

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Melita Vukšić Polić**

**ZNAČAJ METABOLIČKOG SINDROMA I INZULINSKE  
REZISTENCIJE U BOLESNIKA OBOLJELIH OD KRONIČNE  
PLAK PSORIJAZE**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2019.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Melita Vukšić Polić**

**ZNAČAJ METABOLIČKOG SINDROMA I INZULINSKE  
REZISTENCIJE U BOLESNIKA OBOLJELIH OD KRONIČNE  
PLAK PSORIJAZE**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2019.**

Mentor rada: doc. dr. sc. Ines Bilić – Čurčić

Komentor rada: prof. dr. sc. Maja Miškulin

Rad ima 92 stranice.

Doktorska disertacija izrađena je na Zavodu za dermatologiju i venerologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Planinu će pomaknuti samo onaj  
tko je na početku pomicao kamenčiće.

*Kineska poslovice*

### **Iskreno zahvaljujem:**

Mojoj mentorici i prijateljici doc.dr.sc. **Ines Bilić-Ćurčić**, kvalitetnom kliničaru i izuzetnoj znanstvenici, koja je vjerovala u mene kada mi je to najviše trebalo, koja je bila mentor, britki moderator i recenzent ovog doktorata, kritičar kad je trebalo, ali još više neiscrpa motivacija.

Mojoj komentorici i prijateljici prof.dr.sc. **Maji Miškulin**, s kojom se oduvijek nadopunjujem u odnosu kliničar-znanstvenik, koja je nepresušni izvor kvalitetnih savjeta i ideja, a prisutna je u mojem znanstvenom nastojanju još od magisterija.

Kolegici i prijateljici **Kristini Kralik**, prof., predavač, na savjetima, pomoći, dostupnosti, izuzetnoj suradnji prilikom izrade statističkih metoda.

Svim mojim dragim **pacijentima** koji su pristali sudjelovati u ovom istraživanju.

Svim djelatnicima Zavoda za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek, osobito **Zlatici Jukić**, dr.med., **Renati Vukadin**, dr.med., doc.dr.sc. **Martini Mihalj** i **Božici Kurtović**, mag.med. techn.

Dr.sc. **Vesni Horvat**, mag.med.biochem.spec. med. biokemije na savjetima i pomoći oko biokemijskih metoda disertacije.

Kumu **Zoranu Siliju**, na tehničkoj pomoći prilikom izrade doktorske disertacije.

Autorima DLQI upitnika, **Finlay AY** i **Khan GK** na odobrenju korištenja upitnika.

**Mami**, koja u životu ne predstavlja samo sebe, nego i dalje moga pokojnog **Tatu**, a oboje su preteća svega što sam postigla u životu.

Mojim najmilijima: **kćerki Normi** i **sinu Maratu**, koji su smisao mog postojanja, početak i kraj svega, neiscrpa svjetlo svih tamnijih trenutaka života i **suprugu Viktoru**, mojoj Ljubavi, s kojim sam naučila što znači „lakoća življenja“ i kada nije lako, te kako se postižu uspjesi, bez da smo u sjeni jedno drugome.

### **Posebna zahvala:**

Svima onima koji su se trudili kako u ovome ne bi uspjela, jer su me time još više motivirali.

### **Posveta:**

Doktorsku disertaciju posvećujem pok.doc.dr.sc. **Krešimiru Kostoviću**, velikom prijatelju, dermatovenerologu, kolegi, znanstveniku, koji je bio eminencija Hrvatske dermatovenerologije, čije mjesto nikada nitko neće moći nadomjestiti.

**Melita Vukšić Polić**

# SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	IV
POPIS SLIKA.....	VII
POPIS TABLICA.....	IX
1. UVOD .....	1
1.1. Vulgarna psorijaza.....	1
1.1.1. Definicija i prevalencija psorijaze.....	1
1.1.2. Klinička slika, podjela i imunopatogeneza psorijaze.....	2
1.2. Terapija psorijaze i kvaliteta života oboljelog.....	4
1.2.1. Terapija psorijaze.....	4
1.2.2. Kvaliteta života oboljelog od vulgarne psorijaze.....	5
1.3. Metode određivanja težine psorijaze .....	6
1.4. Metabolički sindrom.....	7
1.4.1. Definicija i prevalencija metaboličkog sindroma.....	7
1.4.2. Dijagnostički kriteriji metaboličkog sindroma.....	8
1.5. Sastavnice metaboličkog sindroma.....	10
1.5.1. Inzulinska rezistencija i visceralni tip pretilosti.....	10
1.5.2. Hipertenzija i dislipidemija.....	14
1.6. Povezanost vulgarne psorijaze i metaboličkog sindroma.....	15
1.6.1. Kardiovaskularni rizik, metabolički sindrom i psorijaza.....	15
1.6.2. Povezanost šećerne bolesti i inzulinske rezistencije sa psorijazom.....	16
1.6.3. Povezanost hipertenzije i psorijaze.....	17
1.6.4. Povezanost dislipidemije i pretilosti sa psorijazom.....	18
2. HIPOTEZA.....	20
3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	21
4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	22
4.1. Ustroj studije.....	22

