16,01	<0,001
<b>TV</b> (cm)	171,59±8,96	170,96±8,71	0,068
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	25,86±4,74	25,45±4,89	0,001
<b>Obim struka</b> (cm)	87,46±14,20	84,54±13,62	<0,001
<b>SKP</b> (mmHg)	122,56±14,86	119,00±11,61	<0,001
<b>DKP</b> (mmHg)	76,73±9,55	75,04±8,27	<0,001
<b>Trigliceridi</b> (mmol/l)	1,48±0,91	1,43±0,97	0,014
<b>Holesterol</b> (mmol/l)	5,23±1,10	5,23±1,14	0,357
<b>HDL holesterol</b> (mmol/l)	1,31±0,40	1,35±0,42	<0,001
<b>Glukoza</b> (mmol/l)	4,91±1,53	4,84±1,36	0,061
<b>CRP</b> (mg/l)	2,79±5,37	1,62±1,62	<0,001
<b>Insulin</b> (pmol/l)	65,70±55,89	64,99±50,73	0,492

\*t-test

TT: telesna težina; TV: telesna visina; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein; CRP: C-reaktivni protein

Srednje vrednosti obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida i CRP bile su značajno više u grupi obolelih od srednje teške forme psorijaze u poređenju sa kontrolnom grupom, dok se vrednosti glikemije i insulina nisu značajno razlikovale (p=0,061; p=0,492) (tabela 24).

Tabela 25. Zdravstvene navike obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 2 (n=84)	Kontrolna grupa (n=163)	P*
	n (%)	n (%)	
<b>Pušenje</b>			
Nepušač	20 (23,8)	92 (56,4)	<0,001
Pušač	30 (35,7)	39 (23,9)	
Bivši pušač	34 (40,5)	32 (19,6)	
<b>Konzumiranje alkohola</b>			
Ne	29 (34,5)	85 (52,1)	0,002
Da	41 (48,8)	70 (42,9)	
Da ranije	14 (16,7)	8 (4,9)	
<b>Fizička aktivnost</b>			
Ne	57 (67,9)	70 (42,9)	0,001
Retko	19 (22,6)	66 (40,5)	
Redovno	8 (9,5)	27 (16,6)	

\* $\chi^2$  test

Loše zdravstvene navike, odnosno pušenje, konzumiranje alkohola i fizička neaktivnost značajno su učestalije zastupljene kod obolelih od srednje teške forme psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 25).

#### 4.5.3. Karakteristike obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3)

Tabela 26. Sociodemografske karakteristike obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 3 (n=85)	Kontrolna grupa (n=163)	P
	X±SD	X±SD	
<b>Uzrast</b>	47,90±15,91	43,69±14,68	<0,001*
	n (%)	n (%)	
<b>Pol</b>			
Muškarci	64 (75,3)	53 (32,5)	<0,001†
Žene	21 (24,7)	110 (67,5)	
<b>Mesto boravka</b>			
Selo	33 (38,8)	33 (20,2)	0,223†
Grad	62 (61,2)	130 (79,8)	
<b>Bračno stanje</b>			
Neoženjen/neudata	12 (14,1)	13 (17,3)	0,059†
Oženjen/udata	58 (68,2)	49 (65,3)	
Razveden/a	4 (4,7)	6 (8,0)	
Udovac/ica	11 (13,0)	7 (9,3)	
<b>Stepen obrazovanja:</b>			
Bez škole	4 (4,7)	2 (1,2)	<0,001†
Osnovna škola	25 (29,4)	17 (10,4)	
Srednja škola	44 (51,8)	79 (48,5)	
Viša škola	9 (10,6)	19 (11,7)	
Fakultet	3 (3,5)	46 (28,2)	
<b>Zaposlenost</b>			
Nezaposlen	34 (40,0)	95 (58,3)	<0,014†
Zaposlen <sup>a</sup>	15 (17,7)	23 (14,1)	
Neaktivan <sup>b</sup>	36 (42,3)	43 (26,4)	

\* t-test; † $\chi^2$  test

<sup>a</sup> poljoprivrednik, radnik, laborant/tehničar; službenik, stručnjak, slobodna profesija

<sup>b</sup> učenik/student, domaćica, penzioner

Oboleli od teške forme psorijaze, takođe su bili prosečno stariji od ispitanika kontrolne grupe. Muški pol je bio značajno zastupljeniji u studijskoj grupi 75,3%, naspram 32,5% u kontrolnoj, dok je shodno tome, žena bilo značajno više u kontrolnoj grupi 67,5%,

naspram 24,7% u studijskoj grupi. Grupe su se razlikovale prema stepenu obrazovanja i zaposlenosti, a nisu se razlikovale prema bračnom stanju i mestu boravka (tabela 26).

Tabela 27. Antropometrijske, kliničke i biohemijske karakteristike obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3)

<b>Karakteristika</b>	<b>Psorijaza – PASI 3 (n=85)</b>	<b>Kontrolna grupa (n=163)</b>	<b>P*</b>
	X±SD	X±SD	
<b>TT</b> (kg)	76,44±16,19	74,51±16,01	<0,001
<b>TV</b> (cm)	171,06±8,63	170,96±8,71	0,068
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26,10±5,09	25,45±4,89	0,001
<b>Obim struka</b> (cm)	88,53±15,05	84,54±13,62	<0,001
<b>SKP</b> (mmHg)	124,85±16,73	119,00±11,61	<0,001
<b>DKP</b> (mmHg)	77,05±9,80	75,04±8,27	<0,001
<b>Trigliceridi</b> (mmol/l)	1,55±1,01	1,43±0,97	0,014
<b>Holesterol</b> (mmol/l)	5,22±1,16	5,23±1,14	0,357
<b>HDL holesterol</b> (mmol/l)	1,29±,39	1,35±0,42	<0,001
<b>Glukoza</b> (mmol/l)	4,90±1,30	4,84±1,36	0,061
<b>CRP</b> (mg/l)	3,26±9,28	1,62±1,62	<0,001
<b>Insulin</b> (pmol/l)	65,18±43,90	64,99±50,73	0,698

\*t-test

TT: telesna težina; TV: telesna visina; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein; CRP: C-reaktivni protein

Srednje vrednosti obima struka, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, CRP i triglicerida bile su više kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu, a razlika je bila statistički značajna ( $p < 0,001$  i  $p = 0,014$ ), dok su srednje vrednosti HDL holesterola bile značajno niže kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0,001$ ). Za vrednosti glikemije, ukupnog holesterola i insulina nije utvrđena značajna razlika između posmatranih grupa (tabela 27).

Tabela 28. Zdravstvene navike obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3)

Karakteristika	Psorijaza – PASI 3	Kontrolna grupa	P*
	(n=85)	(n=163)	
	n (%)	n (%)	
<b>Pušenje</b>			
Nepušač	22 (25,9)	92 (56,4)	<0,001
Pušač	20 (23,5)	39 (23,9)	
Bivši pušač	43 (50,6)	32 (19,6)	
<b>Konзумiranje alkohola</b>			
Ne	24 (28,2)	85 (52,1)	<0,001
Da	35 (41,2)	70 (42,9)	
Da ranije	25 (29,4)	8 (4,9)	
<b>Fizička aktivnost</b>			
Ne	51 (60,0)	70 (42,9)	0,026
Retko	27 (31,8)	66 (40,5)	
Redovno	7 (8,2)	27 (16,6)	

\* $\chi^2$  test

Učestalost pušenja kod obolelih sa teškom formom psorijaze utvrđena je kod 23,5% ispitanika, dok je u kontrolnoj grupi bilo 23,9% pušača. Veći procenat bivših pušača je konstatovan u grupi sa teškom psorijazom u poređenju sa kontrolnom grupom (50,6% naspram 19,6%). Grupe su se značajno razlikovale ( $p < 0,001$ ).

Sličan nalaz bio je i sa konzumiranjem alkohola – u grupi obolelih od teške forme psorijaze bilo je značajno više bivših konzumenata alkohola. Što se fizičke aktivnosti tiče, ona je kod pacijenata sa PASI 3 bila zastupljena u samo 8,2%, dok je u kontrolnoj grupi redovno vežbalo 16,6% ispitanika. Nasuprot tome, fizički neaktivnih sa teškom formom psorijaze je bilo 60%, a u kontrolnoj grupi 42,9%. Grupe su se statistički značajno razlikovale ( $p = 0,026$ ) (tabela 28).

## 4.6. Učestalost metaboličkog sindroma i njegovih komponenti u PASI grupama

### 4.6.1. Metabolički sindrom kod obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1)

Tabela 29. Učestalost MS kod obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1) po polu

Metabolički sindrom	Psorijaza – PASI 1	Kontrolna grupa	P*
	n (%)	n (%)	
	<b>Muškarci (n=99)</b>		
Ne	24 (52,2)	45 (84,9)	<0,001
Da	22 (47,8)	8 (15,1)	
	<b>Žene (n=139)</b>		
Ne	21 (72,4)	86 (78,2)	0,512
Da	8 (27,6)	24 (21,8)	
	<b>Svi (n=238)</b>		
Ne	45 (60,0)	131 (80,4)	0,001
Da	30 (40,0)	32 (19,6)	

\*  $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Kod obolelih od blage forme psorijaze ustanovljen je značajno veći procenat pacijenata sa prisustvom MS (40,0%), naspram 19,6% u kontrolnoj grupi pacijenata bez psorijaze ( $p < 0,001$ ). Poređenjem polova, značajna razlika je postojala u grupi muškaraca, sa predominacijom MS u PASI 1 grupi u odnosu na kontrolnu grupu (47,8% naspram 15,1%), dok kod žena nije bilo značajne razlike (27,6% u grupi PASI 1 naspram 21,8% u kontrolnoj grupi;  $p = 0,512$ ) (tabela 29).



Tabela 30. Učestalost broja komponenti MS kod obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1)

Pol	Komponente MS – n (%)						P*
	0	1	2	3	4	5	
<b>Muškarci (n=99)</b>							
Oboleli od psorijaze (n=46)	6 (13,0)	11 (23,9)	7 (15,2)	13 (28,3)	7 (15,2)	2 (4,3)	0,007
Kontrolna grupa (n=53)	21 (39,6)	12 (22,6)	12 (22,6)	5 (9,4)	2 (3,8)	1 (1,9)	
<b>Žene (n=139)</b>							
Obolele od psorijaze (n=29)	6 (20,7)	6 (20,7)	9 (31,0)	3 (10,3)	4 (13,8)	1 (3,4)	0,206
Kontrolna grupa (n=110)	38 (34,5)	31 (28,2)	17 (15,5)	15 (13,6)	8 (7,3)	1 (0,9)	
<b>Svi (n=238)</b>							
Oboleli od psorijaze (n=75)	12 (16,0)	17 (22,7)	16 (21,3)	16 (21,3)	11 (14,7)	3 (4,0)	0,005
Kontrolna grupa (n=163)	59 (36,2)	43 (26,4)	29 (17,8)	20 (12,3)	10 (6,1)	2 (1,2)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Bez MS u grupi obolelih od blage forme psorijaze bilo je 16%, a u kontrolnoj grupi 36,2%. Pacijenti sa 3 i više komponenta MS u značajno većem procentu su se nalazili u grupi sa blagom psorijazom, u odnosu na kontrolnu grupu (razlika među grupama je statistički značajna; p=0,005) (tabela 30).

Tabela 31. Poređenje učestalosti komponenti MS kod obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1) sa kontrolnom grupom

<b>Komponenta MS</b>	<b>Vrednosti</b>	<b>Psorijaza – PASI 1</b> (n=75) n (%)	<b>Kontrolna grupa</b> (n=163) n (%)	<b>P*</b>
<b>Obim struka</b>	< 102 cm / < 88 cm	44 (58,7)	120 (73,6)	0,021
	≥ 102 cm / ≥ 88 cm	31 (41,3)	43 (26,4)	
<b>Hipertenzija</b>	< 130/85 mmHg	26 (34,7)	121 (74,2)	<0,001
	≥ 130/85 mmHg	49 (65,3)	42 (25,8)	
<b>Hipertenzivna terapija</b>	Ne	53 (70,7)	141 (86,5)	0,003
	Da	22 (29,3)	22 (13,5)	
<b>Glikemija</b>	0–5,5 mmol/l	57 (76,0)	141 (86,5)	0,044
	≥ 5,6 mmol/l ili DM tip 2	18 (24,0)	22 (13,5)	
<b>Trigliceridi</b>	0–1,69 mmol/l	47 (62,7)	123 (75,5)	0,042
	≥ 1,7 mmol/l	28 (37,3)	40 (24,5)	
<b>HDL holesterol</b>	≥ 1,03 mmol/l	44 (59,5)	98 (60,5)	0,880
	≥ 1,29 mmol/l			
	< 1,03 mmol/l < 1,29 mmol/l	30 (40,5)	64 (39,5)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom; DM: diabetes mellitus

Poređenjem učestalosti komponenti MS, statistički visoko značajna razlika nađena je kod hipertenzije, koja je bila učestalija u PASI 1 grupi u odnosu na kontrolnu grupu (65,3% naspram 25,8%;  $p < 0,001$ ). Takođe, značajna razlika je postojala u odnosu na povećanu učestalost korišćenja antihipertenzivne terapije ( $p = 0,003$ ), povećanog obima struka ( $p = 0,021$ ) i hipertrigliceridemije ( $p = 0,042$ ) kod grupe PASI 1 u odnosu na kontrolnu grupu. Nije nađena značajna razlika učestalosti povišenih vrednosti glikemije ili DM tip 2 i sniženih vrednosti HDL holesterola (tabela 31).

#### 4.6.2. Metabolički sindrom kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2)

Tabela 32. Učestalost MS kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2) po polu

Metabolički sindrom	Psorijaza – PASI 2 (n=84) n (%)	Kontrolna grupa (n=163) n (%)	P*
	Muškarci (n=103)		
Ne	26 (52,0)	45 (84,9)	0,001
Da	24 (48,0)	8 (15,1)	
	Žene (n=144)		
Ne	14 (41,2)	86 (78,2)	<0,001
Da	20 (58,8)	24 (21,8)	
	Svi (n=247)		
Ne	40 (47,6)	131 (80,4)	<0,001
Da	44 (52,4)	32 (19,6)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2) ustanovljena je značajno veća prevalencija MS (52,4%), naspram 19,6% u kontrolnoj grupi pacijenata bez psorijaze ( $p < 0,001$ ). U ovoj PASI grupi utvrđen je najviši procenat prisustva MS, u odnosu na ostale PASI grupe. Značajne razlike postojale su i među polovima, sa visoko statistički značajnom predominacijom MS u grupi PASI 2, kod osoba oba pola, u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 32).

Tabela 33. Učestalost broja komponenti MS kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2)

Pol	Komponente MS – n (%)						P*
	0	1	2	3	4	5	
<b>Muškarci</b> (n=103)							
Oboleli od psorijaze (n=50)	6 (12,0)	10 (20,0)	10 (20,0)	11 (22,0)	11 (22,0)	2 (4,0)	0,004
Kontrolna grupa (n=53)	21 (39,6)	12 (22,6)	12 (22,6)	5 (9,4)	2 (3,8)	1 (1,9)	
<b>Žene</b> (n=144)							
Obolele od psorijaze (n=34)	2 (5,9)	3 (8,8)	9 (26,5)	10 (29,4)	9 (26,5)	1 (2,9)	<0,001
Kontrolna grupa (n=110)	38 (34,5)	31 (28,2)	17 (15,5)	15 (13,6)	8 (7,3)	1 (0,9)	
<b>Svi</b> (n=247)							
Oboleli od psorijaze (n=84)	8 (9,5)	13 (15,5)	19 (22,6)	21 (25,0)	20 (23,8)	3 (3,6)	<0,001
Kontrolna grupa (n=163)	59 (36,2)	43 (26,4)	29 (17,8)	20 (12,3)	10 (6,1)	2 (1,2)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Bez MS u grupi obolelih od srednje teške forme psorijaze bilo je 8%, a u kontrolnoj grupi 36,2% osoba. Pacijenti sa 3 i više komponenta MS u značajno većem procentu su se nalazili u grupi obolelih od srednje teške forme psorijaze (razlika među grupama je statistički značajna; p=0,001) (tabela 33).

Tabela 34. Poređenje učestalosti komponenti MS kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2) sa kontrolnom grupom

<b>Komponenta MS</b>	<b>Vrednost</b>	<b>Psorijaza – PASI 2</b> (n=84) n (%)	<b>Kontrolna grupa</b> (n=163) n (%)	<b>P*</b>
<b>Obim struka</b>	< 102cm / < 88 cm	40 (47,6)	120 (73,6)	<0,001
	≥ 102cm / ≥ 88 cm	44 (52,4)	43 (26,4)	
<b>Hipertenzija</b>	< 130/85 mmHg	23 (27,4)	121 (74,2)	<0,001
	≥ 130/85 mmHg	61 (72,6)	42 (25,8)	
<b>Hipertenzivna terapija</b>	Ne	55 (65,5)	141 (86,5)	<0,001
	Da	29 (34,5)	22 (13,5)	
<b>Glikemija</b>	0–5,5 mmol/l	58 (69,0)	141 (86,5)	0,001
	≥ 5,6 mmol/l ili DM tip 2	26 (31,0)	22 (13,5)	
<b>Trigliceridi</b>	0–1,69 mmol/l	47 (56,0)	123 (75,5)	0,002
	≥ 1,7 mmol/l	37 (44,0)	40 (24,5)	
<b>HDL holesterol</b>	≥ 1,03 mmol/l ≥ 1,29 mmol/l	43 (51,2)	98 (60,5)	0,162
	< 1,03 mmol/l < 1,29 mmol/l	41 (48,8)	64 (39,5)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Statistički značajna razlika između PASI 2 i kontrolne grupe utvrđena je za sve komponente MS, osim za snižene vrednosti HDL holesterola ( $p=0,162$ ) (tabela 34).

#### 4.6.3. Metabolički sindrom kod obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3)

Tabela 35. Učestalost MS kod obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3) po polu

Metabolički sindrom	Psorijaza – PASI 3 (n=85) n (%)	Kontrolna grupa (n=163) n (%)	P*
	Muškarci (n=117)		
Ne	40 (62,5)	45 (84,9)	0,007
Da	24 (37,5)	8 (15,1)	
	Žene (n=131)		
Ne	9 (42,9)	86 (78,2)	0,001
Da	12 (57,1)	24 (21,8)	
	Svi (n=248)		
Ne	49 (57,6)	131 (80,4)	<0,001
Da	36 (42,4)	32 (19,6)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Kod obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3) ustanovljena je značajno veća prevalencija MS (42,4%), naspram 19,6% u kontrolnoj grupi pacijenata bez psorijaze ( $p < 0,001$ ). Značajne razlike postojale su i među polovima, sa statistički značajnom predominacijom MS u grupi PASI 3, kod osoba oba pola, u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 35).