4.2.	Ispitanici.....	22
4.3.	Metode.....	23
4.3.1.	Protokol ispitivanja.....	23
4.3.2.	Anketni upitnik.....	25
4.3.3.	Antropometrijska mjerenja.....	25
4.3.4.	Biokemijske analize i hormonske pretrage.....	26
4.3.5.	Indeks kvalitete života (engl. <i>Dermatoly Life Quality Index – DLQI</i> ).....	27
4.3.6.	Indeks proširenosti i težine bolesti (engl. <i>Psoriasis Area Severity Index – PASI</i> ).....	28
4.3.7.	Kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma.....	29
4.3.8.	Indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i indeks beta stanične funkcije (HOMA-B).....	29
4.4.	Statističke metode.....	30
5.	REZULTATI .....	31
5.1.	Osnovna obilježja ispitanika.....	31
5.2.	Težina kliničke slike, laboratorijski parametri i kvaliteta života oboljelih od vulgarne psorijaze prema skupinama.....	35
5.3.	Povezanost težine bolesti sa pojedinim sastavnicama MetS i komorbiditetima.....	43
6.	RASPRAVA.....	48
6.1.	Osvrt na odabir bolesnika i pojavnost metaboličkog sindroma.....	48
6.2.	Popratni komorbiditeti i njihova pojavnost; čimbenici rizika (pušenje, alkohol, stres).....	50
6.3.	Težina vulgarne psorijaze i metabolički sindrom.....	53
6.4.	Kvaliteta života u korelaciji sa psorijazom i metaboličkim sindromom.....	54
6.5.	Komorbiditeti i pojedine sastavnice metaboličkog sindroma u oboljelih od psorijaze s posebnim osvrtom na povezanost težine psorijaze i sastavnica.....	55
6.6.	Stupanj inzulinske rezistencije i težina psorijaze.....	58

7. ZAKLJUČCI.....	61
8. SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU.....	63
9. SAŽETAK NA ENGLISKOM JEZIKU.....	65
10. POPIS LITERATURE.....	67
11. ŽIVOTOPIS.....	90
12. PRILOZI.....	92



## POPIS KRATICA

PV	vulgarna psorijaza
PPP	palmoplantarna psorijaza
TNF $\alpha$	čimbenik nekroze tumora alfa (od engl. <i>tumor necrosis factor alpha</i> )
INF $\gamma$	engl. <i>interferon gamma</i> (interferon gama)
IL	interleukin
KVB	kardiovaskularna bolest
UVB	ultraviolet B
PUVA	psoralen + ultraviolet A
8-MOP	8-metoksipsoralen
5-MOP	5-metoksipsoralen
MTX	metotreksat
PASI	engl. <i>Psoriasis Area Severity Index</i>
DLQI	engl. <i>Dermatology Life Quality Index</i>
BSA	engl. <i>Body Surface Area</i>
MetS	metabolički sindrom
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. <i>World Health Organization</i> )
IRS	insulin resistance syndrome
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
IDF	International Diabetes Federation
IR	inzulinska rezistencija
DM	šećerna bolest tip 2
IGT	narušena tolerancija flukoze (od engl. <i>impaired glucose tolerance</i> )
IFG	povećana glikemija natašte (od engl. <i>impaired fasting glucose</i> )
OGTT	test opterećenja glukozom
IRS	inzulin receptor susprate (engl. <i>oral glucose tolerance test</i> )
Pi3K	fosfoinasitide 3- kinaza (od engl. <i>phosphoinositide 3- kinase</i> )
MAPK	mitogenom aktivirana proteinska kinaza (engl. <i>mitogen – activated protein kinase</i> )
GLUT	engl. <i>glucose transporter</i>
NO	dušikov oksid (od engl. <i>nitric oxide</i> )

ET-1	endotelin-1
ATP	adenozin trifosfat
AMPK	adenozin monofosfat aktivirana protein kinaza
VAT	visceralno masno tkivo (od <i>engl. visceral adipose tissue</i> )
SAT	potkožno masno tkivo (od <i>engl. subcutaneous adipose tissue</i> )
ITM	indeks tjelesne mase
BMI	<i>engl. Body Mass Index</i>
VLDL	lipoproteini vrlo niske gustoće (od <i>engl. very low density lipoprotein</i> )
LDL	lipoproteini niske gustoće (od <i>engl. low density lipoprotein</i> )
PAI-1	plazminogen aktivator inhibitor-1 ( <i>engl. plasminogen activator inhibitor 1</i> )
CRP	C reaktivni protein
IRS 1	inzulin receptor susprate 1
PPAR	<i>engl. peroxisome proliferator-activated receptor</i>
RAS	renin angiotenzin sustav
ATII	angiotenzin II (od <i>engl. angiotensin II</i> )
AT1	angiotenzin receptor tip I (od <i>engl. angiotensin receptor type I</i> )
SNS	simpatički živčani sustav
Apo B	apolipoprotein B
TGs	trigliceridi
HDL	lipoproteini visoke gustoće ( <i>engl. high density lipoprotein</i> )
FFA	slobodne masne kiseline (od <i>engl. free fatty acid</i> )
VEGF	<i>engl. vascular endothelial growth factor</i>
PTPN22	<i>engl. gene encoding a protein tyrosine phosphatase</i>
CDKAL1	<i>engl. cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1</i>
HOMA-IR	<i>engl. homeostasis model assesment of insulin resistance</i> (indeks inzulinske rezistencije)
CT	<i>engl. computed tomography</i>
ACE	angiotenzin konve-rtirajući enzim (od <i>engl. angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i> )
GUK	glukoza u krvi
HbA1c	glikozilirani hemoglobin
HOMA-B	<i>engl. homeostasis model assesment</i> ( indeks beta stanične funkcije)

KOPB

kronična opstruktivna plućna bolest

## POPIS TABLICA

- 1.1. Dijagnostički kriteriji za metabolički sindrom
- 1.2. Dijagnostički kriteriji IFG i IGT
- 1.3. Klasifikacija uhranjenosti prema SZO
- 4.1. Opis biokemijskih metoda
- 5.1. Osnovna obilježja ispitanika
- 5.2. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika i dobi kod prve pojave bolesti
- 5.3. Ispitanici prema tome boluje im itko u obitelji od psorijaze, boluju li oni od psorijatičnog artritisa ili od neke druge kožne bolesti
- 5.4. Raspodjela ispitanika prema pojavnosti drugih kroničnih bolesti s obzirom na pojavu psorijaze
- 5.5. Ispitanici prema rizicima (pušenje, alkohol, stres)
- 5.6. Srednje vrijednosti parametara prema skupinama
- 5.7. Srednje vrijednosti PASI i DLQI indeksa prema skupinama
- 5.8. Raspodjela ispitanika prema težini bolesti i metaboličkom sindromu
- 5.9a. Srednje vrijednosti parametara prema težini bolesti u odnosu na prisutnost metaboličkog sindrom (1/3)
- 5.9b. Srednje vrijednosti parametara prema težini bolesti u odnosu na prisutnost metaboličkog sindroma (2/3)
- 5.9c. Srednje vrijednosti parametara prema težini bolesti u odnosu na prisutnost metaboličkog sindroma (3/3)
- 5.10. Vrijednosti GUK-a, HbA1c, inzulina, lipidnog statusa i urata u odnosu na vrijednosti PASI indeksa
- 5.11. Kvaliteta života zbog psorijaze prema metaboličkom sindromu
- 5.12. Kvaliteta života zbog psorijaze prema težini bolesti
- 5.13. Vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije (HOMA-IR) u odnosu na PASI indeks
- 5.14. Indeks tjelesne mase prema težini bolesti kod svih ispitanika i prema prisutnosti metaboličkog sindroma
- 5.15. Srednje vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i indeksa beta stanične funkcije (HOMA-B) prema težini bolesti

- 5.16. Povezanost razine bolesti s komponentama metaboličkog sindroma
- 5.17. Spearmanov koeficijent korelacije indeksa inzulinske rezistencije (HOMA IR) i indeksa beta stanične funkcije (HOMA B) prema težini bolesti kod svih ispitanika i prema prisutnosti metaboličkog sindroma, te prema težini psorijaze

## **POPIS SLIKA**

- 1.1. Državni zavod za statistiku: popis stanovništva 2011.
- 1.2. Kronična plak psorijaza (slikovni prikaz iz osobne arhive)
- 1.3. Metabolički sindrom i sastavnice
- 1.4. „Psorijatični marš“
- 5.1. Raspodjela ispitanika prema tome tko u obitelji boluje od psorijaze
- 5.2. Raspodjela ispitanika u odnosu na komorbiditete
- 5.3. Raspodjela popratnih bolesti prema težini vulgarne psorijaze

# 1. UVOD

## 1.1.1. Vulgarna psorijaza

### 1.1.1. Definicija i prevalencija psorijaze

Vulgarna psorijaza (PV) je imunološki posredovana, kronična upalna bolest kože (1). Pojavljuje se u genski podložnih osoba, pod utjecajem različitih endogenih i egzogenih provocirajućih čimbenika. Ova bolest javlja se u bilo kojoj životnoj dobi, a najčešće između 20. i 30. godine života te između 50. i 60. godine života (2).

Prevalencija psorijaze kreće se od 0.91% u Americi do 8.5% u Norveškoj (1). U Hrvatskoj od psorijaze boluje oko 1.6% stanovnika (3). Prema zadnjim podacima Državnog zavoda za statistiku (Popis stanovništva 2011.) ukupni broj oboljelih od kronične plak psorijaze u Republici Hrvatskoj bio je 58 352, a od srednje teškog ili teškog oblika bilo ih je 19 451 oboljelih (Slika 1.1.). Prema ovim podacima vidljivo je koliko je ta bolest veliki javnozdravstveni problem.