Tabela 36. Učestalost broja komponenti MS kod obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3)

Pol	Komponente MS – n (%)						P*
	0	1	2	3	4	5	
<b>Muškarci</b> (n=117)							
Oboleli od psorijaze (n=64)	6 (9,4)	12 (18,8)	22 (34,4)	13 (20,3)	9 (14,1)	2 (3,1)	0,002
Kontrolna grupa (n=53)	21 (39,6)	12 (22,6)	12 (22,6)	5 (9,4)	2 (3,8)	1 (1,9)	
<b>Žene</b> (n=131)							
Obolele od psorijaze (n=21)	0 (0,0)	5 (23,8)	4 (19,0)	6 (28,6)	2 (9,5)	4 (19,0)	<0,001
Kontrolna grupa (n=110)	38 (34,5)	31 (28,2)	17 (15,5)	15 (13,6)	8 (7,3)	1 (0,9)	
<b>Svi</b> (n=248)							
Oboleli od psorijaze (n=85)	6 (7,1)	17 (20,0)	26 (30,6)	19 (22,4)	11 (12,9)	6 (7,1)	<0,001
Kontrolna grupa (n=163)	59 (36,2)	43 (26,4)	29 (17,8)	20 (12,3)	10 (6,1)	2 (1,2)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Bez MS u grupi obolelih od teške forme psorijaze bilo je 7,1%, a u kontrolnoj grupi 36,2%. U grupi PASI 3, najveći procenat ispitanika imao je 2 komponente MS (30,6%), potom 3 komponente MS (22,4%), dok je sa 4 komponente bilo 12,9% ispitanika, a sa 5 komponenti njih 7,1%. Pacijenti sa 3 i više komponentata MS u značajno većem procentu su se nalazili u grupi PASI 3. Razlika među grupama je statistički značajna ( $p < 0,001$ ) (tabela 36).

Tabela 37. Poređenje učestalosti komponenti MS kod obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3) sa kontrolnom grupom

<b>Komponenta MS</b>	<b>Vrednost</b>	<b>Psorijaza – PASI 3</b> (n=85) n (%)	<b>Kontrolna grupa</b> (n=163) n (%)	<b>P*</b>
<b>Obim struka</b>	< 102 cm / < 88 cm	46 (54,1)	120 (73,6)	0,002
	≥ 102 cm / ≥ 88 cm	39 (45,9)	43 (26,4)	
<b>Hipertenzija</b>	< 130/85 mmHg	31 (36,5)	121 (74,2)	<0,001
	≥ 130/85 mmHg	54 (63,5)	42 (25,8)	
<b>Hipertenzivna terapija</b>	Ne	71 (83,5)	141 (86,5)	0,528
	Da	14 (16,5)	22 (13,5)	
<b>Glikemija</b>	0–5,5 mmol/l	52 (61,2)	141 (86,5)	<0,001
	≥ 5,6 mmol/l ili <b>DM tip 2</b>	33 (38,8)	22 (13,5)	
<b>Trigliceridi</b>	0–1,69 mmol/l	57 (67,1)	123 (75,5)	0,159
	≥ 1,7 mmol/l	28 (32,9)	40 (24,5)	
<b>HDL holesterol</b>	≥ 1,03 mmol/l ≥ 1,29 mmol/l	39 (45,9)	98 (60,5)	0,028
	< 1,03 mmol/l < 1,29 mmol/l	46 (54,1)	64 (39,5)	

\* $\chi^2$  test

MS: metabolički sindrom

Statistički značajna razlika između grupe obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3) i kontrolne grupe utvrđena je za obim struka, hipertenziju, glikemiju i HDL holesterol, dok za hipertirigliceridemiju nije utvrđena (tabela 37).



Tabela 38: Poređenje učestalosti MS i njegovih komponenti kod obolelih od psorijaze (PASI grupe) i ispitanika kontrolne grupe

<b>Grupe</b>	<b>Obim struka</b> ≥102/88 cm	<b>TAG</b> ≥1,7 mmol/l	<b>HDL</b> <1,03/1,29 mmol/l	<b>KP</b> ≥130/85 mmHg	<b>Glikemija</b> ≥5,6 mmol/l ili <b>DM tip 2</b>	<b>MS</b>
<b>Kontrolna grupa</b> (n=163) n (%)	43 (26,4)	40 (24,5)	64 (39,5)	42 (25,8)	22 (13,5)	32 (19,6)
<b>Obol. od psorijaze</b> (n=244) n (%)	114 (46,7)	93 (38,1)	117 (48,1)	164 (67,2)	77 (31,6)	110 (45,1)
P	<0,001	0,004	0,087	<0,001	<0,001	<0,001
<b>PASI 1</b> n (%)	31 (41,3)	28 (37,3)	30 (40,5)	49 (65,3)	18 (24,0)	30 (40,0)
P	0,021	0,042	0,880	<0,001	0,044	0,001
<b>PASI 2</b> n (%)	44 (52,4)	37 (44,0)	41 (48,8)	61 (72,6)	26 (31,0)	44 (52,4)
P	<0,001	0,002	0,162	<0,001	0,001	<0,001
<b>PASI 3</b> n (%)	39 (45,9)	28 (32,9)	46 (54,1)	54 (63,5)	33 (38,8)	36 (42,4)
P	0,002	0,159	0,028	<0,001	<0,001	<0,001
<b>P (PASI 1–3)</b>	0,372	0,327	0,230	0,415	0,130	0,241

TAG: trigliceridi; HDL: High Density Lipoprotein – HDL holesterol; KP: krvni pritisak; DM: diabetes mellitus; MS: metabolički sindrom.

Na tabeli 38 prikazana je prevalencija MS i njegovih komponenti kod svih obolelih od psorijaze, i pojedinačno u grupama prema težini bolesti (PASI 1, PASI 2 i PASI 3), kao i kod pacijenata kontrolne grupe. Sve komponente MS, osim sniženog HDL holesterola su bile značajno češće zastupljene u studijskoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu: abdominalna gojaznost merena obimom struka (46,7% naspram 26,4%); hipertrigliceridemija (38,1% naspram 24,5%); hipertenzija (67,2% naspram 25,8%); povišene vrednosti glukoze ili DM tip 2 (31,6% naspram 13,5%).

Za snižene vrednosti HDL holesterola utvrđena je statistički značajna razlika samo između grupe pacijenata sa teškom psorijazom (PASI 3) i kontrolne grupe. Suprotno ovom nalazu, razlika u povišenom nivou triglicerida između obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe pronađena je kod pacijenata sa blagom (PASI 1) i srednje teškom psorijazom (PASI 2), ali ne i kod pacijenata sa teškom psorijazom (PASI 3). Prevalencija MS bila je

značajno viša kod pacijenata u svim PASI grupama u odnosu na pacijente kontrolne grupe (tabela 38).

PASI grupe nisu se međusobno statistički značajno razlikovale prema prevalenciji MS, kao ni prema prevalenciji njegovih pojedinačnih komponenti (kolona P PASI 1–3) (tabela 38).

Tabela 39: Povezanost između težine psorijaze i MS i njegovih komponenti\*

<b>Komponenta</b>	<b>Kontrolna grupa</b> (n=163)	<b>Oboleli od psorijaze</b> (n=244)	<b>PASI 1</b> (n=75)	<b>PASI 2</b> (n=84)	<b>PASI 3</b> (n=85)
<b>Obim struka</b> ≥102/88 cm UO (95% IP)	1,00	2,29 (1,39–3,78)	1,93 (1,02–3,63)	2,53 (1,36–4,71)	2,48 (1,32–4,68)
<b>Trigliceridi</b> ≥1,7 mmol/l UO (95% IP)	1,00	1,42 (0,87–1,04)	1,44 (0,78–2,68)	1,75 (0,96–3,19)	1,10 (0,59–2,06)
<b>HDL</b> < 1,03/1,29 mmol/l UO (95% IP)	1,00	1,87 (1,18–2,96)	1,34 (0,74–2,43)	1,88 (1,05–3,37)	2,63 (1,45–4,77)
<b>KP</b> ≥ 130/85 mmHg UO (95% IP)	1,00	3,81 (2,30–6,31)	4,24 (2,17–8,32)	4,45 (2,29–8,63)	2,93 (1,54–5,61)
<b>Glikemija</b> ≥ 5,6mmol/l ili DM tip 2 UO (95% IP)	1,00	1,92 (1,08–3,41)	1,40 (0,66–2,96)	1,70 (0,84–3,43)	2,80 (1,41–5,54)
<b>MS</b> UO (95% IP)	1,00	2,66 (1,58–4,42)	2,28 (1,19–4,35)	3,21 (1,72–6,02)	2,46 (1,29–4,66)

\*ađustirano (prilagođeno za uzrast i pol)

HDL: High Density Lipoprotein – HDL holesterol; KP: krvni pritisak; DM: diabetes mellitus; MS: metabolički sindrom; UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja

Posle prilagođavanja za godine, pol i ostale komponente MS, najjača povezanost između pojedinačne komponente MS i psorijaze utvrđena je za povišeni krvni pritisak (UO 3,81; 95% IP 2,30–6,31), potom za centralnu gojaznost (UO 2,29; 95% IP 1,39–3,78), s tim da je povezanost bila najjača u grupi sa srednje teškom psorijazom (tabela 39).

U odnosu na ispitanike kontrolne grupe, niže vrednosti holesterola zabeležene su kod obolelih od psorijaze, i to za 34% kod onih sa blagom formom bolesti (OR 1,34; 95% IP 0,74–2,43), za 88% kod onih sa srednje teškom formom (OR 1,88; 95% IP 1,05–3,37), a najveće smanjenje je zabeleženo kod obolelih sa teškom formom psorijaze (UO=2,63; 95% IP 1,45–4,77). Povišen nivo glukoze je, takođe, bio povezan sa psorijazom, nezavisno od

gojaznosti, i to sa 92% porastom unakrsnog odnosa (UO= 1,92; 95% IP 1,08–3,41), s tim da je najjača povezanost zabeležena u grupi obolelih sa najtežom formom psorijaze.

Prilagođen unakrsni odnos za MS kod obolelih od psorijaze u poređenju sa kontrolnom grupom iznosio je 2,66 (95% IP 1,58–4,42). Nije bilo statistički značajne razlike između unakrsnih odnosa za blagu, srednje tešku i tešku formu psorijaze (tabela 39).

#### 4.7. Prisustvo insulinske rezistencije kod obolelih od psorijaze

Tabela 40. Indeksi IR (HOMA, QUICKI i McAuley) u grupi PASI 1 i kontrolnoj grupi

	<b>Indeks IR</b>	<b>Psorijaza – PASI 1</b> (n=75) n (%)	<b>Kontrolna grupa</b> (n=163) n (%)	<b>P*</b>
<b>HOMA</b>	< 2,6	48 (64,9)	122 (78,7)	0,025
	≥ 2,6	26 (35,1)	33 (21,3)	
<b>QUICKI</b>	> 0,33	48 (65,8)	122 (79,2)	0,029
	≤ 0,33	25 (34,2)	32 (20,8)	
<b>McAuley</b>	> 5,8	49 (66,2)	126 (81,3)	0,012
	≤ 5,8	25 (33,8)	29 (18,7)	

\* $\chi^2$  test

IR: insulinska rezistencija

Na osnovu sva tri indeksa IR, utvrđena je statistički značajno veća učestalost insulinske rezistencije kod obolelih od blage forme psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 40).

Tabela 41. Indeksi IR (HOMA, QUICKI i McAuley) u grupi PASI 2 i kontrolnoj grupi

	<b>Indeks IR</b>	<b>Psorijaza – PASI 2</b> (n=84) n (%)	<b>Kontrolna grupa</b> (n=163) n (%)	<b>P*</b>
<b>HOMA</b>	< 2,6	68 (82,9)	122 (78,7)	0,439
	<b>≥ 2,6</b>	14 (17,1)	33 (21,3)	
<b>QUICKI</b>	> 0,33	67 (83,8)	122 (79,2)	0,404
	<b>≤ 0,33</b>	13 (16,3)	32 (20,8)	
<b>McAuley</b>	> 5,8	62 (75,6)	126 (81,3)	0,304
	<b>≤ 5,8</b>	20 (24,4)	29 (18,7)	

\* $\chi^2$  test

IR: insulinska rezistencija

Poređenjem PASI 2 grupe i kontrolne grupe nije utvrđena značajna razlika u indeksima IR, čak su HOMA indeks  $\geq 2,6$  i QUICKI index  $\leq 0,33$ , što ukazuje na IR, bili učestaliji u kontrolnoj grupi, mada bez statističke značajnosti (tabela 41).

Tabela 42. Indeksi IR (HOMA, QUICKI i McAuley) u grupi PASI 3 i kontrolnoj grupi

	<b>Indeks IR</b>	<b>Psorijaza – PASI 3</b> (n=85) n (%)	<b>Kontrolna grupa</b> (n=163) n (%)	<b>P*</b>
<b>HOMA</b>	< 2,6	61 (75,3)	122 (78,7)	0,552
	<b>≥ 2,6</b>	20 (24,7)	33 (21,3)	
<b>QUICKI</b>	> 0,33	60 (75,9)	122 (79,2)	0,568
	<b>≤ 0,33</b>	19 (24,1)	32 (20,8)	
<b>McAuley</b>	> 5,8	63 (77,8)	126 (81,3)	0,607
	<b>≤ 5,8</b>	18 (22,2)	29 (18,7)	

\* $\chi^2$  test

IR: insulinska rezistencija

Kod obolelih od najteže forme psorijaze (PASI 3), takođe, nije utvrđena statistički značajna razlika u prisustvu IR, u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 42).

#### **4.8. Korelacije komponenti metaboličkog sindroma sa pojedinim karakteristikama obolelih od psorijaze**

Na tabelama 43—45 prikazana je linearna korelacija između komponenti MS, uzrasta, indeksa IR, CRP i PLSI skora kod obolelih od blage forme psorijaze (tabela 43), srednje teške forme psorijaze (tabela 44) i teške forme psorijaze (tabela 45).

Korelacionom analizom karakteristika obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1) i komponenti MS pokazano je da postoji značajna korelacija između pojedinih komponenti MS međusobno, kao i između uzrasta i pojedinih komponenti MS. Najjača pozitivna korelacija je zabeležena između insulina i HOMA indeksa ( $r=0,91$ ), QUICKI i McAuley indeksa ( $r=0,86$ ), obima struka i BMI ( $r=0,79$ ), sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ( $r=0,72$ ), sistolnog pritiska i obima struka ( $r=0,51$ ), sistolnog pritiska i uzrasta ( $r=0,46$ ), BMI i triglicerida ( $r=0,43$ ), triglicerida i obima struka ( $r=0,43$ ), obima struka i uzrasta ( $r=0,44$ ) (tabela 43).

Najveća negativna statistički značajna korelacija je zabeležena između insulina i QUICKI indeksa ( $r=-0,77$ ), insulina i McAuley indeksa ( $r=-0,68$ ), McAuley indeksa i triglicerida ( $r=-0,67$ ), McAuley indeksa i BMI ( $r=-0,49$ ) i McAuley indeksa i obima struka ( $r=-0,44$ ).

HDL holesterol je pokazao statistički značajnu slabu negativnu korelaciju sa BMI ( $r=-0,25$ ), obimom struka ( $r=-0,28$ ) i trigliceridima ( $r=-0,29$ ), što bi značilo da su pacijenti sa blagom formom psorijaze (PASI 1), koji su imali povećan obim struka, BMI i trigliceride, imali snižene vrednosti HDL holesterola. Između PLSI i posmatranih karakteristika pacijenata nije zabeležena značajna korelacija (tabela 43).

Korelacionom analizom karakteristika obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2) i komponenti MS pokazano je da postoji značajna pozitivna korelacija između komponenti MS međusobno, osim HDL holesterola, koji pokazuje negativnu korelaciju sa obimom struka ( $r=-0,27$ ), trigliceridima ( $r=-0,31$ ) i BMI ( $r=-0,24$ ). Statistički značajna pozitivna korelacija postoji između uzrasta i komponenti MS, osim kod HDL, gde nije utvrđena (tabela 44).

Najjača pozitivna korelacija je zabeležena između insulina i HOMA indeksa ( $r=0,95$ ), QUICKI i McAuley indeksa ( $r=0,84$ ), obima struka i BMI ( $r=0,80$ ), sistolnog i dijastolnog

krvnog pritiska ( $r=0,70$ ), sistolnog pritiska i obima struka ( $r=0,49$ ), sistolnog pritiska i uzrasta ( $r=0,47$ ), BMI i triglicerida ( $r=0,43$ ), obima struka i uzrasta ( $r=0,44$ ), triglicerida i obima struka ( $r=0,39$ ) (tabela 44).

Najveća negativna statistički značajna korelacija je zabeležena između insulina i QUICKI indeksa ( $r=-0,78$ ), insulina i McAuley indeksa ( $r=-0,68$ ), McAuley indeksa i triglicerida ( $r=-0,67$ ), McAuley indeksa i BMI ( $r=-0,41$ ), McAuley indeksa i obima struka ( $r=-0,36$ ), i QUICKI indeksa i glikemije ( $r=-0,36$ ).

CRP je pokazao slabu korelaciju sa sistolnim krvnim pritiskom ( $r=0,22$ ), uzrastom ( $r=0,21$ ), dijastolnim pritiskom ( $r=0,19$ ) i obimom struka ( $r=0,18$ ). Između PLSI i posmatranih karakteristika pacijenata nije zabeležena značajna korelacija (tabela 44).

Korelacionom analizom karakteristika obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3) i komponenti MS pokazano je da postoji značajna pozitivna korelacija između komponenti MS međusobno, osim HDL holesterola, koji pokazuje negativnu slabiju korelaciju sa trigliceridima ( $r=-0,30$ ), obimom struka ( $r=-0,23$ ), BMI ( $r=-0,17$ ), dok sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom, kao i sa glikemijom ne pokazuje značajnu povezanost. Statistički značajna pozitivna korelacija postoji između uzrasta i komponenti MS, osim sa HDL (tabela 45).

Najjača pozitivna korelacija je zabeležena između insulina i HOMA indeksa ( $r=0,89$ ), QUICKI i McAuley indeksa ( $r=0,83$ ), obima struka i BMI ( $r=0,78$ ), sistolnog pritiska i obima struka ( $r=0,48$ ), sistolnog pritiska i uzrasta ( $r=0,48$ ), obima struka i uzrasta ( $r=0,46$ ), HOMA indeksa i glikemije ( $r=0,46$ ), BMI i triglicerida ( $r=0,42$ ), dijastolnog pritiska i obima struka ( $r=0,42$ ), sistolnog pritiska i BMI ( $r=0,42$ ).

Najveća negativna statistički značajna korelacija je zabeležena između insulina i QUICKI indeksa ( $r=-0,74$ ), insulina i McAuley indeksa ( $r=-0,70$ ), QUICKI i HOMA indeksa ( $r=-0,70$ ), McAuley indeksa i HOMA indeksa ( $r=-0,60$ ), McAuley indeksa i triglicerida ( $r=-0,60$ ), McAuley indeksa i BMI ( $r=-0,43$ ) i McAuley indeksa i obima struka ( $r=-0,34$ ), QUICKI indeksa i glikemije ( $r=-0,36$ ).

Između PLSI i posmatranih karakteristika pacijenata nije zabeležena značajna korelacija (tabela 45).

Na tabeli 46 prikazani su koeficijenti linearne korelacije između komponenti MS, uzrasta, indeksa IR, CRP, PASI i PLSI skora kod obolelih od psorijaze.

Korelacionom analizom karakteristika obolelih od psorijaze i komponenti MS pokazano je da postoji značajna pozitivna korelacija između komponenti MS međusobno, osim za HDL holesterol koji pokazuje slabu negativnu korelaciju samo sa obimom struka ( $r=-$

0,16). Statistički značajna pozitivna korelacija postoji između uzrasta i komponenti MS, osim kod HDL, gde nije utvrđena (tabela 46).