Županija	Broj stanovnika po županijama*	Broj oboljelih od psorijaze (1,6%)	Broj oboljelih od plak psorijaze (85% od ukupno oboljelih)	Broj bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti PASI >10 (1/3 oboljelih od plak psorijaze)
Grad Zagreb	792.875	12.686	10.783	3.594
Zagrebačka županija	317.642	5.082	4.320	1.440
Krapinsko-zagorska županija	133.064	2.129	1.810	603
Varaždinska županija	176.046	2.817	2.394	798
Koprivničko-križevačka županija	115.582	1.849	1.572	524
Međimurska županija	114.414	1.831	1.556	519
Bjelovarsko-bilogorska županija	119.743	1.916	1.629	543
Virovitičko-podravska županija	84.586	1.353	1.150	383
Požeško-slavonska županija	78.031	1.248	1.061	354
Brodsko-posavska županija	158.559	2.537	2.156	719
Osječko-baranjska županija	304.899	4.878	4.147	1.382
Vukovarsko-srijemska županija	180.117	2.882	2.450	817
Karlovačka županija	128.749	2.060	1.751	584
Sisačko-moslavačka	172.977	2.768	2.352	784
Primorsko-goranska županija	296.123	4.738	4.027	1.342
Ličko-senjska županija	51.022	816	694	231
Zadarska županija	170.398	2.726	2.317	772
Šibensko-kninska županija	109.320	1.749	1.487	496
Splitsko-dalmatinska županija	455.242	7.284	6.191	2.064
Istarska županija	208.440	3.335	2.835	945
Dubrovačko-neretvanska	122.783	1.965	1.670	557
<b>Ukupno</b>	<b>4.290.612</b>	<b>68.650</b>	<b>58.352</b>	<b>19.451</b>

\*Državni zavod za statistiku: Popis stanovništva 2011

Slika 1.1. Državni zavod za statistiku: Popis stanovništva 2011.

### 1.1.2. Klinička slika, podjela i imunopatogeneza psorijaze

Psorijaza se klinički najčešće očituje pojavom eritematoskvamoznih papula ili plakova različitih veličina, koji su tipično raspoređeni simetrično na koljenima, laktovima, genitalnom području, trupu, vlasištu i noktima (4). Klinička slika bolesti može biti blaga, srednje teška i teška, s različitim utjecajem na kvalitetu života oboljelog (5).

Postoje različiti klinički oblici psorijaze kao što su: (I) kronična plak psorijaza, (II) kapljičasta psorijaza, (III) psorijaza noktiju, (IV) inverzna psorijaza, (V) lokalizirana i generalizirana pustulozna psorijaza i (VI) eritrodermijska psorijaza (6). Klinički tijek bolesti je kroničan, obilježen izmjenama faza remisije i egzacerbacije (2).

*Plak psorijaza* najčešći je oblik psorijaze, a pojavljuje se u oko 80-85% oboljelih. Taj oblik obilježavaju slabije ili jače infiltrirana, oštroograničena, eritematoskvamozna žarišta veličine kovanog novca i do većih ploča. Žarišta mogu međusobno konfluirati u veća žarišta koja su nalik na zemljopisnu kartu (2) (Slika 2.).



**Slika 1.2. Kronična plak psorijaza (slikovni prikaz iz osobne arhive)**

*Kapljičasta psorijaza ili psoriasis guttata* je oblik psorijaze koji se javlja najčešće u djetinjstvu ili mlađoj dobi, a okidač za ovaj oblik bolesti je najčešće streptokokni faringitis. Pojavnost kapljičaste psorijaze u djetinjstvu povezuje se s povećanim rizikom za pojavu plak psorijaze u kasnijoj dobi (7). *Intertriginozna psorijaza ili inverzna psorijaza* se odnosi na minimalno skvamozne, dobroograničene, neinfiltrirane plakove, sjajne površine u fleksornim i intertriginoznim regijama. *Promjene na noktima* u sklopu psorijaze ima oko 80 % oboljelih. Izolirana psorijaza noktiju bez promjene na koži javlja se u oko 5-10 % bolesnika. Kliničke



manifestacije na noktima zahvaćaju ležište i matriks te su promijenjeni nokti zadebljani, diskolorirani, s punktifornim udubinama i uljnim mrljama (8). *Psorijaza vlasišta* je kod velikog broja bolesnika primarna lokalizacija. Vlasište je najčešće zahvaćeno kod bolesnika sa kroničnom plak psorijazom. *Palmoplantarna psorijaza* zahvaća dlanove i tabane, na kojima se manifestiraju eritematoskvamozne morfe (9). *Pustulozna psorijaza* se manifestira u više oblika. Generalizirana pustulozna psorijaza klinički se očituje pojavom pustula na eritrodermijskoj podlozi. Ovaj se oblik javlja „*de novo*“ ili se razvije iz postojeće plak psorijaze (5). *Palmoplantarna pustulozna psorijaza* (PPP) je zasebni entitet, a karakterizirana je pojavom pustula na dlanovima i tabanima (9). *Acrodermatitis continua Hallopeau* je oblik pustulozne psorijaze koji zahvaća ležište nokta s peringvalnom upalom, često udružen sa palmoplantarnom pustuloznom psorijazom ili plak psorijazom (10). *Eritrodermijsku psorijazu* karakterizira nagli razvoj psorijatičnih promjena, koje zahvaćaju više od 90 % površine tijela, sa slabijom deskvamacijom. Za razliku od klasične plak psorijaze kod eritrodermijske psorijaze plakovi su tanji i imaju manje obilne skvame (5,9).

Psorijaza je multifaktorijalno uvjetovana nasljedna bolest, koja se tijekom života razvije na temelju nasljedne dispozicije i okolišnih čimbenika (genotipsko-latentna psorijaza). Pod utjecajem endogenih ili egzogenih čimbenika latentna psorijaza prelazi u klinički manifestni oblik bolesti (11), odnosno različiti inicijalni čimbenici mogu potaći razvoj vulgarne psorijaze u genetski osjetljivoj osobi (12). Smatra se kako je psorijaza bolest posredovana T-limfocitima, koja nastaje kao posljedica poremećene aktivacije prirođene i stečene imunosti. Imunološki čimbenici, citokini i T limfociti pokretači su upalnoga procesa u patogenezi psorijaze. Potiču keratinocite na ubrzano dijeljenje koje je u usporedbi sa zdravom kožom brže za 4-6 puta. Ključni citokini u upalnome procesu kod psorijaze su čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (INF- $\gamma$ ) i interleukini (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL 22, IL-23, IL-17). Te se molekule oslobađaju u sustavnu cirkulaciju ovisno o težini kliničke slike psorijaze. TNF- $\alpha$  izlučuju makrofagi, aktivirani limfociti T, keratinociti i Langerhansove stanice. IL-12 i IL-23 izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice (2,13). U zoni upale aktivirani T limfociti oslobađaju citokine, od kojih INF- $\gamma$  uzrokuje proliferaciju keratinocita tako da inhibira njihovu apoptozu, IL-2 stimulira proliferaciju T limfocita, a TNF- $\alpha$  stimulira produkciju novih citokina. Inflamacija vodi ka oksidativnom stresu, sa sistemskim posljedicama (14). Psorijaza zbog svog inflamatornog mehanizma, disregulacije citokina, spada u imunoposredovane bolesti kao što su: reumatoidni artritis, šećerna bolest tipa I, ulcerozni kolitis, sistemski eritematozni lupus, multipla skleroza, ankilozirajući spondilitis, uveitis, astma i ateroskleroza (15). Psorijaza uzrokuje perzistirajuće

proinflamatorno i protrombotičko stanje, te time predisponira pojavu kardiovaskularne bolesti (KVB) (16,17). Pridružene bolesti koje osoba sa psorijazom razvije su dokaz da je psorijaza sustavna bolest, a ne samo bolest kože (18).

## **1.2. Terapija psorijaze i kvaliteta života oboljelih od psorijaze**

### **1.2.1. Terapija psorijaze**

Procjena težine kronične plak psorijaze preduvjet je za određivanje modaliteta liječenja. Kod blagih oblika primjenjuju se različiti lokalni pripravci, dok se kod srednje teških ili teških oblika ordinira fototerapija, fotokemoterapija i sustavna terapija (retinoidi, ciklosporin, metotreksat). Lokalni pripravci mogu se kombinirati sa sustavnom terapijom. U slučaju neučinkovitosti, nepodnošenja ili kontraindikacije standardne sustavne terapije u terapiju se uvode biološki lijekovi.

Izbor lokalnih pripravaka ovisit će o dijelu tijela na kojem se nalaze promjene, o debljini ljusaka, te jačini crvenila i ljuštenja. Temeljni je postupak liječenja odstraniti ljuske kako bi daljnje nanošenje lokalne terapije bilo djelotvornije. Uklanjanje ljusaka postiže se nanošenjem preparata koji sadrže ureu ili salicilnu kiselinu od 3-10 % (19). Kod blagih oblika bolesti temelj terapije predstavljaju kortikosteroidi. Dostupni su u različitim oblicima i različitim jakosti (19,20). Za dugotrajnije liječenje, te za primjenu na kožu lica i pregiba najsigurniji su kortikosteroidi iz skupine slabih kortikosteroida. Srednje jaki kortikosteroidi koriste se kod srednje jakih upalnih morfi, a na kožu lica i pregiba samo u ograničenim i kontroliranim uvjetima. U slučaju debelih psorijatičnih eritematoskavmoznih plakova koriste se vrlo jaki kortikosteroidi. Preporuča se koristiti ih što kraće i na što manjoj površini. Trajanje terapije slabim i srednje jakim kortikosteroidima nije određeno, a jaki kortikosteroidi mogu se koristiti najdulje 2-4 tjedna. Lokalni kortikosteroidi preporučaju se koristiti 1-2 puta dnevno (21).