Najjača pozitivna korelacija je zabeležena između insulina i HOMA indeksa ( $r=0,95$ ), QUICKI i McAuley indeksa ( $r=0,83$ ), obima struka i BMI ( $r=0,83$ ), početka psorijaze i uzrasta ( $r=0,72$ ), dijastolnog i sistolnog krvnog pritiska i obima struka ( $r=0,61$ ). MS je pokazao pozitivnu korelaciju sa svim komponentama MS, početkom psorijaze i uzrastom.

Najveća negativna statistički značajna korelacija je zabeležena između QUICKI i HOMA indeksa ( $r=-1,00$ ), insulina i QUICKI indeksa ( $r=-0,95$ ), insulina i McAuley indeksa ( $r=-0,84$ ), McAuley indeksa i HOMA indeksa ( $r=-0,83$ ) i QUICKI indeksa i glikemije ( $r=-0,49$ ).

PLSI je pokazao značajnu pozitivnu korelaciju sa PASI ( $r=0,32$ ). Između težine kliničke slike, merene PASI skorom, i ostalih posmatranih varijabli nije bilo statistički značajne korelacije (tabela 46).

Tabela 43. Korelacija komponenata MS, uzrasta, indeksa IR, CRP i PLSI skora kod obolelih od blage forme psorijaze (PASI 1)

	Uzrast	BMI	Obim struka	SKP	DKP	Glikemija	Trigliceridi	HDL	Insulin	HOMA	QUICKI	Mc Auley	CRP
PLSI	-0,09	-0,23	-0,17	-0,00	0,10	0,12	-0,13	0,08	0,00	0,10	0,10	0,11	-0,16
CRP	0,18**	0,24**	0,25**	0,25**	0,27**	0,02	0,07	-0,18**	0,09	0,07	0,13	-0,15	
McAuley	-0,20**	-0,49**	-0,44**	-0,31**	0,20**	-0,21**	-0,67**	0,28**	-0,68**	-0,60**	0,86**		
QUICKI	0,15*	0,43**	-0,33**	-0,19**	-0,12	-0,37**	-0,35**	0,17	-0,77**	-0,73**			
HOMA	0,16*	0,33**	0,31**	0,25**	0,19**	0,53**	0,27**	-0,11	0,91**				
Insulin	0,12	0,38**	0,31**	0,19**	0,16*	0,20**	0,31**	-0,14*					
HDL	-0,02	-0,25**	-0,28**	-0,01	0,01	0,00	-0,29**						
Trigliceridi	0,15*	0,43**	0,43**	0,34**	0,21**	0,13							
Glikemija	0,22**	0,14**	0,18**	0,26**	0,18**								
DKP	0,38**	0,33**	0,38**	0,72**									
SKP	0,46**	0,41**	0,51**										
Obim struka	0,44**	0,79**											
BMI	0,31												

MS: metabolički sindrom; IR: insulinska rezistencija; CRP: C-reaktivni protein; PLSI: Psoriasis Life Stress Inventory; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein



Tabela 44. Korelacija komponentata MS, uzrasta, indeksa IR, CRP i PLSI skora kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2)

	Uzrast	BMI	Obim struka	SKP	DKP	Glikemija	Trigliceridi	HDL	Insulin	HOMA	QUICKI	Mc Auley	CRP
PLSI	0,19	0,17	0,21	0,04	-0,01	0,10	-0,07	0,17	0,01	0,03	0,03	0,02	-0,09
CRP	0,21**	0,08	0,18**	0,22**	0,19**	-0,10	0,04	-0,09	0,02	0,03	0,05	-0,02	
McAuley	-0,20**	-0,41**	-0,36**	-0,28**	-0,24**	-0,20**	-0,67**	0,23**	-0,68**	-0,63	0,84		
QUICKI	-0,08	-0,31**	-0,20**	-0,12	-0,15*	-0,36**	-0,33**	-0,08	-0,78**	-0,74			
HOMA	0,09	0,30**	0,22**	0,19**	0,23**	0,41**	0,35**	-0,11	0,95**				
Insulin	0,03	0,33**	0,22**	0,16	0,20**	0,18**	0,33**	-0,12					
HDL	-0,03	-0,24**	-0,27**	-0,13*	-0,06	-0,02	-0,31**						
Trigliceridi	0,19**	0,38**	0,39**	0,33**	0,28**	0,17**							
Glikemija	0,24**	0,10	0,14*	0,17**	0,17**								
DKP	0,38**	0,36**	0,41**	0,70**									
SKP	0,47**	0,37**	0,49**										
Obim struka	0,44**	0,80**											
BMI	0,29**												
Uzrast													

MS: metabolički sindrom; IR: insulinska rezistencija; CRP: C- reaktivni protein; PLSI: Psoriasis Life Stress Inventory; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein

Tabela 45. Korelacija komponenata MS, uzrasta, indeksa IR, CRP i PLSI skora kod obolelih od teške forme psorijaze (PASI 3)

	Uzrast	BMI	Obim struka	SKP	DKP	Glikemija	Trigliceridi	HDL	Insulin	HOMA	QUICKI	Mc Auley	CRP
PLSI	0,04	-0,11	-0,05	0,05	0,02	-0,07	-0,03	-0,03	0,09	0,02	-0,12	-0,16	-0,12
CRP	0,19**	0,21**	0,24**	0,26**	0,25**	0,10	0,05	-0,18*	-0,03	0,02	0,06	0,03	
McAuley	0,21**	-0,43**	-0,34**	-0,21**	-0,23**	-0,12	-0,60**	0,19**	-0,70**	-0,60**	0,83**		
QUICKI	0,12	-0,30**	-0,19**	-0,06	-0,11	-0,26**	-0,21**	0,04	-0,74**	-0,70**			
HOMA	0,15*	0,34**	0,22**	0,08	0,19**	0,46**	0,22**	-0,03	0,89**				
Insulin	0,08	0,37**	0,22**	0,08	0,20**	0,12	0,25**	-0,07					
HDL	-0,56	-0,17**	-0,23**	-0,12	-0,09	-0,03	-0,30**						
Trigliceridi	0,16*	0,42**	0,38**	0,28**	0,22**	0,11							
Glikemija	0,20**	0,15*	0,15*	0,12	0,11*								
DKP	0,40**	0,38**	0,42**	0,70**									
SKP	0,48**	0,42**	0,48**										
Obim struka	0,46**	0,78**											
BMI	0,34**												
Uzrast													

MS: metabolički sindrom; IR: insulinska rezistencija; CRP: C-reaktivni protein; PLSI: Psoriasis Life Stress Inventory; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein

Tabela 46. Korelacija komponenata MS, uzrasta, indeksa IR, CRP, PLSI i PASI skora, početka i trajanja bolesti kod obolelih od psorijaze

	PLSI	MS	PASI	Uzrast	Trajanje psorijaze	Početak psorijaze	BMI	OS	SKP	DKP	GLC	TAG	HDL	Insulin	HOMA	QUICKI
McAuley	0,03	-0,55**	0,10	-0,12	-0,07	-0,08	-0,45**	-0,42**	-0,20**	-0,25**	-0,30**	-0,74**	0,13	-0,84**	-0,83**	0,83**
QUICKI	0,06	-0,38**	0,13	-0,09	0,01	-0,07	-0,39**	-0,33**	-0,12	-0,21**	-0,49**	-0,36**	0,05	-0,95**	-1,00	
HOMA	-0,06	0,38**	-0,13	0,09	-0,01	0,07	0,39**	0,33**	0,12	0,21**	0,49**	0,36**	-0,05	0,95**		
HDL	0,05	-0,38**	-0,15*	0,06	0,02	0,02	-0,19**	-0,16*	-0,03	0,05	0,03	0,24				
TAG	-0,02	0,63**	-0,01	0,12	0,16**	0,05	0,36**	0,37**	0,26**	0,24**	0,24**					
Insulin	-0,06	0,30**	-0,15*	0,03	-0,04	0,04	0,37**	0,30**	0,09	0,19**	0,26**					
Glikemija	-0,04	0,39**	-0,02	0,24**	0,11	0,14*	0,25**	0,24**	0,17**	0,16*						
DKP	0,03	0,37**	0,01	0,22**	0,07	0,16**	0,28**	0,31**	0,61**							
SKP	0,04	0,53**	0,02	0,46**	0,09	0,34**	0,31**	0,39**								
OS	0,00	0,63**	0,09	0,36**	0,09	0,28**	0,83**									
BMI	-0,04	0,63**	0,05	0,24**	0,06	0,21**										
Početak P	-0,02	0,26**	-0,01	0,72**	-0,45**											
Trajanje P	0,13*	0,10	0,11	-0,20**												
Uzrast	0,03	0,32**	0,01													
PASI	0,32**	0,08														

MS: metabolički sindrom; IR: insulinska rezistencija; CRP: C-reaktivni protein; PLSI: Psoriasis Life Stress Inventory; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; HDL: High Density Lipoprotein; TAG: trigliceridi; OS: obim struka; P: psorijaza

#### 4.9. Karakteristike obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma

Tabela 47. Deskriptivne karakteristike obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma

Karakteristika	Oboleli od psorijaze sa MS (n=110)	Oboleli od psorijaze bez MS (n=134)	P
Pol (muškarci/žene)	70/40	90/44	0,564
Uzrast, X±SD	56,61±12,11	45,83±16,14	<0,001
Početak bolesti, X±SD	39,86±15,78	35,08±16,95	0,023
Trajanje bolesti, X±SD	18,25±12,38	14,71±11,71	0,025
Pušenje, n (%)	41 (37,3)	62 (46,3)	0,157
Fizička aktivnost, n (%)	33 (30,0)	64 (47,8)	0,005
PASI, X±SD	17,75±11,71	17,11±11,49	0,670
PASI >20, n (%)	36 (42,4)	49 (57,6)	0,531
BSA, X±SD	1,75±0,43	1,65±0,48	0,080
BSA >10, n (%)	86 (65,2)	83 (75,5)	0,082

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; BSA: Body Surface Area; MS: metabolički sindrom

Poređenjem obolelih od psorijaze sa i bez MS, uočeno je da su oboleli od psorijaze sa MS prosečno stariji, imaju kasniji početak psorijaze, duže trajanje bolesti i manje su fizički aktivni od obolelih od psorijaze bez MS. Nije uočena razlika između ove dve grupe u odnosu na pol, pušenje, i težinu bolesti merenu PASI i BSA skorom (tabela 47).

Na tabelama 48–51 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize za sve posmatrane deskriptivne karakteristike obolelih od psorijaze sa i bez MS.

Od svih posmatranih demografskih karakteristika jedino je uzrast zavisni faktor rizika za MS kod obolelih od psorijaze, i sa svakom godinom života rizik raste za 4%. Oboleli od psorijaze koji spadaju u radno neaktivne imaju 50% veću verovatnoću da obole od MS (UO 1,50; 95% IP 1,13–1,98) u odnosu na zaposlene i nezaposlene pacijente (tabela 48).

Na tabeli 49 izdvaja se samo fizička neaktivnost kao nezavisni prediktor za MS.

Na tabeli 50 prikazana je univarijantna logistička regresija za indekse IR rezistencije (HOMA, QUICKI i McAuley), a na tabeli 51 univarijantna logistička regresija za pojedine komponente MS. Za sve posmatrane karakteristike obolelih od psorijaze sa i bez MS, poređene su frekvencije njihovih *cut-off* vrednosti i srednje vrednosti (X±SD).

Kao što je i očekivano, unakrsni odnosi kod obolelih od psorijaze sa MS bili su statistički značajno veći za sve posmatrane karakteristike, sem za QUICKI i McAuley indekse i HDL holesterol, kada su poređene njihove srednje vrednosti.

Tabela 48. Univarijantna logistička regresiona analiza za sociodemografske karakteristike, porodičnu anamnezu i CRP kod obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma

Karakteristika	Oboleli od psorijaze sa MS	Oboleli od psorijaze bez MS	UO	95% IP	P
<b>Uzrast, X±SD</b>	56,61±12,11	45,83±16,14	1,04	1,02–1,06	<0,001
<b>Pol, n (%)</b>					
muškarci	70 (63,6)	90 (67,2)	1,17	0,69–1,99	0,564
žene	40 (36,4)	44 (32,8)			
<b>Mesto boravka, n (%)</b>					
selo	32 (29,1)	33 (24,6)	0,80	0,45–1,41	0,433
grad	78 (70,9)	101 (75,4)			
<b>Bračno stanje, n (%)</b>					
neoženjen/neudata	8 (7,3)	32 (23,9)	1,32	0,98–1,78	0,072
oženjen/udata	79 (71,8)	76 (56,7)			
razveden/a	8 (7,3)	10 (7,5)			
udovac/ica	15 (13,6)	16 (11,9)			
<b>Stepen obrazovanja, n (%)</b>					
bez škole	9 (8,2)	6 (4,5)	0,90	0,68–1,18	0,442
osnovna škola	28 (25,5)	33 (24,6)			
srednja škola	55 (50,0)	72 (53,7)			
viša škola	10 (9,1)	13 (9,7)			
fakultet	8 (7,3)	10 (7,5)			
<b>Zaposlenost, n (%)</b>					
nezaposlen	33 (30,0)	59 (44,0)	1,50	1,13–1,98	0,005
zaposlen	13 (11,8)	23 (17,2)			
neaktivan	64 (58,2)	52 (38,8)			
<b>Psorijaza u porodici, n (%)</b>					
ne	26 (23,6)	36 (26,9)	0,84	0,47–1,51	0,843
da	84 (76,4)	98 (73,1)			
<b>CRP, X±SD</b>	6,84±9,21	6,23±15,70	1,00	0,98–1,02	0,721

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja; CRP: C-reaktivni protein;  
MS: metabolički sindrom

Tabela 49. Univarijantna logistička regresiona analiza za zdravstvene navike kod obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma

Karakteristika	Oboleli od psorijaze sa MS	Oboleli od psorijaze bez MS	UO	95% IP	P
<b>Pušenje, n (%)</b>					
nepušač	31 (28,2)	39 (29,1)	0,89	0,66–1,20	0,451
bivši pušač	38 (34,5)	33 (24,6)			
pušač	41 (37,3)	62 (46,3)			
<b>Pušenje, n (%)</b>					
nepušač	69 (62,7)	72 (53,7)	0,69	0,41–1,15	0,158
pušač	41 (37,3)	62 (46,3)			
<b>Konzumiranje alkohola, n (%)</b>					
ne	60 (54,5)	65 (48,5)	1,27	0,77–2,11	0,348
da	50 (45,5)	69 (51,5)			
<b>Fizička aktivnost, n (%)</b>					
ne	77 (70,0)	70 (52,2)	0,56	0,37–0,83	0,004
retko	26 (23,6)	45 (33,6)			
redovno	7 (6,4)	19 (14,2)			

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja; MS: metabolički sindrom

Tabela 50. Univarijantna logistička regresiona analiza za indekse insulinske rezistencije (HOMA, QUICKI i McA) kod obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma

Karakteristika	Oboleli od psorijaze sa MS	Oboleli od psorijaze bez MS	UO	95%IP	P
<b>HOMA</b> X±SD	3,59±3,87	1,66±1,69	1,53	1,25–1,86	<0,001
<b>HOMA</b> n (%)					
< 2,6	61 (57,0)	116 (89,2)	6,25	3,18–12,26	<0,001
≥ 2,6	46 (43,0)	14 (10,8)			
<b>QUICKI</b> X±SD	0,34±0,05	0,37±0,05	0,00	0,00–0,00	0,000
<b>QUICKI</b> n (%)					
> 0,33	59 (57,3)	116 (89,9)	6,65	3,33–13,31	<0,001
≤ 0,33	44 (42,7)	13 (19,1)			
<b>McAuley</b> X±SD	6,11±1,88	8,21±2,04	0,52	0,43–0,64	<0,001
<b>McAuley</b> n (%)					
> 5,8	57 (53,3)	117 (90,0)	7,89	3,97–15,70	<0,001
≤ 5,8	50 (46,7)	13 (10,0)			

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja; MS: metabolički sindrom

Tabela 51. Univarijantna logistička regresiona analiza za komponente metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma

Karakteristika	Oboleli od psorijaze sa MS	Oboleli od psorijaze bez MS	UO	95%IP	P
			1,35	1,24–1,47	<0,001
<b>BMI</b> n (%)					
0–24,9 kg/m <sup>2</sup>	12 (10,9)	78 (58,6)	5,57	3,61–8,60	<0,001
25,0–29,9 kg/m <sup>2</sup>	41 (37,3)	43 (32,3)			
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	57 (51,8)	12 (9,0)			
<b>Obim struka</b> X±SD	103,58±9,51	88,69±12,82	1,12	1,08–1,15	<0,001
<b>Obim struka</b> n (%)					
< 102cm / < 88cm	23 (20,9)	107 (79,9)	14,99	8,03–27,98	<0,001
≥ 102cm / ≥ 88cm	87 (79,1)	27 (20,1)			
<b>SKP</b> X±SD	140,12±16,93	125,48±15,26	1,06	1,04–1,08	<0,001
<b>DKP</b> X±SD	84,14±10,25	77,74±10,08	1,07	1,04–1,09	<0,001
<b>Hipertenzivna terapija</b> n (%)					
ne	67 (60,9)	112 (83,6)	3,27	1,80–5,93	<0,001
da	43 (39,1)	22 (16,4)			
<b>Krvni pritisak</b> n (%)					
< 130/85 mmHg	9 (8,2)	71 (53,0)	12,65	5,91–27,08	<0,001
≥ 130/85 mmHg	101 (91,8)	63 (47,0)			
<b>Glikemija</b> X±SD	5,68±2,22	4,72±1,76	1,51	1,18–1,92	0,001
<b>Glikemija</b> n (%)					
0–5,5mmol/l	52 (47,3)	115 (85,8)	6,75	3,66–12,46	<0,001
≥ 5,6 mmol/l ili DM tip 2	58 (52,7)	19 (14,2)			
<b>DM tip 2</b> n (%)					
ne	65 (59,6)	118 (89,4)	5,70	2,91–11,19	<0,001
da	44 (40,4)	14 (10,6)			
<b>Trigliceridi</b> X±SD	2,17±0,98	1,24±0,53	8,41	4,67–15,17	<0,001
<b>Trigliceridi</b> n (%)					
0–1,69 mmol/l	33 (30,0)	118 (88,1)	17,21	8,87–33,38	<0,001
≥ 1,7 mmol/l	77 (70,0)	16 (11,9)			
<b>HDL holesterol,</b> X±SD	1,08±0,24	1,24±0,33	0,13	0,05–0,35	<0,001
<b>HDL holesterol</b> n (%)					
≥ 1,03 mmol/l ≥ 1,29 mmol/l	37 (33,6)	89 (66,9)	3,99	2,34–6,82	<0,001
< 1,03 mmol/l < 1,29 mmol/l	73 (66,4)	44 (33,1)			
<b>Insulin</b> X±SD	97,53±85,87	55,84±37,22	1,01	1,01–1,02	<0,001

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja; BMI: Body Mass Index; SKP: sistolni krvni pritisak; DKP: dijastolni krvni pritisak; DM: diabetes mellitus; MS: metabolički sindrom

Na tabeli 52 prikazani su rezultati multivarijantne logističke regresije u kojoj je prisustvo, odnosno odsustvo MS bila zavisna varijabla, dok su uzrast u vreme početka psorijaze, dužina trajanja bolesti, težina bolesti (PASI) i fizička aktivnost bile nezavisne varijable.