Osim kortikosteroida za lokalno liječenje dostupni su analozi vitamina D i inhibitori kalcineurina (makrolidni derivati). Kalcipotriol (kalcipotrien) je dostupan u kremi, masti ili otopini, a primjenjuju se i kombinacija kalcipotriola i betametazona. Kod srednje teške i teške psorijaze moguća je kombinacija analoga vitamina D i fototerapije. Inhibitori kalcineurina takrolimus i pimekrolimus mogu se koristiti za liječenje psorijaze lica, pregiba i anogenitalnog područja (22).

Fototerapija, kao oblik liječenja koristi umjetno UVB svjetlo bez dodatka fotosenzibilizatora. Pod pojmom fototerapija podrazumijeva se uskospektralna fototerapija (obasjavanje uskospektralnim UVB zrakama valne duljine 311 nm) (23).

PUVA terapija označuje primjenu fotosenzibilizirajućih tvari psoralena (P) i UVA obasjavanja. Većina fotosenzibilizatora može se umjetno sintetizirati. Najčešće su primjenjivani 8-metoksipsoralen (8-MOP) i 5-metoksipsoralen (5-MOP), peroralno, u obliku kupke ili u obliku otopine. Osnovni je uvjet za provođenje UVB i PUVA terapije proširenost psorijaze na minimalno 30% površine kože (24,25).

Metotreksat (MTX), antagonist folne kiseline, citostatik, najduže se primjenjuje u sustavnoj terapiji psorijaze i psorijatičnog artritisa. Primjenjuje se u oralnom obliku i potkožno. Očekivano poboljšanje kliničke slike tijekom terapije metotreksatom je između 4 i 8 tjedana, a maksimalni učinak očekuje se između 8. i 16. tjedna (26,27).

Acitretin je retinoid, derivat vitamina A, koji se može primjenjivati kao monoterapija, ali prema novim smjernicama većinom u kombinaciji s UVB i PUVA terapijom. Nakon 12 tjedana liječenja očekuje se 75% poboljšanje bolesti (28,29).

Ciklosporin, snažan imunosupresiv, visoko je učinkovit i brzodjelujući polipeptid za liječenje psorijaze. Pogodan je za liječenje iznenadnih, teških recidiva psorijaze (30). Primjenjuje se u obliku kapsula, kratkotrajno, intremitentno tijekom dva do četiri mjeseca, nikako ne dulje od 2 godine (31).

Biološki lijekovi primjenjuju se u liječenju srednje teške i teške psorijaze i kod zahvaćenosti posebnih lokalizacija tijela (lice, nokti, genitalije), ako se ne postigne učinkovitost liječenja dostupnom sustavnom terapijom. Visoko su učinkoviti u liječenju vulgarne psorijaze u indukcijskoj fazi, te su prikladni za dugotrajnu primjenu. U Republici Hrvatskoj u ovom trenutku registrirano je šest bioloških lijekova za liječenje psorijaze: antagonisti TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept, infliximab), antagonist IL-12/23 (ustekinumab), blokatori IL-a 17 (secukinumab, ixekizumab) i blokator IL-a 23 (guselkumab).

Uz sve navedene terapije istovremeno je preporučljiva i intenzivna neutralna njega kože s emolijensima i uljnim pripravcima.

### **1.2.2. Kvaliteta života oboljelih od vulgarne psorijaze**

Koža je najveći čovjekov organ pa je i najizloženija ljudskim pogledima. Stoga, bolesti kože, osim što zabrinjavaju samog bolesnika, utječu negativno na kvalitetu života kroz prizmu

stigme u društvu zbog vidljivih promjena na koži. Osim što narušavaju vanjski izgled bolesnika, dermatoze mogu prouzročiti smanjeno samopouzdanje, osjećaj srama, depresiju i anksioznost bolesnika. Kroz svakodnevne društvene aktivnosti, oboljeli od psorijaze nailaze na to da ih se doživljava drugačije, manje vrijedne ili čak i zarazne (32,33). Prema nekim istraživanjima, oko 40 % ispitanika doživjelo je odbacivanje od drugih ljudi u npr. teretani, na bazenu ili kod frizera, a oko 50 % ispitanika doživjelo je barem jednom da su drugi ljudi izbjegavali kontakt s njima (34,35). Psorijaza zbog svega navedenog utječe na sve aspekte kvalitete života, uključujući fizički, psihološki, socijalni, seksualni i poslovni (34,36,37). Psihološke smetnje oboljelih od psorijaze istovjetne su ili čak i teže nego kod oboljelih od drugih kožnih ili kroničnih bolesti poput bolesti srca ili dijabetesa (32,34,37-39).