Tabela 52. Multivarijantna logistička regresiona analiza za predikciju metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze

Varijabla	UO	IP 95%	P
<b>Kasni početak psorijaze</b>	1,03	1,01–1,05	0,002
<b>Duže trajanje psorijaze</b>	1,05	1,02–1,08	0,001
<b>Fizička aktivnost</b>	0,70	0,46–1,07	0,103
<b>PASI</b>	1,00	0,98–1,02	0,936

UO: unakrsni odnos; IP: interval poverenja; PASI: Psoriasis Area and Severity Index;

Na osnovu prikazanih rezultata, samo su kasniji početak (UO 1,03; 95% IP 1,01–1,05) i duže trajanje psorijaze (UO 1,05; 95% IP 1,02–1,8) bili nezavisni prediktivni faktori za MS kod obolelih od psorijaze. Težina bolesti i fizička aktivnost nisu bili prediktivni faktori (tabela 52).

#### 4.10. Primenjena terapija kod obolelih od psorijaze

Na tabeli 53 prikazana je učestalost primene različitih terapijskih modaliteta kod obolelih od psorijaze u odnosu na težinu bolesti (PASI 1–3).

Oboleli od psorijaze su popunjavali podatke o terapijskim modalitetima koji su kod njih primenjivani tokom lečenja bolesti od njenog početka do momenta anketiranja, s tim što, u saglasnosti sa kriterijumima za uključivanje u studiju, nijedan pacijent nije lečen opštom terapijom mesec dana pre uključivanja u istraživanje.

Na osnovu prikupljenih podataka uočava se visok procenat primene samo lokalne terapije kod svih obolelih (46,7%), od čega je najveći procenat kod PASI 1 grupe (58,7%), ali i visok procenat kod obolelih od srednje teških (PASI 2) i teških oblika



psorijaze (PASI 3) (48,8% i 34,1%). Najčešće primenjen modalitet opšte terapije je PUVA terapija (12,7%), potom metotreksat -Mtx (8,6%), retinoidi (4,1%), potom UVB (3,3%), dok je ciklosporin primenjen kod jednog pacijenta (0,4%), a biološka terapija nije primenjivana ni kod jednog pacijenta. Rotacionu terapiju sa dva, tri ili četiri modaliteta (PUVA, Mtx, UVB, retinoidi) ukupno je primalo oko 22% obolelih od psorijaze.

Tabela 53. Prikaz primenjenih terapijskih modaliteta kod obolelih od psorijaze

Terapija	Psorijaza			Ukupno n=244 n (%)
	PASI 1 n=75 n (%)	PASI 2 n=84 n (%)	PASI 3 n=85 n (%)	
	Lokalna terapija (th)	44 (58,7)	41 (48,8)	
Lokalna th / Mtx	0 (0,0)	6 (7,1)	15 (17,5)	21 (8,6)
Lokalna th / PUVA	15 (20,0)	8 (9,5)	8 (9,3)	31 (12,7)
Lokalna th / UVB	0 (0,0)	4 (4,7)	4 (4,6)	8 (3,3)
Lokalna th / retinoidi	4 (5,4)	3 (3,6)	3 (3,6)	10 (4,1)
Lokalna th / Ciklosporin	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lokalna th / Biološki agensi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokalna th / Mtx / PUVA	2 (2,7)	2 (2,4)	10 (11,7)	14 (5,7)
Lokalna th / Mtx / UVB	1 (1,3)	1 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,8)
Lokalna th / Mtx / retinoidi	2 (2,7)	2 (2,4)	2 (2,4)	6 (2,5)
Lokalna th / PUVA / UVB	2 (2,7)	3 (3,6)	0 (0,0)	5 (2,0)
Lokalna th / PUVA /retionidi	1 (1,3)	3 (3,6)	3 (3,6)	7 (2,9)
Lokalna th / UVB / retinoidi	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)	2 (0,8)
Lokalna th /Mtx / PUVA / UVB	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (2,4)	3 (1,2)
Lokalna th /Mtx / PUVA / retinoidi /	1 (1,3)	7 (8,3)	3 (3,6)	11 (4,5)
Lokalna th / Mtx / UVB / retinoidi	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lokalna th / Mtx / PUVA / UVB / retinoidi	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lokalna th / PUVA / retinoidi / Ciklosporin	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,4)

Mtx: metotreksat; PUVA: Psoralen+UVA fototerapija; UVB: UVB fototerapija; PASI: Psoriasis Area and Severity Index

## **5. Diskusija**

---

Psorijaza je česta hronična kožna bolest, kod koje mogu biti zahvaćeni nokti i zglobovi (Mrowietz i sar., 2009; Miller i sar., 2015) i koja značajno utiče na kvalitet života obolelih (Krueger i sar., 2001; Sampogna i sar., 2006; Jankovic i sar., 2011; Milčić i sar., 2010; Khawaja i sar., 2015). Novija istraživanja potvrđuju da inflamatorna i imunološka priroda bolesti imaju značaja za razvoj brojnih komorbiditeta, pa se psorijaza sve više posmatra kao multisistemska bolest, sa predispozicijom za brojne metaboličke poremećaje (Sommer i sar., 2006; Menter i sar., 2010).

Poslednjih godina, povezanost psorijaze, naročito njene hronične stacionarne forme (psoriasis vulgaris) i metaboličkog sindroma (MS), privlači povećanu pažnju istraživača širom sveta (Gisoni i sar., 2010; Armstrong i sar., 2013a; Ni i Chiu, 2014). Brojni podaci ukazuju da kardiovaskularne bolesti (KVB), gojaznost, dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, MS, nealkoholna bolest masne jetre (engl. *Non alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), maligniteti, anksioznost i depresija, kao i inflamatorne bolesti creva, imaju višu prevalenciju kod obolelih od psorijaze u poređenju sa opštom populacijom (Love i sar., 2011; Malhorta i sar., 2011; Onumah i Kircik, 2012; Gupta i sar., 2014).

Uloga hronične inflamacije kod psorijaze koja uzrokuje metaboličke i vaskularne poremećaje, sve se više prepoznaje. Pretpostavlja se da proinflamatorni citokini, kao TNF-alfa, IL-6, IL-1, i dr. doprinose aterogenezi, perifernoj insulinskoj rezistenciji (IR), razvoju HTA i DM tip 2 (Sommer i sar., 2006; Dermikol i sar., 2012).

Oboleli od psorijaze u našem istraživanju bili su značajno stariji od ispitanika kontrolne grupe. Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, poređenjem obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe, utvrđeno je da je starije životno doba faktor rizika za psorijazu, odnosno da ispitanici starije životne dobi imaju 1,03 puta veću šansu da obole od psorijaze od mlađih ispitanika (UO 1,03; IP 95% 1,01–1,04; P=0,003).

U našem istraživanju u studijskoj grupi obolelih od psorijaze bilo je značajno više ispitanika muškog pola, u odnosu na ženski pol (65,6% muškaraca naspram 34,4% žena), dok je u kontrolnoj grupi bilo obrnuto (67,5% žena naspram 32,5% muškaraca)

(UO 3,89; IP 95% 2,35–6,45;  $P < 0,001$ ). Sličan nalaz u odnosu polova nađen je i u našem ranijem istraživanju, kada je u grupi sa psorijazom bilo 61,7% muškaraca i 38,3% žena (Milčić i sar., 2010).

U nekim istraživanjima nije utvrđena značajna razlika u prevalenciji psorijaze u odnosu na pol, odnosno broj ispitanika muškog i ženskog pola bio je približno podjednak (Raychaudhuri i Farber, 2001; Naldi, 2004; Mebazaa i sar., 2011; Rosa i sar., 2012; Zindanci i sar., 2012), dok u drugim postoji blaga predominacija ženskog pola (Henseler i Christophers, 1985). U novijim radovima iz Indije i Nemačke, što je u saglasnosti sa našim nalazima, postoji predominacija muškog pola (68% muškaraca naspram 32% žena u Indiji; 60% muškaraca naspram 40% žena u Nemačkoj) (Rakhash i sar., 2008; Mrowietz i Reich, 2009).

Ovakva distribucija obolelih od psorijaze prema polu u našem istraživanju mogla bi se objasniti redovnijim dermatološkim pregledima obolelih od psorijaze muškog pola, kao i njihovom većom spremnošću da se leče u hospitalnim uslovima, za razliku od žena. Za donošenje validnih zaključaka, potrebna je značajno veća populacija ispitanika.

Ispitanici kontrolne grupe su bili konsekutivni pacijenti stariji od 18 godina koji, prema unapred utvrđenim kriterijumima, nisu bolovali od psorijaze ili bilo koje autoimunske ili hronične inflamatorne dermatološke bolesti. Oni su lečeni od relativno bezazlenih dermatoza, kao što su gljivične infekcije kože i noktiju, seboroične keratoze, kutani papilomi, virusne bradavice, mladeži itd. Predominacija ženskog pola u kontrolnoj grupi mogla bi se tumačiti njihovim češćim pregledima kod dermatologa zbog promena na koži koje spadaju u gore navedene dermatoze.

Oko 40% ispitanika kontrolne grupe imalo je višu školu ili fakultetsko obrazovanje, dok je ovaj procenat kod obolelih od psorijaze bio značajno niži (oko 17%). Nasuprot tome, kod obolelih od psorijaze, u odnosu na ispitanike kontrolne grupe značajno je veći procenat ispitanika bez obrazovanja (6,1% naspram 1,2%) ili sa osnovnim obrazovanjem (25,0% naspram 10,4%), dok je zastupljenost srednješkolskog obrazovanja približno jednaka (52,0% naspram 48,5%). Ovakava distribucija ispitanika, u studijskoj i kontrolnoj grupi, prema stepenu obrazovanja, mogla bi se tumačiti redovnijim posetama dermatologu ispitanika sa višim stepenom obrazovanja zbog praćenja i lečenja dermatoza koje su zastupljene u kontrolnoj grupi. U našem ranijem

istraživanju utvrđeno je da je kod obolelih od psorijaze sa višim stepenom obrazovanja negativan uticaj bolesti na kvalitet života značajno manji u odnosu na obolele sa nižim obrazovanjem (Milčić i sar., 2010). Osobe sa višim stepenom obrazovanja verovatno imaju adekvatniji, pozitivniji pristup svom lečenju, redovnije sprovode terapiju i održavaju postignute terapijske efekte, pa bi to mogao biti razlog njihovih ređih kontrolnih pregleda i potrebe za hospitalnim lečenjem, kao i boljeg prevazilaženja negativnih uticaja bolesti na svakodnevni život.

Multivarijantnom regresionom analizom, poređenjem obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe, utvrđeno je da je niži stepen obrazovanja faktor rizika za psorijazu, kao i da rizik progresivno raste što je stepen obrazovanja niži. Najveći rizik za psorijazu imaju ispitanici bez školskog obrazovanja (UO 14,48; IP 95% 2,56–81,71; P=0,002). U literaturi nema podataka o povezanosti psorijaze i stepena obrazovanja, ali u nedavno objavljenom radu Eder i sar. (2016) su multivarijantnom analizom pokazali da je nizak nivo obrazovanja faktor rizika za razvoj psorijaznog artritisa (PsA) kod obolelih od psorijaze.

U grupi ispitanika sa psorijazom bilo je značajno manje zaposlenih, a značajno više neaktivnih (domaćica i penzionera), što ukazuje na činjenicu, da se zaposleni pacijenti sa psorijazom ređe obraćaju dermatologu i nerado se hospitalno leče, najverovatnije zbog ekonomskih razloga (odsustvovanja sa radnog mesta, smanjenja plate i sl.).

Pozitivnu porodičnu anamnezu za psorijazu u našoj studiji imalo je 25,4% obolelih od psorijaze, što je slično nalazima drugih istraživača. Mebazaa i sar. (2011), utvrdili su postojanje pozitivne porodične anamneze kod 20% obolelih od psorijaze. Utvrđena je, takođe, značajna razlika obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu, u kojoj su ispitanici imali bližeg ili daljeg rođaka sa psorijazom u samo 2,5% slučajeva, što je u skladu sa već poznatom činjenicom da je psorijaza genetski determinisana bolest (Takahashi i sar., 2012; Naldi i Mercuri, 2010).

Srednja vrednost indeksa telesne mase (engl. *Body Mass Index* – BMI), nije se značajno razlikovala između obolelih od psorijaze i pacijenata kontrolne grupe, ali je abdominalna gojaznost, merena obimom struka bila značajno više zastupljena u grupi sa psorijazom (46,7 naspram 26,4%). S obzirom na to da se abdominalna (centralna) gojaznost smatra odgovornom za pojavu IR, kasnijeg razvoja DM tip 2 i drugih

komponenti MS (Kissebach i sar., 1982), ovaj nalaz sugerirše da kod obolelih od psorijaze treba pre procenjivati abdominalnu gojaznost, nego BMI.

Prosečne vrednosti sistolnog krvnog pritiska, triglicerida i HDL (engl. *High Density Lipoprotein*) holesterola, takođe su bile više u grupi sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu.

Posebnu pažnju privlači CRP (C-reaktivni protein) kao marker inflamacije, čije su srednje vrednosti bile značajno povišene kod obolelih od psorijaze u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. Značajno povišene vrednosti CRP bile su prisutne kod svih grupa obolelih od psorijaze formiranih na osnovu težine bolesti (PASI 1–3), bez statistički značajne razlike između grupa, naspram vrednosti CRP u kontrolnoj grupi.

Ovaj nalaz je u skladu sa brojnim istraživanjima, koja ukazuju na to da povišene vrednosti CRP, mogu biti ključni biomarker sistemske inflamacije i rizika za buduće vaskularne bolesti, kao npr. koronarnu bolest (Lindahl i sar., 2000; Chodorowska i sar., 2004; Sommer i sar., 2006; Mallbris i sar., 2006b; Love i sar., 2011). Prema nalazima nekih autora, proinflamatorno i protrombotsko stanje povezano sa MS i psorijazom, se između ostalog, može dovesti u vezu sa povišenim nivoom CRP u serumu koji korelira sa težinom psorijaze (Chodorowska i sar., 2004; Nisa i sar., 2010).

Prema nekim studijama, povišen nivo IL-6, jednog od ključnih proinflamatornih citokina u psorijazi, može da indukuje povećanu produkciju CRP i doprinese gojaznosti, HTA i IR (Satapathy i sar., 2004; Kaur i sar., 2008; Shibata i sar., 2009). Neki autori su, takođe, utvrdili da su povišene vrednosti CRP prediktori za dijabetes (Pradhan i sar., 2001; Yuan i sar., 2006), kao i da mogu povećati rizik HTA kod žena sa psorijazom za 52% (Neimann i sar., 2006).

Multivarijantna logistička regresiona analiza kojom je vršeno poređenje obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe, pokazala je da je viši nivo CRP faktor rizika za psorijazu (UO 1,20; IP 95% 1,08–1,34; P=0,001).

U našoj studiji, međutim, nisu utvrđene značajne razlike u vrednosti CRP između obolelih od psorijaze sa i bez MS. Na osnovu ovog nalaza moglo bi se reći da sistemska inflamacija, čiji je jedan od markera CRP, postoji kod obolelih od psorijaze, bez obzira na to da li su oni razvili MS ili nisu.

U našoj studiji navika pušenja je značajno učestalija kod obolelih od psorijaze, (UO 1,68; IP 95% 1,26–2,24;  $P < 0,001$ ) u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe, što je u skladu sa ranijim nalazima (Naldi i sar., 2005; Herron i sar., 2005; Sommer i sar., 2006; Ahmed i sar., 2009; Zindanci i sar., 2012). Armstrong i sar. su u velikoj meta analizi potvrdili povezanost između pušenja i psorijaze, navodeći da je pušenje nezavisan faktor rizika za razvoj psorijaze (Armstrong i sar., 2013a).

Međutim, mi nismo potvrdili da postoji statistički značajna razlika u pušačkim navikama obolelih od psorijaze koji imaju u odnosu na one koji nemaju MS, što je u saglasnosti sa nekoliko ranijih studija (Mallbris i sar., 2006; Gisondi i sar., 2007). U svojoj studiji Perreira i sar. su utvrdili da je pušenje bilo u pozitivnoj korelaciji sa IR kod obolelih od psorijaze (Perriera i sar., 2011).

Povezanost pušenja i psorijaze bi mogla delimično biti objašnjena uticajem nikotina na stimulaciju Th1 posredovane inflamacije (Kremers i sar., 2007). Studije su pokazale da pušenje izaziva povećanu produkciju IL-1, TNF-alfa i transformišućeg faktora beta, koji su povezani sa težinom psorijaze (Al-Mutairi i sar., 2010).

Prema navici konzumiranja alkohola oboleli od psorijaze značajno su se razlikovali od pacijenata kontrolne grupe. U grupi sa psorijazom alkohol ne konzumira 31,3% pacijenata, a u kontrolnoj grupi 52,1%. Učestalost ispitanika koji trenutno konzumiraju alkohol bila je nešto veća kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (48,8% naspram 42,9%), dok je bivših konzumenata alkohola u grupi sa psorijazom bilo 20,1% naspram 4,9% u kontrolnoj grupi. Da se kod obolelih od psorijaze često beleži povećana prevalencija konzumiranja alkohola govore brojni radovi (Kirbi i sar., 2008; Zou i sar., 2015), a u nekima je utvrđeno da je konzumiranje alkohola povezano sa povećanim rizikom za psorijazu, kao i za psorijazni artritis (Wu i sar., 2015). Smatra se da povećano konzumiranje alkohola doprinosi sistemskoj inflamaciji i pojavi komorbiditeta vezanih za psorijazu, uključujući KVB i depresiju, što može dovesti do povećane incidencije bolesti povezanih sa alkoholom, kao i mortaliteta, naročito kod pacijenata sa težim oblicima psorijaze (Davidovici i sar., 2010; Adamzik i sar., 2013). U našem istraživanju, nije utvrđena povezanost konzumiranja alkohola i razvoja MS kod obolelih od psorijaze.

Fizička neaktivnost, kod naših ispitanika, bila je značajno izraženija kod obolelih od psorijaze u odnosu na ispitanike kontrolne grupe. Oboleli od psorijaze kod

kojih je utvrđeno postojanje MS, bili su manje fizički aktivni od obolelih od psorijaze bez MS. Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da fizički neaktivni pacijenti sa psorijazom imaju povećan rizik za razvoj MS. Ipak, multivarijantnom regresionom analizom nije potvrđeno da je fizička neaktivnost prediktivni faktor za MS kod obolelih od psorijaze.

Poznato je da nedostatak fizičke aktivnosti može doprinosti pojavi povećanog rizika za KVB kod obolelih od psorijaze. Skorašnji dokazi sugerišu da postoje zajednički patofiziološki mehanizmi između psorijaze, kardio-metaboličkih komorbiditeta i fizičke aktivnosti (Wilson i sar., 2012).

Smatra se da je uloga stresa kod psorijaze višestruka. Prema istraživanjima stres može biti okidač za početak bolesti, ali i faktor pogoršanja, čestih recidiva i smanjenja delotvornosti terapije (O'Leary i sar., 2004). Mehanizam delovanja stresa i dalje je nerazjašnjen, ali patološka zabrinutost, uznemirenost zbog bolesti, saznanje da se radi o hroničnoj, recidivantnoj, neizlečivoj bolesti, kod mnogih pacijenata (od 30–68%) dovodi do stresogenog reagovanja koje se odražava na kvalitet njihovog života (Fortune i sar., 2005; Milčić i sar., 2015). Promene na koži koje mogu biti na otkrivenim delovima tela i samim tim izložene pogledima i reakcijama okoline kod pacijenata izazivaju osećaj obeleženosti, a saznanje o njihovom postojanju ih sputava da vode normalan socijalni i seksualni život, dovodi do izolacije, izbegavanja javnih mesta, npr. bazena, otežava stupanje u partnerske odnose i čini da se osećaju odbačeno i poniženo, što može dovesti do depresije i suicida (Gupta i sar., 1993).

U našem istraživanju, više od polovine obolelih (60,7%) je pokazalo značajno stresogeno reagovanje na bolest, mereno PLSI upitnikom ( $PLSI \geq 10$ ), a uočena je i pozitivna korelacija između stresa i težine bolesti merene PASI skorom ( $r = 0,32$ ). Sa porastom težine psorijaze stresogeno reagovanje je bilo izraženije, što je u skladu sa rezultatima drugih istraživanja (Gupta i Gupta, 1995; Rakesh i sar., 2008). Takođe je pokazano da stres negativno utiče na kvalitet života obolelih ( $B = 0,44$ ), što je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija (Rakesh i sar., 2008; Zachariae i sar., 2004).

Međutim, u našem istraživanju nije uočena statistički značajna povezanost između stresa i komponenti MS kod obolelih od psorijaze.



U našoj studiji utvrđena je skoro dvostruko veća prevalencija MS kod obolelih od psorijaze u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe (45,1% naspram 19,6; UO 1,91; IP 95% 1,08–3,38; P=0,027), što je u saglasnosti sa brojnim istraživanjima u različitim podnebljima i kod različitih etničkih grupa u svetu (Sommer i sar., 2006; Gisondi i sar., 2007; Alsufyani i sar., 2010; Love i sar., 2011; Langan i sar., 2012; Madanagobalane i Anandan, 2012; Zindanci i sar., 2012; Armstrong i sar., 2013a; Miller i sar., 2015).

Nasuprot ovim nalazima u nekoliko studija nije utvrđena povezanost MS sa psorijazom, odnosno nije bilo razlike u prevalenciji MS između obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe (Chen i sar., 2008; Takahashi i sar., 2010; Perreira i sar., 2011; Mebazaa i sar., 2011; Kim i sar., 2012). Ovakav nalaz mogao bi se tumačiti različitim kriterijumima za dijagnozu MS, kao i razlikama među etničkim grupama, kako genetskim, tako i u životnim navikama.

MS je prema nekim studijama znatno učestaliji kod starijih osoba, odnosno u starosnoj dobi 40–59 godina, (Sommer i sar., 2006; Gisondi i sar., 2007; Mebazaa i sar., 2011; Zindanci i sar., 2012). Nisa i Quazi su, međutim, zapazili višu prevalenciju MS kod mlađih pacijenata sa psorijazom, u uzrastnoj grupi 18–30 godina (Nisa i Quazi, 2010).

Brojni autori (Sommer i sar., 2006; Gisondi i sar., 2007; Nisa i Quazi, 2010) u svojim radovima nisu pronašli razlike u prevalenciji MS prema polu, što je u skladu sa nalazima našeg istraživanja. U studiji Zindanci i sar. (2012), MS je bio značajno učestaliji kod žena. To je protumačeno povišenim vrednostima obima struka i BMI koji je utvrđen kod žena u odnosu na muškarce sa psorijazom (Zindanci i sar., 2012). Povećanu prevalenciju MS kod žena sa psorijazom utvrdili su i drugi istraživači (Love i sar., 2010; Mebazaa i sar., 2011).

Postoje jaki dokazi brojnih studija o povezanosti psorijaze sa pojedinačnim komponentama MS, kao što su hipertenzija (Armstrong i sar., 2013b), centralna gojaznost (Langan i sar., 2012) i dijabetes (Armstrong i sar., 2013c).

U našoj studiji sve komponente MS, osim sniženih vrednosti HDL holesterola bile su značajno učestalije u grupi sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu: abdominalna gojaznost (46,7% naspram 26,4%), hipertrigliceridemija (38,1% naspram

24,5%), povišen krvni pritisak (67,2% naspram 25,8%), hiperglikemija ili dijabetes tip 2 (31,6% naspram 13,5%).

Prema novijim istraživanjima psorijaza se može definisati kao hronična inflamatorna bolest kože i zglobova sa povećanim KV rizikom (Madangobalane i Anandane, 2012). Blaža psorijaza povezana je sa povećanim rizikom od infarkta miokarda (IM), a teška psorijaza sa povećanim rizikom od KV smrtnosti, IM i moždanog udara (Armstrong i sar., 2013b). U studiji Prodanovich i sar, utvrđeno je da je psorijaza, takođe, nezavisni faktor rizika za mortalitet (Prodanovich i sar., 2009).

U našoj studiji, povišen pritisak (HTA) je bio najčešća komponenta MS kod obolelih od psorijaze, a prevalencija se značajno razlikovala između obolelih od psorijaze i pacijenata u kontrolnoj grupi (67,2% naspram 25,8%), s tim što nije postojala razlika među obolelima od psorijaze u odnosu na težinu kliničke slike.

U velikoj populacionoj studiji (Neimann i sar., 2006), takođe, nije pokazano da je težina psorijaze povezana sa povećanim rizikom za HTA, iako je utvrđen povećan rizik za druge KV faktore rizika. Ovakvi nalazi bi trebalo da skrenu pažnju, ne samo na pacijente sa najtežim oblikom psorijaze, već i na pacijente sa srednje teškom i blagom formom bolesti, jer pokazuju da bi sistemska inflamacija mogla biti prisutna i značajna u razvoju kardioloških komorbiditeta i u slučajevima kada kožne promene nisu raširene i intenzivne.

Najveća metaanaliza rađena do sada, koja je obuhvatala preko 309.000 obolelih od psorijaze, potvrdila je povezanost psorijaze sa povećanom prevalencijom HTA, kao i to da oboleli od teške forme psorijaze imaju veću mogućnost da razviju HTA od onih sa blažom formom bolesti (Armstrong i sar., 2013c).

Tačan mehanizam povezanosti psorijaze i HTA i dalje je nepoznat. Iako psorijaza i HTA imaju iste faktore rizika, kao što su pušenje i gojaznost, prethodna studija pokazala je povezanost između psorijaze i HTA nezavisno od ovih faktora (Armstrong i sar., 2013c).

I druge studije su potvrdile višu prevalenciju HTA kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (Sommer i sar., 2006, Shapiro i sar., 2007; Nisa i Quazi 2010; Mebazaa i sar., 2011). Analiza prema polu u tunižanskoj studiji je pokazala da je HTA bila povišena samo kod osoba muškog pola (Mebazaa i sar., 2011). Mebazaa i sar.

(2011), su, takođe, pokazali da nije bilo razlike u prevalenciji ishemijske bolesti srca kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu, dok su cerebrovaskularne bolesti zabeležene samo kod obolelih od psorijaze.

U svojoj studiji, Gelfand i sar. su pronašli da pacijenti sa blagom i ozbiljnom psorijazom imaju značajno viši rizik za kardiovaskularne bolesti, kao npr. infarkt miokarda, u poređenju sa pacijentima bez psorijaze, odnosno da je psorijaza nezavisni faktor rizika za infarkt miokarda (Gelfand i sar., 2006a). U ovoj studiji, relativni rizik od infarkta miokarda bio je najveći kod mlađih pacijenata sa ozbiljnom psorijazom. Isti autori su pokazali veću učestalost i drugih vaskularnih komplikacija kod psorijaze, kao što su *angina pectoris*, ateroskleroza, periferna vaskularna bolest i moždani udar, koji su bili u korelaciji sa težinom bolesti (Gelfand i sar., 2006a; Gelfand i sar., 2009).

I drugi autori su ukazivali na povećanu učestalost KVB, kao npr. koronarne bolesti, kod pacijenata sa psorijazom u odnosu na kontrolnu grupu (Ahmed i sar., 2009).

Ova asocijacija sugerise vezu između psorijatičnog i aterosklerotskog plaka i moguće slične etiopatogenetske mehanizme nastanka ove dve bolesti. Studije o ovoj povezanosti do sada primarnu ulogu pripisuju IR i hroničnom inflamatornom stanju organizma. Terapija metotreksatom i TNF-alfa antagonistima izgleda da povoljno deluje na stanje IR, što ide u prilog ovoj hipotezi, budući da ovi lekovi imaju povoljne terapijske efekte na psorijazu, a u nekim radovima govori se o njihovim efektima na smanjenje drugih komorbiditeta kod psorijaze (Prodanovich i sar., 2005; Kimball i sar., 2008; Nisa i Quazi 2010; Boehncke i sar., 2011; Micha i sar., 2011; Wu i sar., 2012).

U radovima je sugerisana moguća povezanost između psorijaze i IR, kao i DM tip 2 (Henseler i Cristophers, 1995; Ucak i sar., 2006; Karadag i sar., 2010). Ucak i sar., su utvrdili da je HOMA indeks viši kod obolelih od psorijaze nego u kontrolnoj grupi (Ucak i sar., 2006). Međutim, IR ne korelira uvek sa težinom psorijaze i njenim trajanjem (Gottlieb i sar., 2008). Pretpostavlja se da sistemska inflamacija i proinflamatorni citokini igraju ulogu u perifernoj IR i posledičnom razvoju DM tip 2 (Sommer i sar., 2006; Balta i sar., 2013).

Prezentovani su različiti klinički dokazi značaja IR kod psorijaze. Jedan od njih proizilazi iz studije Robertshawa i Friedmana (2005), koja je pokazala antipsorijaznu efikasnost tiazolidinediona (pioglitazone i roziglitazon), koji su korišćeni za smanjenje

IR kod pacijenata sa DM tip 2. Ovi lekovi su stimulisali povišenje insulin senzitivnog preuzimanja glukoze, suprimirali angiogenezu, normalizovali diferencijaciju keratinocita i smanjivali produkciju inflamatornih citokina, najviše TNF-alfa, koji je već pominjan kao glavni proinflamatorni citokin kod psorijaze (Robertshaw i Friedman, 2005). Ukazano je i na to da lečenje antagonistima TNF-alfa i metotreksatom može da utiče na smanjenje IR (Kiortsis, 2005).

U našem istraživanju, srednje vrednosti insulina, kao i vrednosti indeksa IR (HOMA, QUICKI i McAuley), nisu se značajno razlikovale kod obolelih od psorijaze i ispitanika kontrolne grupe, osim što su vrednosti McAuley indeksa  $\leq 5,8$  (što je pokazatelj IR), bile značajno povišene u grupi žena obolelih od psorijaze u odnosu na ispitanice kontrolne grupe.

Posmatrano prema težini bolesti, samo kod blage forme psorijaze (PASI 1) postojala je značajna razlika u odnosu na kontrolnu grupu, dok kod težih kliničkih oblika razlika nije uočena ni za jedan od standardnih indeksa IR (HOMA, QUICKI i McAuley). Ipak, treba skrenuti pažnju na postojanje IR kod 25,3% obolelih od psorijaze (HOMA), 24,6% (QUICKI) i 26,6% (McAuley). Ovaj dosta ujednačen nalaz pokazuje pouzdanost samih indeksa i ukazuje na to da zapravo kod četvrtine obolelih od psorijaze postoji IR.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom indeksa IR (HOMA, QUICKI i McAuley) utvrđeno je da oboleli od psorijaze sa MS imaju od 6 do 8 puta veću prevalenciju IR od obolelih od psorijaze bez MS (HOMA: UO 6,25; 95% IP 3,18–12,26;  $P < 0,001$ ; QUICKI: UO 6,65; 95% IP 3,33–13,31;  $P < 0,001$ ; McA: UO 7,89; 95% IP 3,97–15,70;  $P < 0,001$ ). Ovaj nalaz je u skladu sa ranije navedenim istraživanjima koja su pokazala povezanost psorijaze i IR kao komponente MS (Henseler i Cristophers, 1995; Ucak i sar., 2006; Karadag i sar., 2010).

Kao što je pokazano u brojnim ranijim istraživanjima (Takahashi i Izuka, 2012; Neimann i sar., 2006; Brauchli i sar., 2008; Cohen i sar., 2008a; Quershi i sar., 2009), i u našoj studiji je psorijaza nezavisno povezana sa povećanom prevalencijom DM tip 2.

Brojne studije pokazuju povećanu prevalenciju DM tip 2 kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrole (Sommer i sar., 2006; Shapiro i sar., 2007;

Madangobalane i Anandan, 2012). U našem istraživanju povećan rizik za DM tip 2 je uočen samo kod obolelih od teške forme psorijaze.

Skorašnja velika meta analiza je utvrdila da je psorijaza u 59% slučajeva povezana sa povećanom prevalencijom DM tip 2 (UO 1,59; 95% IP 1,38–1,83), a u 27% slučajeva predstavlja povećan rizik za razvoj DM kod obolelih od psorijaze (UO 1,27; 95% IP 1,16–1,40) (Armstrong i sar., 2013c).

U istraživanju Love i sar. (2011), nađeno je da žene sa psorijazom imaju za 63% povećan rizik za razvoj DM tip 2 u poređenju sa ženama bez psorijaze.

Povezanost između psorijaze i DM tip 2 sugerise moguću patofiziološku povezanost između ove dve bolesti. Veruje se da u osnovi MS leži IR (Bowcock, 2005; Karadag i sar., 2010). Ipak, veza između psorijaze i IR, odnosno DM tip 2 do sada nije u potpunosti rasvetljena (Takahashi i Izuka, 2012). U svojoj studiji, Reynoso-von Drateln i sar. (2003), su pokazali su da između obolelih od psorijaze i pripadnika kontrolne grupe nije bilo statistički značajne razlike u sekreciji insulina i insulinskoj senzitivnosti.

Povećana prevalencija DM tip 2, kao i HTA kod obolelih od psorijaze u novijim studijama objašnjava se multifaktorijalnom etiologijom, ali nalazi ukazuju da ključnu ulogu ima hronično proinflamatorno stanje posredovano Th1 citokinima, sa povećanim nivoom CRP koji se navodi kao indikator rizika za razvoj ovih stanja (Quershi i sar., 2009).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je prevalencija abdominalne gojaznosti značajno veća kod obolelih od psorijaze u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe, što je u saglasnosti sa nalazima brojnih studija (Sommer i sar., 2006; Neimann i sar., 2006; Gisondi i sar., 2007; Quershi i sar., 2009; Takahashi i sar., 2009; Prey i sar., 2010; Love i sar., 2011; Langan i sar., 2012; Madangobalane i Anandane, 2012). Pojedini autori su utvrdili da je povećana prevalencija gojaznosti kod psorijaze povezana sa težinom bolesti (Neimann i sar., 2006; Ahmed i sar., 2009).

U našoj studiji povezanost gojaznosti, kao komponente MS, sa težinom bolesti nije utvrđena, što je u skladu sa još nekim studijama u kojima nije utvrđena povećana prevalencija abdominalne gojaznosti, kao i povišenih vrednosti BMI kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (Zindanci i sar., 2012). Ovaj nalaz se može

objasniti literaturnim podacima koji ukazuju na to da je povezanost psorijaze i MS nezavisna od tendencije osoba sa psorijazom prema gojaznosti (Gisondi i sar., 2007).

Centralna gojaznost je povezana sa abnormalnim nivoima različitih inflamatornih markera kao TNF-alfa, IL-6, pa se zaključuje da ovi faktori mogu doprinosti patogenezi psorijaze (Sterry i sar., 2007).

Dve velike kohortne studije su utvrdile da je gojaznost povezana sa budućim razvojem psorijaze (Setty i sar., 2007; Gisondi i sar., 2008). Sa druge strane moguće objašnjenje povezanosti psorijaze i MS je da psorijaza i dijabetes imaju iste genske rizične lokuse kao što se pretpostavlja u skorijim genetskim studijama. Npr. CDKAL1 je povezan sa psorijazom i DM tip 2, a PTPN22 je povezivan sa mnogim bolestima uključujući psorijazu i DM tip 1 (Saraceno i sar., 2008; Madangobalane i Anandan, 2012).

U odnosu na pol, u nekim studijama, abdominalna gojaznost je češće utvrđena kod žena (Sommer i sar., 2006; Mebazaa i sar., 2011; Zindanci i sar., 2012). Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa ovim nalazima, jer je abdominalna gojaznost utvrđena kod 58,3% žena naspram 40,6 % muškaraca sa psorijazom. U kontrolnoj grupi, takođe, je bilo više gojaznih žena (30,9%), nego muškaraca (17,0%).

Pitanje da li gojaznost prethodi psorijazi (Naldi i Griffiths, 2005) ili je posledica psorijaze (Herron i sar., 2005; Mallbris i sar., 2006; Neimann i sar., 2006) i dalje ostaje otvoreno. Neki pokazatelji sugerišu da je psorijaza primarna, ali je moguće i da depresija, loše navike u ishrani, nedostatak fizičke aktivnosti, konzumiranje alkohola, stres i hronična inflamacija, koji su često povezivani sa psorijazom, mogu favorizovati gojaznost (Gisondi i sar., 2007).

Sa druge strane, gojaznost, kao proinflamatorno stanje, koje je praćeno povećanim nivoom inflamatornih citokina od kojih su najčešće pominjani TNF-alfa, IL-6, mogu favorizovati psorijazu (Love i sar., 2011). Masno tkivo je bogat izvor inflamatornih medijatora poznatih kao adipocitokini, u koje spadaju adiponektin, leptin, rezistin i visfatin, za koje se smatra da su važna veza između gojaznosti, IR i srodnih inflamatornih bolesti (Gisondi i sar., 2007).

Langan i sar. (2012), su utvrdili da, ne samo što je psorijaza povezana sa MS, već da postoji povezanost sa pojedinim njegovim komponentama, kao što su gojaznost,

hipertrigliceridemija i hiperglikemija, kao i da ova povezanost raste sa težinom psorijaze nezavisno od drugih komponenti MS.

U prilog povezanosti psorijaze i gojaznosti govori prikaz pacijenta sa psorijazom kod koga je primena dijeta dovela do gubitka telesne težine, a istovremeno i do poboljšanja psorijaze bez drugih vidova lečenja (Saraceno i sar., 2008).

U našoj studiji je utvrđena povišena učestalost aterogene dislipidemije, to jest, hipertrigliceridemije i sniženog nivoa HDL holesterola kod obolelih od psorijaze, u odnosu na kontrolnu grupu. Povišen nivo triglicerida imalo je 38,1% pacijenata sa psorijazom, naspram 24,5% u kontrolnoj grupi, dok je snižen HDL holesterol imalo 48,1% pacijenata studijske, u odnosu na 39,5% kontrolne grupe, premda je statistički značajna razlika utvrđena samo za hipertrigliceridemiju ( $p=0,004$ ). Poređenjem učestalosti hipertrigliceridemije kod obolelih od psorijaze, prema težini bolesti, sa kontrolnom grupom, nađena je značajna razlika samo kod obolelih od srednje teške forme psorijaze (PASI 2), dok u grupi PASI 1 (blaga psorijaza) i PASI 3 (teška psorijaza) nije bilo značajne razlike. Međusobnim poređenjem PASI grupa, nije nađena značajna razlika u odnosu na prevalenciju hipertrigliceridemije, dok su Madangobalane i sar, u svojoj studiji utvrdili značajnu povezanost hipertrigliceridemije sa težinom bolesti (Madangobalane i Anandan, 2012).