### **1.3. Metode određivanja težine psorijaze**

Kako bismo izabrali najbolju terapiju za pojedinog bolesnika nužno je odrediti težinu kliničke slike psorijaze. Indeksi PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (engl. *Body Surface Area*) i DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*) se najčešće koriste u procjeni težine vulgarne psorijaze.

S PASI indeksom procjenjujemo površinu zahvaćene kože psorijatičnim promjenama te stupanj eritema, infiltracije i ljuskanja eritematoskvamoznih morfi. Vrijednosti PASI indeksa kreću se od 0-72. Ako su vrijednosti PASI indeksa do 10, radi se o blagoj psorijazi, PASI indeks od 10-20 karakterizira srednje tešku psorijazu, a PASI indeks 20 i više označava tešku psorijazu. Ovaj se indeks koristi i za procjenu učinkovitosti liječenja. PASI 50, 75 i 90 označavaju 50%, 75% i 90% poboljšanje u odnosu na početni PASI.

BSA je metoda poznata kao „*metoda dlana*“, ocjenjuje postotak zahvaćenosti površine kože psorijatičnim morfama. Za procjenu zahvaćenosti kože koristi se dlan. Glava i vrata čine 10 dlanova (10 %), gornji ekstremiteti 20 dlanova (20 %), donji ekstremiteti 40 dlanova (40 %), te trup 30 dlanova (30 % površine tijela).

DLQI indeks ocjenjuje utjecaj psorijaze na kvalitetu života bolesnika. Sastoji se od 10 pitanja kojima se procjenjuje koliko je problem s kožom utjecao na život bolesnika tijekom proteklog tjedna. Vrijednosti DLQI kreću se od 0-30. Veća vrijednost DLQI indeksa ukazuje na to da je pacijentu jače narušena kvaliteta života zbog psorijaze. Teško narušenom kvalitetom života smatra se DLQI vrijednost veća od 10 (40-42).

Prema europskom konzensusu blaga psorijaza definirana je vrijednostima indeksa:  $BSA \leq 10$ ,  $PASI \leq 10$  i  $DLQI \leq 10$ , a srednje teška psorijaza i teška  $BSA > 10$  ili  $PASI >$  te  $DLQI > 10$  (40,41).

## **1.4. Metabolički sindrom**

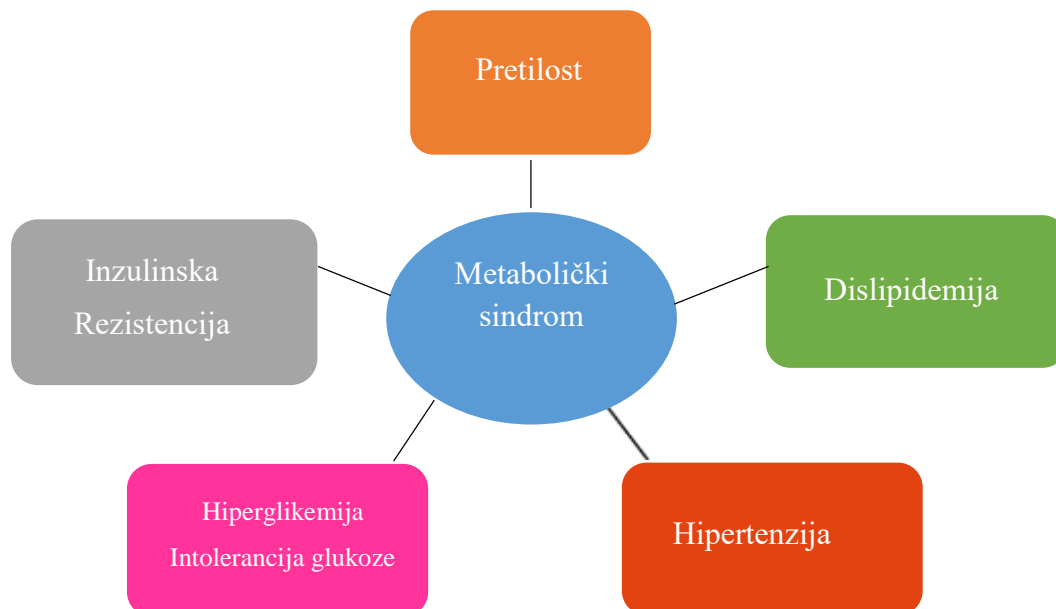
### **1.4.1. Definicija i prevalencija metaboličkog sindroma**

U današnjem svijetu urbanizacije, unosa viška energije, sve više pretilosti i sjedećih životnih navika metabolički sindrom (MetS) je jedan od većih, a i dalje rastući javnozdravstveni problem.