Više studija je pokazalo da postoji povezanost između psorijaze i aterogene dislipidemije, uključujući povišen nivo ukupnog holesterola, triglicerida, LDL, VLDL i lipoproteina A i snižene vrednosti HDL holesterola i apolipoproteina B (Akhyani i sar., 2007; Alsufyani i sar., 2010; Love i sar., 2011; Mebazaa i sar., 2011; Takahashi i Izuka, 2012). Neki autori su zaključili da abnormalnosti u lipidnom metabolizmu mogu biti genetski determinisane (Mallbris i sar., 2006).

Već duže vreme je poznato da poremećaj sastava VLDL partikula predisponira aterosklerozi, a da je povećan broj VLDL partikula snažno povezan sa koronarnom bolesti, zahvaljujući različitim mehanizmima. Hipertrigliceridemija je sekundarno, zbog povišenja VLDL, povezana sa prokoagulantnim i protrombocitnim faktorima u krvi i utiče na aktivaciju trombocita povećavajući njihovu adhezivnost. VLDL posredovana adhezija trombocita može igrati važnu ulogu u progresiji ateroskleroze, a VLDL ostaci imaju tendenciju deponovanja u arterijskoj intimi i tako potenciraju rast aterosklerotskog plaka (Mallbris i sar., 2006). Isti autori su pokazali da se sastav

apolipoproteina (Apo-I) i lipidni sastav HDL frakcija značajno razlikuju kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu, na račun povećanja koncentracije Apo-I i HDL holesterola kod obolelih od psorijaze. Mogući mehanizam stvaranja proaterogenih disfunkcionalnih formi HDL podrazumeva oksidaciju HDL holesterola i Apo-I od strane mijeloperoksidaze, pa se preporučuju dalje studije koje uključuju merenja oksidisanog HDL holesterola kod obolelih od psorijaze (Mallbris i sar., 2006).

Potencijalna uloga lipidnih abnormalnosti koje same po sebi aficiraju imunski sistem je skorije diskutovana. U svetlu ovih nalaza lipidne abnormalnosti viđene kod psorijaze koje potenciraju aterogenezu mogu paralelno olakšavati i produžavati inflamatornu reakciju u koži. Nivo antitela protiv oksidisanog LDL korelira sa težinom psorijaze merenom PASI skorom (Vanizor i sar., 2003). Mebazaa i sar. (2011), su zaključili da smanjenje HDL holesterola igra značajnu ulogu u MS kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu. S tim u vezi preporučeno je da oboleli od psorijaze kod kojih su utvrđeni abdominalna gojaznost, dislipidemija, intolerancija glukoze ili povišen krvni pritisak treba da budu podvrgnuti daljem skriningu lipidnog profila (Mebazaa i sar., 2011).

Smatra se da proinflamatorni citokini TNF-alfa i IL-6 koji su ključni u patogenezi psorijaze, doprinose stanju dislipidemije (Malhrota i sar., 2011). Polimorfizam gena za apolipoprotein E, koji je snažno povezan sa stanjem hiperlipidemije, nađen je kod pacijenata sa hroničnom plak i gutatnom psorijazom (Campalani i sar., 2006).

Sa druge strane, u studiji iz Indije nije utvrđena povezanost psorijaze sa aterogenom dislipidemijom, odnosno, utvrđene su povećane vrednosti triglicerida i smanjene vrednosti HDL holesterola kod obolelih od psorijaze, kao i u kontrolnoj grupi, bez značajne razlike. Nalazi su tumačeni konstitucionalnim i genetskim faktorima indijske populacije, kod koje postoji predispozicija za gojaznost u poređenju sa populacijom na zapadu (Perreira i sar., 2011). Zindanci i sar., takođe, nisu utvrdili povećanu prevalenciju aterogene dislipidemije i sniženih vrednosti HDL holesterola kod obolelih od psorijaze (Zindanci i sar., 2012).

Rezultati brojnih istraživanja su pokazali da postoji povezanost težine psorijaze sa MS u dozno zavisnom profilu, od blage prema teškoj psorijazi (Neimann i sar., 2006; Chen i sar., 2008; Choi i sar., 2010; Langan i sar., 2012). Sommer i sar. (2006), su zapazili da je rizik od MS povišen samo kod obolelih od teških oblika psorijaze. Ovi



autori sugerišu da je pojava komplikacija kardiovaskularnog sistema, kao što je npr. koronarna bolest, češća kod obolelih od psorijaze sa najtežom kliničkom slikom (Sommer i sar., 2006). Objašnjenja ove povezanosti, uglavnom, se odnose na inflamatorne citokine TNF-alfa, IL-2 i IL-18 koji su u mogućoj korelaciji sa težinom psorijaze, a igraju ulogu u razvoju MS (Madangobalane i Anandan, 2012).

U našem istraživanju nije pronađena povezanost između težine psorijaze i prevalencije MS, što je u skladu sa nalazima nekoliko drugih studija (Gisondi i sar., 2007; Nisa i Quazi, 2010; Mebazaa i sar., 2011; Kim i sar., 2012; Zindanci i sar., 2012; Miller i sar., 2015). Ovakav nalaz sugerise da oboleli od sa blažih ili srednje teških oblika psorijaze mogu imati sličnu mogućnost da razviju kardio-metaboličke faktore rizika, kao i oboleli sa najtežim kliničkim oblicima bolesti.

U japanskom istraživanju (Chen i sar., 2008), pokazano je da su oboleli od psorijaze sa MS imali daleko viši PASI skor od onih bez MS. Ovaj nalaz se može objasniti većim brojem obolelih od teške forme psorijaze (PASI veći od 10) koji je u ovoj seriji iznosio oko 30%. Slično objašnjenje se može primeniti i na naše istraživanje, budući da su oboleli od psorijaze regrutovani u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi, i čak 69,2% imalo je PASI skor veći od 10 (odnosno 34,4% imalo je PASI veći od 10, a 34,8% veći od 20).

U slučajevima u kojima nije utvrđena povezanost MS sa težinom psorijaze, kao u italijanskoj studiji (Gisondi i sar., 2007), ili u tunižanskoj studiji (Mebazaa i sar., 2011), dato je objašnjenje da je kod obolelih od psorijaze češće bila zastupljena blaža klinička slika, što može minimizirati efekat aktivnosti bolesti na pojavu MS (Mebazaa i sar., 2011).

Kasniji početak i duže trajanje psorijaze, prema nalazima multivarijantne logističke regresione analize, u našem istraživanju su nezavisni prediktivni faktori za pojavu MS kod obolelih od psorijaze. Mi nismo našli način da objasnimo zašto je kasniji početak psorijaze, a ne raniji, kako bi se očekivalo, povezan sa MS.

Povezanost MS sa dužim trajanjem bolesti već su pokazali Gisondi i sar, kao i Nisa i Qazi, i ona bi mogla biti objašnjena dužim trajanjem hronične sistemske inflamacije i njenim već pomenutim posledicama (Gisondi i sar., 2007; Nisa i Qazi, 2010).

Rezultati Mebazaa i sar. (2011), su pokazali da je MS utvrđen kod 22% obolelih kod kojih je psorijaza trajala manje od 10 godina, a kod čak 46,4% obolelih, kod kojih je psorijaza trajala duže od 10 godina.

Postoje istraživanja u kojima nije utvrđena povezanost trajanja psorijaze sa prevalencijom MS (Zindanci i sar., 2012).

S obzirom na to da je našim, kao i brojnim drugim istraživanjima pokazano da je MS značajno prisutan komorbiditet kod obolelih od psorijaze, nameće se potreba i obaveza kliničara za njegovim što ranijim prepoznavanjem, praćenjem i adekvatnim lečenjem.

Mnogi autori smatraju da otkrivanje gojaznosti, kao komponente MS, i redukcija telesne težine kod obolelih od psorijaze, spadaju u faktore prevencije KVB (Gelfand i sar., 2007; Love i sar., 2011; Langan i sar., 2012). Od značaja je, takođe, skrining i drugih komponenti MS, kao hipertrigliceridemije i hiperglikemije, jer se one mogu javiti potpuno nezavisno od gojaznosti (Langan i sar., 2012). Svakako se preporučuje praćenje pacijenata od početka bolesti, a naročito u slučajevima težih kliničkih formi psorijaze, kao i pravovremeno razmatranje primene sistemske terapije (Madangobalane i Anandan, 2012). Posebnu pažnju treba obratiti na pacijente kod kojih je psorijaza počela u mlađem uzrastu, jer su, s obzirom na hronični i recidivantni tok bolesti izloženi KV riziku više od 30 godina (Ahmed i sar., 2009).

Primena sistemske terapije za psorijazu: metotreksata i bioloških agenasa može doprineti redukciji KV rizika (Micha i sar., 2011, Ahlehoff i sar., 2013). Poznati su nalazi da je kod američkih veterana obolelih od psorijaze, psorijaznog i reumatoidnog artritisa, koji su lečeni metotreksatom, KV rizik bio redukovan, za razliku od nelečenih pacijenata (Prodanovich i sar., 2005). Za ovakav terapijski efekat verovatno su zaslužna antiinflamatorna dejstva leka.

Sa druge strane, treba voditi računa o neželjenim dejstvima lekova koji se koriste u opštoj terapiji psorijaze, jer se zna da metotreksat može indukovati hiperhomocistinemiju, koja je poznat faktor rizika za arterijsku i vensku trombozu, pa ga zato treba davati sa oprezom gojaznim pacijentima, naročito onim koji konzumiraju alkohol, imaju DM ili virusni hepatitis zbog povećanog rizika od razvoja fibroze jetre. Takođe, kod pacijenata sa NAFLD treba kritički razmotriti primenu metotreksata i

retinoida, zbog njihove potencijalne hepatotoksičnosti, koja može dovesti do fibroze, pa čak i do ciroze jetre.

Poznato je da retinoidi imaju određen hepatotoksični efekat, a mogu povisiti nivoe TAG i holesterola u krvi. Iako je utvrđena povećana prevalencija HTA kod pacijenata sa psorijazom, vezana za gojaznost i MS (Gelfand i sar., 2006a), ne treba zanemariti moguće neželjeno dejstvo ciklosporina u smislu pojave hipertenzije, naročito kod dugotrajnije primene leka u većim dozama (Ryan i sar., 2010). Ciklosporin može izazvati poremećaj tolerancije glukoze i uticati na metabolizam masnih kiselina favorizujući hiperlipidemiju.

Inhibitori TNF-alfa mogu dovesti do povećanja telesne težine (tokom 6 meseci primene infliximaba ili etanercepta može se povećati telesna težina do 4 kg), hipertrigliceridemije, hiperholesterolemije i povećanja jetrinih enzima (Gisoni i sar., 2010; Love i sar., 2011). Prema nekim autorima primena ovih lekova nije pokazala efekte na KV događaje (Ryan i sar., 2011), dok je skorija studija pokazala da ovi lekovi mogu smanjiti incidenciju KV događaja kod psorijaze (Wu i sar., 2012). Neki autori smatraju da lečenje inhibitorima TNF-alfa može smanjiti incidenciju dijabetesa i na taj način dugoročno redukovati KV rizik (Solomon i sar., 2011).

Za sada ne postoji specifičan tretman koji može da modifikuje KV faktore rizika nezavisno od standardnih faktora rizika (Armstrong i sar., 2013a). U odsustvu specifičnog tretmana pravovremeno prepoznavanje, korigovanje i lečenje faktora rizika ostaje najznačajniji postulat za kliničare. Mnogi lekari nisu upoznati sa povezanošću između psorijaze i KV događaja, pa samim tim oboleli od psorijaze nisu adekvatno ispitivani na postojanje komorbiditeta (Parsi i sar., 2012; Kimball i sar., 2012).

Rezultati naše studije pokazuju da se skoro polovina obolelih od psorijaze leči samo primenom lokalne terapije, čak i oboleli od srednje teške i teške forme bolesti. Upadljivo je mali procenat primene opšte terapije tokom višegodišnjeg lečenja psorijaze, što je verovatno posledica nedostupnosti fototerapije u manjim zdravstvenim centrima, dok je relativno retka primena retinoida, ciklosporina i bioloških lekova verovatno povezana sa ekonomskim razlozima. Treba uzeti u obzir i mogućnost postojanja različitih kontraindikacija za primenu pojedinih medikamenata, ali svakako da razlog za ređu primenu opšte terapije psorijaze može biti nedovoljna informisanost

pacijenata i njihovih lekara o mogućim štetnim posledicama nelečenja kožne bolesti, i s tim u vezi, smanjena motivacija pacijenata da se leče.

Zato je od velike važnosti edukacija i podizanje svesti, kako obolelih od psorijaze, tako i njihovih lekara u svim nivoima zdravstvenog sistema, o samoj bolesti, kao i njenim potencijalnim komorbiditetima, jer tretman ovih pacijenata ne sme biti ograničen na lečenje kožnih simptoma, već treba da ima holistički pristup.

Preporuke su da ispitivanje obolelih od psorijaze treba da obuhvati jednom u 2 godine: kontrolu pulsa, krvnog pritiska (sa ciljem da nivo bude <120/80 mmHg), određivanje BMI (sa ciljem da bude manji od 25 kg/m<sup>2</sup>), obima struka, merenje lipida i glukoze u krvi, evaluaciju štetnih navika (npr. pušenja) (Kimball i sar., 2008).

Od značaja su i preporuke za promenu stila života uključujući zdrave navike u ishrani, dijetu sa manje kalorija, koja može značajno pomoći lečenju, fizičku aktivnost najmanje 30 minuta ili aktivnost srednjeg intenziteta veći broj dana u nedelji (Ahmed i sar., 2009). Gubitak telesne težine, kroz kalorijsku restrikciju, može poboljšati metaboličke komorbiditete uključujući smanjenje IR, redukciju serumskih lipida i redukciju krvnog pritiska, a može dovesti i do poboljšanja psorijaze (Higa-Sansone i sar., 2004). Smatra se da gubitak telesne težine kalorijskom restrikcijom indukuje smanjenje nivoa proinflamatornih citokina: leptina, insulina, CRP i MCP-1, a povećava nivo adiponektina, što dovodi do antiinflamatornih efekata i posledičnog smanjenja nepoželjnih metaboličkih događaja koji dovode do MS (Ronti i sar., 2006; Chen i sar., 2008).

Činjenica da u našoj studiji nije nađena statistički značajna razlika u prevalenciji MS kod obolelih od psorijaze u odnosu na težinu bolesti, obavezuje nas na pravovremeno i adekvatno lečenje obolelih od svih kliničkih formi psorijaze, bez obzira na težinu bolesti, sa ciljem postizanja što dužih perioda remisije. Neophodan je, takođe, multidisciplinarni pristup u kliničkom praćenju, ranom otkrivanju i adekvatnom tretmanu komorbiditeta, a sve u cilju smanjenja nepovoljnih uticaja psorijaze na zdravlje i kvalitet života obolelih.

Prema našim saznanjima, ovo je prva studija u Srbiji kojom je istraživana povezanost psorijaze i MS. Za razliku od brojnih populacionih studija u kojima je psorijaza izveštavana od strane pacijenata, u našoj studiji dijagnoza psorijaze je

potvrđena od strane iskusnih dermatologa. Svi pacijenti uključeni u studiju su iz iste zdravstvene ustanove i analizirani su pod istim uslovima, od strane iskusnih dermatologa. Svi nalazi su zasnovani na direktnim merenjima i laboratorijskim analizama komponenti MS, a težina psorijaze je objektivno procenjivana. Takođe, korišćeni su standardni kriterijumi za dijagnozu MS.

Svakako treba pomenuti da u studiji postoje izvesna ograničenja. Najpre, dizajn studije, kao studije preseka ne omogućava adekvatno procenjivanje i donošenje zaključaka o uzročno–posledičnoj povezanosti između psorijaze i MS, odnosno, ne može se sa sigurnošću reći šta je prvo nastalo: psorijaza ili MS. Takođe, pacijenti u našoj studiji su regrutovani iz tercijerne zdravstvene ustanove, gde se očekuje značajno veći broj obolelih sa najtežim kliničkim oblicima psorijaze, što je i bio slučaj, a što nalaže opreznost pri poređenju rezultata naše studije sa rezultatima drugih studija.

## **6. Zaključci**

---

1. Prevalencija metaboličkog sindroma je statistički značajno veća kod obolelih od psorijaze u odnosu na ispitanike kontrolne grupe, odnosno metabolički sindrom je 1,9 puta učestaliji u grupi obolelih od psorijaze u odnosu na ispitanike kontrolne grupe.
2. Sve komponente metaboličkog sindroma, osim sniženih vrednosti HDL holesterola, su bile statistički značajno učestalije kod obolelih od psorijaze u odnosu na pacijente kontrolne grupe.
3. Najučestalija komponenta metaboličkog sindroma u grupi obolelih od psorijaze bila je hipertenzija.
4. Nije utvrđena statistički značajna razlika u prevalenciji metaboličkog sindroma i njegovih komponenti između obolelih od blage, srednje teške i teške forme psorijaze.
5. Oboleli od psorijaze sa metaboličkim sindromom su stariji, imaju kasniji početak psorijaze, duže trajanje bolesti i manje su fizički aktivni od obolelih od psorijaze bez metaboličkog sindroma.
6. Utvrđena je značajna pozitivna korelacija između svih komponenti metaboličkog sindroma, osim sniženih vrednosti HDL holesterola, kod obolelih od psorijaze.
7. Korelacija komponenti metaboličkog sindroma i intenziteta stresa kod obolelih od psorijaze (merenog PLSI upitnikom) nije utvrđena.
8. Oboleli od psorijaze sa i bez metaboličkog sindroma nisu se međusobno razlikovali prema polu, pušačkim navikama i težini psorijaze.
9. Kasniji početak i duže trajanje psorijaze su prediktivni faktori za nastanak metaboličkog sindroma.
10. Rezultati studije sugerišu potrebu za intenzivnom edukacijom i podizanjem svesti, kako obolelih od psorijaze, tako i njihovih lekara u svim nivoima zdravstvenog sistema, o samoj bolesti, kao i njenim potencijalnim komorbiditetima, jer tretman ovih pacijenata ne sme biti ograničen na lečenje kožnih simptoma, već treba da ima holistički pristup.

## **7. Literatura**

---



- Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gefland JM (2010). Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the UK. *Br J Dermatol* 163:586-92.
- Adamzik K, McAleer MA, Kirby B (2013). Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clin Exp Dermatol* 38(8):819-22.
- Ahdout J, Kotlerman J, Elashoff D, Kim J, Chiu MW (2012). Modifiable lifestyle factors associated with metabolic syndrome in patients with psoriasis. *CED* 37:477-83.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, et al. (2013). Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *Journal of Internal Medicine* 273:197-204.
- Ahmed EF, Seliem MK, El- Kamel MF, Abdelgawad MM, Shady I (2009). Prevalence of metabolic syndrome in Egyptian patients with psoriasis. *Egypt J Dermatol Androl* 29:91-100.
- Akhyani M, Ahsani AH, Robati RM, Robati AM (2007). The lipid profile in psoriasis: A controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:1330-2.
- Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M (2010). Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol* 163:586-92.
- Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M (2010). Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther* 23:137-43.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ (2013a). Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 68(4):654-62.

- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ (2013b). The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *J Hypertens* 31:433-42.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Ledo L, Rogers JH, Armstrong EJ (2012). Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *Am J Cardiol* 109:976-80.
- Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL (2011). Psoriasis and Hypertension Severity: results from a Case control study. *PLoS ONE* 6(3):e18227.
- Armstrong AW, Parsi K, Schupp CW, Mease PJ, Duffin KC (2013c). Standardizing training for psoriasis measures: effectiveness of an online training video on Psoriasis Area and Severity Index assessment by physician and patient raters. *JAMA Dermatol* 149:577-82.
- Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R (2003). Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care* 26:3320-5.
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I (2010). Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 162:633-6.
- Avramovic D, Dimitrijevic I, Tatalovic M, Stanic N, Kldonas N, Jorga J (2003). Prevalence of high blood pressure among overweight and obese patients in an outpatient unit. *Int J Obes*: 36.
- Ballou SP, Kushner I (1992). C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Int Med* 37:313-36.
- Balta I, Balta S, Demirkol S, Celik T (2013). Other inflammatory markers and related factors should be kept in mind in metabolic syndrome with psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 305(5):459-60.
- Blake GJ, Ridker PM (2003). C-reactive protein and other inflammatory risk marker in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 41:37-42.

- Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. (2007). Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 157:1249-51.
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B (2011). The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 20 (4):303-7.
- Bos JD, Spuls PI (2008). Topical treatments in psoriasis: today and tomorrow. *Clin Dermatol* 26(5):432-7.
- Bowcock AM (2005). Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol Res* 32:45-56.
- Brauchli YB, Jick SS, Meier CR (2008). Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *British Journal of Dermatology* 159:1331-37.
- Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. (2006). Apolipoprotein E gene polymorphism are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol* 154:345-52.
- Capeau J (2008). Insulin resistance and steatosis in humans. *Diabet and Metab* 34:694-57.
- Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbasi MO, Ergun T (2008). Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 159:820-6.
- Chamian F, Krueger JG (2004). Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 16:331-7.
- Channual J, Wu JJ, Dann FJ (2009). Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatologic Therapy* 22:61-73.

- Chen YF, Chang JS (2012). PTPN22 C1858T and the risk of psoriasis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 39:7861-70.
- Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. (2008). Psoriasis independently associated with hyperleptinaemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 144:1571-5.
- Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, et al. (2002). A prospective study of obesity and risk for coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care* 25:1142-8.
- Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M (2004). C-reactive protein and alpha 2-macroglobulin plasma activity in medium-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18:180-3.
- Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KJ (2010). Association between psoriasis and cardiovascular risk factors in Korean patients. *Ann Dermatol* 22:300-6.
- Christophers E, Henseler T (1989). Patient subgroups and the inflammatory pattern in psoriasis. *Acta dermato-venereologica Suppl* 151:88-92.
- Clay MA, Pyle DH, Rue KA, Vadas MA, Gamble JR, Barter PJ (2001). Time sequence of the inhibition of endothelial adhesion molecule expression by reconstituted high density lipoproteins. *Atherosclerosis* 157(1):23-9.
- Cohen AD, Dreiher J, Shapiro Y, Vidavsky L, Vardy DA, Davidovici B, et al. (2008a). Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *JEADV* 22:585-9.
- Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J (2008b). Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol* 216:152-5.
- Corrado E, Rizzo M, Muratori I, Coppola G, Novo S (2006). Association of elevated fibrinogen and C-reactive protein levels with carotid lesions in patients with newly diagnosed hypertension or type II diabetes. *Arch Med Res* 37(8):1004-9.
- Das UN (2001). Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 17:953-66.

- Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jorg PC, Puig L, Emery P, et al. (2010). Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 130:1785-96.
- De Arruda LH, De Moraes AP (2001). The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 144:33-6.
- De Luca C, Olefski JM (2008). Inflammation and Insulin Resistance. *FEBS Lett* 582(1):97-105.
- Dehghan A, von Hoek M, Sijbrands Ej, Stijnen T, Hofman A, Witteman JC (2007). Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. *Diabetes Care* 30(10):2695-9.
- Dermikol S, Balta S, Unlu M, Arslan Z, Cakar M, Kucuk U, et al. (2014). Neutrophils/lymphocytes ratio in patients with cardiac syndrome and its association with carotid intima-media thicknes. *Clin Appl Thromb Hemost* 20(3):250-5.
- Despres PJ, Moorjani S, Ferland M, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, et al. (1989). Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women: importance of intra-abdominal fat. *Arteriosclerosis* 9:203-10.
- Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. (2016). The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 4:915-23.
- Esposito K, Giugliano D (2004). The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14:228-32.
- Federman DG, Shelling M, Prodanovich S, Gunderson CG, Kirsner RS (2009). Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. *Br J Dermatol* 160:1-7.
- Feldman SR, Krueger GG (2005). Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 64:65-8.
- Fernandez-Real JM, Ricart W (2003). Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 24(3):278-304.

- Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A (2007). Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 9:461-7.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL (2002). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 288:1723-7.
- Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE (2005). Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin* 23:681-94.
- Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 316:129-39.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. (2007). Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 49:403-14.
- Ganzetti G, Campanati A, Liberati G, Offiandi A (2012). Metabolic features in Psoriasis. In Jennifer Soung, Bonnie Coo, editors. *Psoriasis*, 1st edn. In Tech 2012; p:107-20.
- Gelfand JM, Domasch E, Schin D, Azfar R, Kurd S, Wang X, et al. (2009). The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 129:2411-8.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB (2006a). Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 296:1735-41.
- Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB (2006b). The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 126:2194-201.
- Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. (2007). The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 143:1493-9.
- Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U (2008). Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 159:1116-23.

- Ginsberg HN, Stalenhoef AF (2003). The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. *J Cardiovasc Risk* 10(2):121-8.
- Giovannucci E (2007). Metabolic syndrome, hyperinsulinemia and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 86:836-42.
- Gisoni P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G (2008). Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis. A retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 3:341-4.
- Gisoni P, Ferrazi A, Girolomani G (2010). Metabolic Comorbidities and Psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 18(4):297-304.
- Gisoni P, Girolomoni G (2009). Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost* 35:313-24.
- Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. (2007). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital based case-control study. *Br J Dermatol* 157:68-73.
- Glasnik instituta za zaštitu zdravlja Srbije (2002). Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovništva u Republici Srbiji 67-85.
- Gottlieb AB, Chao C, Dan F (2008). Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 19(1):5-21.
- Gottlieb AB, Dann F (2009). Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med* 122(12):1150.
- Grundy SM (2012). Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 59:635-43.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C (2004). The American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433-8.

- Guerre-Millo M (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 30:13-9.
- Gupta MA, Gupta AK (1995). The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol* 75(3):240-3.
- Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN (1993). Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol* 32(3):188-90.
- Gupta R, Debbaneh MG, Liao W (2014). Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep* 3(1):61-78.
- Hamming EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB (2006). Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses* 67:768-73.
- Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM, et al. (2002). Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 25:2016-21.
- Haslam DW, James WP (2005). Obesity. *Lancet* 366:1197-1209.
- Henseler T, Christophers E (1985). Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 13(3):450-6.
- Henseler T, Christophers E (1995). Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 141:1527-34.
- Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. (2005). The impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 141:1527-34.
- Hettihewa LM, Palangasinghe S, Jayasinghe SS, Gunasekara SW, Weerarathna TP (2006). Comparison of insulin resistance by indirect methods-HOMA, QUICKI and McAuley – with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: A pilot study. *Online J Health Allied Scs* 1:2.



- Higa-Sansone G, Szomstein S, Soto F, Brasecsco O, Cohen C, Rosenthal RJ (2004). Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 14:1132-4.
- Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 143(12):1559-65.
- Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Sesti G, Farinaro E, et al. (2005). Components of the metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis. *Hypertension* 45:597-601.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. (2001). Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24(4):683-9.
- Jaber LA, Brown BM, Hammad A, Zhu Q, Herman WH (2004). The prevalence of the metabolic syndrome among arab americans. *Diabetes Care* 27:234-8.
- Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Kocev N, Tomic-Spiric V, et al. (2011). Health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Cutan Med Surg* 15(1):29-36.
- Jansen I, Katzmarzyk PT, Ross R (2002). Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of curent National Institutes of Health quidelines. *Arch Intern Med* 162:2074-9.
- Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Pervanidou P, Sakka S, Mastorakos G, Chrousos GP, et al. (2008). Retinol-binding protein-4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: when children are not just “small adults”. *Clin Chem* 54(7):1176-82.
- Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin KO, Yalcin AA, Deveci OS, et al. (2010). Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *International Journal of Dermatology* 49:642-6.

- Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M (2008). Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 159:1364-67.
- Kershaw EE, Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-556.
- Khawaja AR, Bokhari SM, Tariq R, Atif S, Muhammad H, Faisal Q, et al. (2015). Disease Severity, Quality of Life, and Psychiatric Morbidity in Patients With Psoriasis With Reference to Sociodemographic, Lifestyle, and Clinical Variables: A Prospective, Cross-Sectional Study From Lahore, Pakistan. *Prim Star Companion CNS Disord* 17(3). doi: 10.4088/PCC.14m01629.
- Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, et al. (2012). Analysis of cardiovascular Risk factors and metabolic Syndrome in Korean patients with Psoriasis. *Ann Dermatol* 24(1):11-15.
- Kim N, Thrash B, Menter A (2010). Comorbidities in Psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg* 29:10-15.
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. (2008). National Psoriasis Foundation Clinical Consensus on Psoriasis Co-morbidities and Recommendations for Screening. *J Am Acad Dermatol* 58(6):1031-42.
- Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, et al. (2012). Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 67:76-85.
- Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA (2005). Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 64:765-6.
- Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE (2008). Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 158(1):138-40.
- Kircik LH, Del Rosso JQ (2009). Anti TNF-agents for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol* 8(6):546-59.

- Kissebach AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Harty AJ, Kalkhoff RK, et al. (1982). Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 54:254-60.
- Koczan D, Guthke R, Theisen HJ, Ibrahim SM, Kundt G, Krentz H, et al. (2005). Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol* 15:251-7.
- Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE (2007). Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 57:347-54.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T (2001). The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient- membership survey. *Arch Dermatol* 137:280-4.
- Kurd SK, Gefland JM (2009). The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol* 60:218-24.
- Langan MS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. (2012). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 132(3):556-62.
- Lea WA Jr, Cornish HH, Block WD (1958). Studies on serum lipids, proteins and lipoproteins in psoriasis. *J Invest Dermatol* 30:181-5.
- Lebwohl M, Ali S (2001). Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapy. *J Am Dermatol* 45:649-61.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L (2000). For the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in coronary artery disease. *N Engl J Med* 343:1139-47.
- Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. (2008). A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies new disease loci. *PLoS Genet* 28(4):3.

- Lorenzo C, Haffner SM, Stančáková A, Laakso M (2010). Relation of Direct and Surrogate Measures of Insulin Resistance to Cardiovascular Risk Factors in Nondiabetic Finnish Offspring of Type 2 Diabetic Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11):5082-90.
- Love TJ, Quershi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK (2011). Prevalence of the Metabolic Syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol* 147:419-25.
- Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445:866-73.
- Madanagobalane S, Anandan S (2012). Prevalence of metabolic syndrome in south Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: A hospital-based case control study. *Indian J Dermatol* 57:353-7.
- Mahil SK, Capon F, Barker JN (2016). Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol* 38:11-27.
- Malhorta SK, Dhaliwal GS, Puri KJPS, Gambhir ML, Mahajan M (2011). An insight into relationship between psoriasis and metabolic syndrome. *Egyptian Dermatology Online Journal* 7(2):5
- Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. (2004). Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not outpatients. *Eur J Epidemiol* 19:225-30.
- Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M (2006a). Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 54:614-21.
- Mallbris L, Ritchlin CT, Stahle M (2006b). Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 8:355-63.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37(4):917-23.

- Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E (2005). Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 16:421-7.
- Marra M, Campanati A, Testa R, Sirolla C, Bonfigli AR, Franceschi C, et al. (2007). Effect of Etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Physiol Pharmacol* 20(4):731-6.
- Matsunaga Y (2006). Therapy insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:35-42.
- McDonald CJ, Calabresi P (1978). Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 99:469-75.
- Mebazaa A, El Asmi M, Zidi W, Zayani Y, Cheikh Rouhou R, El Ounifi S, et al. (2011). Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:705-9.
- Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM (2010a). Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General practice Research database. *Eur Heart J* 2010; 31:1000-6.
- Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, Yu Y, Farver W, Rodrigues A, et al. (2012). Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis* 224:218-21.
- Mehta NN, McGillcuddy FC, Anderson PD, Hinkle CC, Shah R, Pruscino L, et al. (2010b). Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes* 59:172-81.
- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan DM, et al. (2006). Body mass index, metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2906
- Menon TJ, Wroblewski BM (1983). Charnley low-friction arthroplasty in patients with psoriasis. *Clin Orthop Relat Res* 176:127-8.
- Menter A, Griffiths CE, Tebbe PW, Horn EJ, Sterry W (2010). Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the

psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24(12):1371-7.

Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. (2011). Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 108:1362-70.

Milčić D (2010). Procena kvaliteta života obolelih od psorijaze. Magistarski rad. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Milčić D, Janković S, Vesić S, Milinković M, Janković J (2015). Assessment of quality of life in patients with psoriasis: a study from Serbia. *Int J Dermatol* 54:523-8.

Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, Ibler KS, Vinding GR, Knudsen KM, et al. (2015). The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:490-7.

Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouji M, Ben Nakhi A (2007). Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Int J Obes* 3:213-20.

Mrowietz U, Elder JT, Barker J (2006). The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 298:309-19.

Mrowietz U, Kragballe K, Nast A, Reich K (2011). Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals – a report on an implementation meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:1-13.

Mrowietz U, Reich K (2009). Psoriasis-New Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 106:11-9.

Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. (2012). The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders* 12:2.

- Naldi L (2004). Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3:121-8.
- Naldi L (2010). Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 28:67-72.
- Naldi L, Mercuri RS (2010). Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy* 23:114-18.
- Naldi L, Griffiths CE (2005). Traditional therapies and management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 152:597-615.
- Nast A, Boehnicke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K et al. (2012). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 10:1-95.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) (2002). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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* 106:3143-421.
- Neal B, Mac S, Champan N (2000). Effects of ACE inhibitors, calcium antagonist, and other blood pressure lowering drugs: results of prospective designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 356:1955-64.
- Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM (2006). Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 55:829-35.
- Ni C, Chiu MW (2014). Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 7:119-132.

- Nickoloff BJ, Nestle FO (2004). Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 113:1664-75.
- Nisa N, Qazi MA (2010). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 76:662-5.
- O'Leary CJ, Creamer D, Higgins E, Weinman J (2004). Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res* 57:465-71.
- Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P (2006). Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci* 110:267-78.
- Olsen JH, Miller H, Frenzt G (1992). Malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 27:716-22.
- Onumah N, Kircik LH (2012). Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol* 11(5):5-10.
- Orosz Z, Csiszar A, Labinsky N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, et al. (2007). Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: Role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:130-9.
- Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G, et al. (2001). C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1416-20.
- Parci KK, Brezinski EA, Lin TC, Li CS, Armstrong AW (2012). Are patients with psoriasis being screened for cardiovascular risk factors? A study of screening practices and awareness among primary care physicians and cardiologists. *J Am Acad Dermatol* 67:357-62.
- Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, et al. (2010). Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:2-9.



- Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, et al. (2005). The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat* 16:319-23.
- Pereira RP, Amladi ST, Varthakavi PK (2011). A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol* 56:520-6.
- Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M (2003). Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 44:24-6.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286(3):327-34.
- Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. (2010). Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systemic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:23-30.
- Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG (2009). Association of Psoriasis with Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. *Arch Dermatol* 145(6):700-3.
- Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS (2005). Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 52:262-7.
- Prussick R, Prussick L, Nussbaum D (2015). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol* 8(3):43-5.
- Quaranta M, Burden AD, Griffiths CE, Worthington J, Barker JN, Trembath RC, et al. (2009). Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Chron's disease and type II diabetes. *Genes Immun* 10:654-8.
- Quershi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC (2009). Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 145(4):379-82.

- Rakhesh SV, D'Souza M, Sahai A (2008). Quality of life in psoriasis: A study from south India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 74:600-6.
- Ramsay B, Lawrence CM (1991). Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 124:565-70.
- Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM (1999). Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 41:401-07.
- Raychaudhuri SP, Farber EM (2001). The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15:16-17.
- Reaven GM (1988). Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607.
- Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. (2007). TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF\*-875 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 56:2056-64.
- Reynoso-von Drateln C, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR, Bustos-Saldan R (2003). Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Dermatol* 48:882-5.
- Robertshaw H, Friedman PS (2005). Pioglitazone: a promising therapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 157:1249-91.
- Robinson A, Kardos M, Kimball AB (2012). 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* 66:369-75.
- Rocha-Perreira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F (2001). Dyslipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 303:33-9.

- Rocha-Perreira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F (2004). The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 150:917-28.
- Romani J, Caixàs A, Ceperuelo-Mallafre V, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, et al. (2013). Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res* 305(2):105-12.
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 64:355-65.
- Rosa DJF, Machado RF, Matias FAT, Cedrim SD, Noronha FL, Gaburri D, et al. (2012). Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:348-53.
- Ryan C, Amor KT, Menter A (2010). The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 63:949-72.
- Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. (2011). Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 306:864-71.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. (2004). Adiponectin as a biomarker of metabolic syndrome. *Circ J* 68:975-81.
- Sampogna F, Chren MM, Melchi CF, Pasquini P, Tabolli S, Abeni D (2006). Age, gender, quality of life and psychological distress in patients hospitalized with psoriasis. *Br J Dermatol* 154(2):325-31.
- Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo, et al. (2008). Effect of anti-tumor necrosis factor-alfa therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res* 57(4):290-5.
- Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, et al. (2004). Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on

clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 99 (10):1964-52.

Scherer PE (2006). Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 55:1537-45.

Setty AR, Curhan G, Choi HK (2007). Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 15:1670-5.

Shah R, Lu Y, Hinkle CC, McGillicuddy FC, Kim R, Hannenhalli S, et al. (2009). Gene profiling of human adipose tissue during evoked inflammation in vivo. *Diabetes* 58:2211-9.

Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A (2007). The association between psoriasis, diabetes mellitus and atherosclerosis in Israel. A case control study. *J Am Acad Dermatol* 56:529-34.

Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K (2009). Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 55:62-3.

Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M (2006). Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 42(17):3028-33.

Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S (2011). Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 305:2525-31.

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M (2006). Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of Dermatological Research* 298:321-8.

Stern RS, Lunder EJ (1998). Risk of squamous cell carcinoma and methoxalen (psoralen) and UVA radiation (PUVA): A meta-analysis. *Arch Dermatol* 134:1582-5.

- Sterry W, Strober BE, Menter A (2007). Obesity in psoriasis: The metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 157:649-55.
- Takahashi H, Iizuka H (2012). Psoriasis and metabolic syndrome. *Journal of Dermatology* 39:212-8.
- Takahashi H, Takahashi I, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H (2010). Prevalence of metabolic syndrome in Japanese psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 57:132-46.
- Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H (2008). Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 159:1207-8.
- Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H (2009). Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci* 55:74-6.
- Teunissen MBM, Piskin G, Res PCJM, De Groot M, Picavet DI, De Rie MA, et al. (2007). State of the art in the immunopathogenesis of psoriasis. *G Ital Dermatol Venerol* 142:229-42.
- Tobin AM, Hughes R, Hand EB, Leong T, Graham IM, Kirby B (2011). Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clinical and Experimental Dermatology* (36):19-23.
- Tsankov N, Grozdev I, Kazandijeva J (2006). Old drug-new indication. Rifampicin in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 17(1):18-23.
- Tsochatzis S, Manolakopoulos GV, Paoapthedoridis A, Archimandritis AJ (2009). Insulin resistance and metabolic syndrome in chronic liver diseases: old entities with new implications. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 44(1):6-14.
- Ucak S, Ekmekci T, Basat O, Koslu A, Altuntast Y (2006). Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20:517-22.

- Uyanik Bs, Ari Z, Onur E, Gunduz K, Tanulku S, Durkan K (2002). Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med* 40:65-8.
- Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, et al. (2003). Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3005-10.
- Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, Yandi YE, Calapoglu M (2003). Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chem Acta* 328:71-82.
- Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G (2005). Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 22(2):3-10.
- Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA (2007). Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 190(1):1-9.
- Wallenius V, Elias E, Bergstrom GML, Zetterberg H, Behre CJ (2011). The lipocalins retinol-binding protein-4, lipocalin-2 and lipocalin-type prostaglandin D2-synthase correlate with markers of inflammatory activity, alcohol intake and blood lipids, but not with insulin sensitivity in metabolic healthy 58-year-old Swed. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119(2):75-80.
- Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD (2008). Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 158:1134-5.
- Warren RB, Griffiths CE (2008). Systemic therapies for psoriasis. Methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 26(5):438-47.
- Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ (2002). Quantifying the harmful effects of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Dermatol* 4:512-8.
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM (2009). Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 61:233-9.

- Wilson PB, Bohjanen KA, Ingraham SJ, Leon AS (2012). Psoriasis and physical activity: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26:1345-53.
- Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. (2008). Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Chron disease. *J Med Genet* 45:114-6.
- Woong Youn S, Won Choi C, Kim BR, Chae JB (2015). Reduction of Inter-Rater and Intra-Rater Variability in Psoriasis Area and Severity Index Assessment by Photographic Training. *Ann Dermatol* 27:557-62.
- World Health Organization (1998). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneva: WHO, 1998, page 9.
- Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY (2012). Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 148:1244-50.
- Wu S, Cho E, Li WQ, Han J, Qureshi AA (2015). Alcohol intake and risk of incident psoriatic arthritis in women. *J Rheumatol* 42(5): 835-40.
- Wulsin LR (2004). Is depression a major risk factor for coronary disease? A systematic review of the epidemiologic evidence. *Harv Rev Psychiatry* 12(2):79-93.
- Wysocki J, Skoczynski S, Stozik A, Hochul B, Zygula M (2005). Metabolic or immunometabolic syndrome? *Wiad Lek* 58:124-7.
- Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A (2007). Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 56:901-16.
- Yuan G, Zhou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F, et al. (2006). Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract* 72(3):244-50.

- Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, et al. (2004). Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18(1):27-36.
- Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. (1999). Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the barilla factory revisited. *Metabolism* 48:989-94.
- Zhao YF, Feng DD, Chen C (2006). Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 38:804-19.
- Zindanci I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, et al. (2012). Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis. *The Scientific World Journal*;doi:10.1100/2012/312463.
- Zou L, Lonne-Rahm SB, Helander A, Stokkeland K, Franck J, Nordlind K (2015). Alcohol intake measured by phosphatidylethanol in blood and the lifetime drinking history interview are correlated with the extent of psoriasis. *Dermatology* 230(4): 375-80.



**Prilozi**

---

## Prilog 1. Opšti upitnik za obolele od psorijaze

1. Ime i prezime: \_\_\_\_\_
2. Uzrast u godinama: \_\_\_\_\_
3. Pol:                    1. Muški            2. Ženski
  
4. Mesto boravka: \_\_\_\_\_ 1. Selo    2. Grad
  
5. Bračno stanje:    1. Neoženjen/neudata  
                          2. Oženjen/udata +vanbračna zajednica  
                          3. Razveden/razvedena  
                          4. Udovac/udovica
  
6. Školska sprema: 1. Bez škole  
                          2. Osnovna škola  
                          3. Srednja škola  
                          4. Viša škola  
                          5. Visoka škola
  
7. Zanimanje:        1. Nezaposlen  
                          2. Učenik – student  
                          3. Poljoprivrednik  
                          4. Radnik  
                          5. Domaćica  
                          6. Laborant, tehničar, sl.  
                          7. Službenik  
                          8. Penzioner (ranije zanimanje) \_\_\_\_\_  
                          9. Stručnjak, slobodna profesija
  
8. Pušačke navike: 1. Nepušač    2. Bivši pušač    3. Aktivni pušač
  
9. Konzumiranje alkohola: 1. Ne, nikada  
                                  2. Ranije da, sada ne  
                                  3. Da, retko  
                                  4. Da, nekoliko pića nedeljno  
                                  5. Da, nekoliko pića dnevno  
                                  6. Da, redovno konzumiram, ali se ne opijam  
                                  7. Da, redovno konzumiram, povremeno se opijam
  
10. Bavljenje sportom:            1. Ne            2. Retko            3. Redovno

11. Psorijaza u porodici: 1. Ne 2. Da

12. Ko u porodici ima psorijazu (odgovaraju oni koji su na pitanje 11 odgovorili sa Da)?

A. bliski rođak \_\_\_\_\_ B. dalji rođak \_\_\_\_\_

(napisati tačno ko, npr. majka, brat, tetka itd.).

13. Trajanje bolesti:

a) 6 meseci – 1 god.

b) 1 – 3 god.

c) 3 – 5 god.

d) više od 5 god.

e) više od 10 god.

f) više od 20 god.

14. Uzrast u kome je psorijaza počela:

a) do 10. godine života

b) 10 – 20 god.

c) 21 – 30 god.

d) 31 – 40 god.

e) 41– 50 god.

f) posle 50. god.

15. Primenjena terapija 1. samo lokalna

2. lokalna + metotreksat

3. lokalna + PUVA terapija

4. lokalna + UVB fototerapija

5. lokalna + retinoidi

6. lokalna + ciklosporin

7. lokalna + biološki agensi

8. drugo

## Prilog 2. Opšti upitnik za kontrolnu grupu

1. Ime i prezime: \_\_\_\_\_
2. Uzrast u godinama: \_\_\_\_\_
3. Pol:                    1. Muški            2. Ženski
  
4. Mesto boravka: \_\_\_\_\_ 1. Selo    2. Grad
  
5. Bračno stanje:    1. Neoženjen/neudata  
                          2. Oženjen/udata +vanbračna zajednica  
                          3. Razveden/razvedena  
                          4. Udovac/udovica
  
6. Školska sprema: 1. Bez škole  
                          2. Osnovna škola  
                          3. Srednja škola  
                          4. Viša škola  
                          5. Visoka škola
  
7. Zanimanje:        1. Nezaposlen  
                          2. Učenik – student  
                          3. Poljoprivrednik  
                          4. Radnik  
                          5. Domaćica  
                          6. Laborant, tehničar, sl.  
                          7. Službenik  
                          8. Penzioner (ranije zanimanje) \_\_\_\_\_  
                          9. Stručnjak, slobodna profesija
  
8. Pušačke navike: 1. Nepušač    2. Bivši pušač    3. Aktivni pušač
  
9. Konzumiranje alkohola: 1. Ne, nikada  
                                  2. Ranije da, sada ne  
                                  3. Da, retko  
                                  4. Da, nekoliko pića nedeljno  
                                  5. Da, nekoliko pića dnevno  
                                  6. Da, redovno konzumiram, ali se ne opijam  
                                  7. Da, redovno konzumiram, povremeno se opijam
  
10. Bavljenje sportom:        1. Ne            2. Retko        3. Redovno
  
11. Dermatološka dijagnoza \_\_\_\_\_

### Prilog 3. Upitnik za ispitivanje stresa kod obolelih od psorijaze

<b>PSORIASIS LIFE STRESS INVENTORY (PLSI)</b>			
<p><b>Da li Vam se nešto od navedenog dogodilo u poslednjih mesec dana?</b>  <b>Označite tačan odgovor sa DA ili NE</b>  <b>Ako je odgovor DA na skali od 0 do 3 navedite koliko Vam je to stresa nanelo:</b>  <b>0 – nimalo; 1 – malo; 2 – umereno; 3 – mnogo.</b></p>			
1) Neugodnost usled perutanja kože	DA	NE	
2) Osećaj stida u nepoznatom društvu	DA	NE	
3) Saznanje da je potrebno da odvojite mnogo vremena za sprovođenje terapije	DA	NE	
4) Neodlaženje na javna mesta (bazen, rekreat. centar, restoran), iako biste to želeli	DA	NE	
5) Nošenje neatraktivne ili neudobne odeće da biste prikriili određene delove kože	DA	NE	
6) Izbegavanje sunčanja u društvu drugih osoba	DA	NE	
7) Strah od ozbiljnih neželjenih efekata lečenja	DA	NE	
8) Tretiranje od strane drugih ljudi kao da je stanje Vaše kože zarazno	DA	NE	
9) Izbegavanje kontakta sa ljudima	DA	NE	
10) Bezosećajni ili uvredljivi komentari vezani za Vašu pojavu od strane nepoznatih osoba (dece i odraslih)	DA	NE	
11) Nemogućnost pokrivanja troškova lečenja	DA	NE	
12) Osećanje odbačenosti ili socijalne neuklopljenosti duži vremenski period	DA	NE	
13) Svesno izbegavanje drugih ljudi da Vas dodirnu	DA	NE	
14) Frizer ili berberin nerado prihvataju da Vas šišaju ili brijaju	DA	NE	
15) Ljudi povezuju stanje Vaše kože sa leprom, AIDS-om ili drugim polnim bolestima	DA	NE	

## Prilog 4. Upitnik za ispitivanje kvaliteta života kod obolelih od psorijaze

### PSORIASIS DISABILITY INDEX – PDI

#### A. DNEVNE AKTIVNOSTI:

1. U kojoj meri Vas psorijaza ometa u obavljanju kućnih poslova ili rada u bašti?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

2. Koliko često zbog psorijaze menjate vrstu ili boju garderobe?

**Veoma često**

**Često**

**Retko**

**Nikad**

3. U kojoj meri je sada povećana potreba za češćim menjanjem ili pranjem Vaše garderobe?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

4. U kojoj meri Vam je psorijaza donela probleme kod frizera?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

5. U kojoj meri je psorijaza uticala na to da se sada češće kupate nego obično?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

## **B. PROFESIONALNE AKTIVNOSTI:**

### **(AKO STE ZAPOSLENI ILI SE ŠKOLUJETE):**

6. U kojoj meri je psorijaza uticala na to da ste u poslednje četiri nedelje morali

odsustvovati sa posla ili iz škole?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

7. U kojoj meri Vas je u poslednje četiri nedelje psorijaza ometala u izvršavanju

dužnosti ili zadataka na poslu, odnosno u školi?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

8. Da li je psorijaza uticala na Vašu karijeru (npr. da ste izgubili posao, da ste zamoljeni

da promenite posao i sl.)?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

### **(AKO NISTE ZAPOSLENI NITI SE ŠKOLUJETE):**

6. U kojoj meri Vas je u poslednje četiri nedelje psorijaza **sprečila** u obavljanju

uobičajenih dnevnih aktivnosti?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

7. U kojoj meri je u poslednje četiri nedelje psorijaza **izmenila način** Vašeg

uobičajenog obavljanja dnevnih aktivnosti?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

8. Da li je psorijaza uticala na Vašu karijeru (npr. da ste izgubili posao, da ste zamoljeni da promenite posao ili sl.)?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

### **B. INTERPERSONALNI ODNOSI:**

9. Da li ste zbog psorijaze u poslednje četiri nedelje imali nekih problema u seksu?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

10. Da li vam je psorijaza stvorila neke probleme sa partnerom, bliskim prijateljem ili rođakom?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

### **C. SLOBODNE AKTIVNOSTI:**

11. U kojoj meri ste zbog psorijaze prestali da se družite ili izlazite u javnost?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**



**Nimalo**

12. Da li Vam psorijaza otežava da se bavite nekim sportom?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

13. Jeste li bili kritikovani ili sprečeni da se kupate na javnim mestima ili da koristite svlačionicu?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

14. Da li zbog psorijaze sada više pušite ili konzumirate alkohol nego obično?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

#### **D. UTICAJ SPROVOĐENJA TERAPIJE NA HIGIJENU U KUĆI:**

15. U kojoj meri je psorijaza ili lečenje uticalo na to da je sada u Vašoj kući neurednije i prljavije?

**Zaista mnogo**

**Mnogo**

**Malo**

**Nimalo**

## Prilog 5. Izračunavanje PASI skora

	<b>ERITEM</b>	<b>INFILTRACIJA</b>	<b>SKVAMA</b>
<b>BEZ</b>	0	0	0
<b>BLAG(A)</b>	1	1	1
<b>UMEREN(A)</b>	2	2	2
<b>IZRAŽEN(A)</b>	3	3	3
<b>JAKO IZRAŽEN(A)</b>	4	4	4

<b>POVRŠINA</b>	<10%	10-30%	30-50%	50-70%	70-90%	> 90%
<b>SKOR POVRŠINE (SP)</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

<b>GLAVA = (E+I+S) x 0,1 x SP</b>	<b>(+_+_) x 0,1 x _</b>	
<b>TRUP = (E+I+S) x 0,3 x SP</b>	<b>(+_+_) x 0,3 x _</b>	
<b>RUKE = (E+I+S) x 0,2 x SP</b>	<b>(+_+_) x 0,2 x _</b>	
<b>NOGE = (E+I+S) x 0,4 x SP</b>	<b>(+_+_) x 0,4 x _</b>	
		<b>PASI =</b>

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; E: eritem; I: infiltracija; S: skvama

## **Spisak skraćenica**

---

**ACE** – Angiotenzin converting enzyme

**ASTO** – Antistreptolizinski titar

**BMI** – Body Mass Index

**BSA** – Body Surface Area

**CRP** – C-Reactive Protein

**CVI** – Cerebrovaskularni insult

**DIP** – Distalni interfalangealni zglobovi

**DLQI** – Dermatology Life Quality Index

**DM** – Diabetes mellitus

**DNK** – Dezoksiribonukleinska kiselina

**FFA** – Free Fat Acid

**FI** – Fasting Insulin

**GM-CSF** – Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

**HDL** – High Density Lipoprotein

**HLA** – Human Leukocyte Antigen

**HOMA** – Homeostasis Model Assessment

**HS** – High Sensitivity

**HTA** – Hipertenzija

**ICAM1** – Intercellular Adhesion Molecule-1

**IFN- $\gamma$**  – Interferon- $\gamma$

**IGT** – Impaired Glucose Tolerance

**IL** – Interleukin

**IR** – Insulinska rezistencija

**KV** – Kardiovaskularni

**KVB** – Kardiovaskularna/e bolestit/i

**LDL** – Low Density Lipoprotein

**LFA-1** – Lymphocyte Function-Associated Antigen-1

**MCP-1** – Monocyte Chemoattractant and Activating Factor-1

**MS** – Metabolički sindrom

**NAFLD** – Non Alcoholic Fatty Liver Disease

**NCEP ATP III** – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

**NHANES** – National Health and Nutrition Examination Survey

**Nm** - Nanometer

**OGTT** – Oral Glucose Tolerance Test

**PAI-1** – Plasminogen Activator Inhibitor type 1

**PASI** – Psoriasis Area and Severity Index

**PGA** – Psoriasis Global Assessment

**PLSI** – Psoriasis Life Stress Inventory

**PPP** – Pustulosis palmo-plantaris

**PsA** – Psorijski artritis

**PUVA** – Psoralen+ Ultra Violet Light A

**QUICKI** – Quantitative Insulin Sensitivity Check Indeks

**RA** – Reumatoidni artritis

**RBP-4** – Retinol Binding Protein 4

**SLE** – Systemic Lupus Erythematosus

**SZO** – Svetska Zdravstvena Organizacija

**TAG** – Trigliceridi

**Th (ćelije)** – T helper (ćelije)

**TIG-1** – Tazaroten indukovani gen-1

**TNF-alfa** – Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

**UVB** – Ultra Violet (Light) B

**VLDL** – Very Low Density Lipoprotein

**Biografija autora**

---

Milčić Danijela, rođena 29.08.1970. godine u Čupriji, gde je pohađala osnovnu i srednju medicinsku školu i proglašena učenikom generacije 1989. godine.

Medicinski fakultet upisala iste godine u Kragujevcu, gde je završila prve tri godine, a potom prelazi na Medicinski fakultet u Beogradu i stiče diplomu doktora medicine 1995. godine, sa prosečnom ocenom 9,18 i ocenom 10 na diplomskom ispitu.

Obavezan lekarski staž obavljala je od novembra 1995.god. do novembra 1996. god. u KBC Zemun i Kliničkom Centru Srbije, a decembra 1996. godine položila stručni ispit.

Tokom 1997. godine, šest meseci je obavljala poslove lekara na terenu u Gradskom zavodu za hitnu medicinsku pomoć u Beogradu, a tokom 1998. godine, radila kao nastavnik anatomije u Medicinskoj školi „Nada Dimić” u Zemunu.

Specijalizaciju iz dermatovenerologije započela je aprila 1998. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispit položila oktobra 2001. godine.

Na Klinici za dermatovenerologiju, Kliničkog centra Srbije je zaposlena na neodređeno vreme od avgusta 2000. godine.

Oktobra 1995. godine upisala je poslediplomske studije na Katedri za endokrinologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu i započela rad na temi iz oblasti dijabetesa, a maja 2006 godine nastavila je poslediplomske studije na Katedri za dermatovenerologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Magistarsku tezu, odobrenu 2008. godine, pod nazivom „Procena kvaliteta života kod obolelih od psorijaze”, odbranila je 17.03.2010. godine.

Juna 2010. godine, na Medicinskom fakultetu u Beogradu, prijavljuje temu za izradu doktorske disertacije pod nazivom: „Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze”, čiji je mentor prof. dr Sonja Vesić, a komentor prof. dr Slavenka Janković, koja je odobrena od strane Nastavno-naučnog veća, jula 2011. godine.

Oktobra 2012. godine izabrana u zvanje kliničkog asistenta na katedri za dermatovenerologiju. Od tada učestvuje u nastavi za studente Medicinskog fakulteta u Beogradu i nastavi na engleskom jeziku za strane studente.

Uz obavljanje redovnih poslova na mestu ambulantnog i odeljenskog lekara na Klinici za dermatovenerologiju, prezentovala je više radova na sekcijama i kongresima dermatovenerologa u zemlji i inostranstvu i usavršavala se na brojnim kursevima

domaćih i inostranih predavača, a 2008. godine bila dobitnik stipendije John Stratigos Memorial na V simpozijumu Evropske Akademije Dermatovenerologa.

Do sada je objavila 35 radova u stranim časopisima, na domaćim i inostranim kongresima. Autor je monografije pod nazivom „Kvalitet života obolelih od psorijaze u Srbiji”, koja je objavljena pod pokroviteljstvom Zadužbine Andrejević, 2011. godine.

Mentor je studentskih radova na domaćim i stranim kongresima, a učestvovala je u recenzijama radova za međunarodne časopise.

Član je Evropske Akademije Dermatovenerologa, Udruženja dermatovenerologa Srbije i Srpskog lekarskog društva.

Stanovnik je Beograda, majka dvoje dece, tečno govori engleski i francuski jezik.



## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Danijele Milčić

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.04.2016.god.

Danijele Milčić

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_ Danijela Mičić \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada: "Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze"

Potpisani: Danijela Mičić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.04.2016.god.



## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Prevalencija metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze  
koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.04.2016.god.

*Lauvona Muscat*