Prevalencija MetS u svijetu relativno je velika, a teško ju je točno utvrditi zbog različitih definicija MetS-a. Ovisi o dobi, spolu, etničkoj pripadnosti (43). U Europi prevalencija MetS-a iznosi od 15-35 % (44), s tim da se među pretilim ženama procjenjuje od 24 % do 65 %, a među muškarcima od 43 % do 78 % (45). Povišeni krvni tlak pojavljuje se kao najčešći kriterij uz pretilost (45). Oko 25 % američke populacije boluje od MetS (46), a prema istraživanju iz 2013.g. u Americi je zabilježen pad prevalencije MetS-a (47). Prevalencija je niža u zemljama u razvoju, s rapidnim rastom zadnjih godina. Zemljopisne razlike su izrazite, pa npr. prevalencija u Francuskoj kod žena iznosi 7 %, a u Iranu 43 % (44). Prevalencija MetS naglo se povećava nakon šestog desetljeća života (46).

Metabolički je sindrom stanje koje povećava rizik za razvoj određenih bolesti. Kao skupina rizičnih čimbenika dva puta povećava rizik za kardiovaskularne bolesti i pet puta za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (DM tip 2) (48). MetS podrazumijeva konkomitantnu pojavu dislipidemije, smanjenu tolerancije glukoze, povećanu rezistenciju na inzulin, pretilost i hipertenziju (49). (Slika 1.3.)

Ovaj je sindrom prvi puta definirala 1998. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) (50), a od tada su se razvijali različiti nazivi, definicije i kriteriji za postavljanje dijagnoze MetS-a. Rijede korišteni nazivi za MetS su: sindrom inzulinske rezistencije (*insulin resistance syndrome – IRS*), kardiometabolički sindrom, *sindrom X*, dismetabolički sindrom, Reavensov sindrom i smrtonosni kvartet (43).



**Slika 1.3. Metabolički sindrom i sastavnice**

#### **1.4.2. Dijagnostički kriteriji metaboličkog sindroma**

Osim WHO kriterija za definiciju MetS-a (50) značajne su definicije IDF (*International Diabetes Federation*) iz 2005. (51), definicija NCEP ATP III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) iz 2005. (52) i konsenzus definicija, koja uključuje IDF i NCEP ATP III definiciju iz 2009. (48).

*WHO kriteriji* kao obavezan kriterij navodi šećernu bolest, smanjenu toleranciju glukoze ili hiperinzulinemiju plus minimalno 2 od sljedećih kriterija (53):

1. Krvni tlak  $\geq 140/90$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
2. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
3. HDL kolesterol  $< 35$  mg/dL (0.9 mmol/L) za muškarce ili  $< 39$  mg/dL (1.0 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL
4. Omjer struka i bokova  $> 0.9$  za muškarce i  $> 0.85$  za žene ili BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
5. Mikroalbuminurija ( $\geq 20$  mcg/min) ili omjer albumini/kreatinin  $\geq 30$  mg/g

*IDF kriteriji* uključuju opseg struka kao obvezatan kriterij čija se granična vrijednost mijenja ovisno o etničkoj pripadnosti (51): Opseg struka  $\geq 94$  cm za muškarce ili  $\geq 80$  cm za žene (Europljani)  $\geq 90$  cm za muškarce ili  $\geq 80$  cm za žene (Azijsko stanovništvo, osim Japanaca)  $\geq 85$  cm za muškarce ili  $\geq 90$  cm za žene (Japanci). Uz opseg struka potrebna su još barem 2 od ovih kriterija:

1. GUK natašte  $\geq 100$  mg/dL ( 5.5 mmol/L) ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
2. Krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
3. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
4. HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) za muškarce ili  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL

Prema revidiranoj definiciji *NCEP ATP III* iz 2005. godine potrebno je zadovoljiti barem 3 od 5 kriterija za postavljanje dijagnoze (52):

1. GUK natašte  $\geq 100$  mg/dL (5.5 mmol/L) ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
2. Krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
3. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
4. HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) za muškarce ili  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL
5. Opseg struka  $\geq 102$  cm za muškarce ili  $\geq 88$  cm za žene

Osobe azijskog porijekla:  $\geq 90$  cm za muškarce ili  $\geq 80$  cm za žene

*Konsenzus definicija (ujedinjenje IDF i NCEP ATP III definicije)* iz 2009. definira metabolički sindrom s minimalno 3 od bilo koja 5 kriterija (48):

1. GUK natašte  $\geq 100$  mg/dL (5.5 mmol/L) ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
2. Krvni tlak  $\geq 130/85$  mmHg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
3. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
4. HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) za muškarce ili  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L)

za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL

5. Povećani opseg struka prema definiciji specifičnoj za populaciju i državu\*

*\*Za osobe koje nisu europskog porijekla preporučene su granične vrijednosti iz IDF kriterija, a za osobe europskog porijekla, osim iz IDF kriterija, mogu se koristiti i vrijednosti opsega struka iz NCEP ATP III kriterija.*

**Tablica 1.1. Dijagnostički kriteriji za metabolički sindrom**

	Konsenzus definicija, 2009 (IDF i NCEP ATP III)	NCEP APTIII, 2005. $\geq 3$ kriterija	IDF, 2005. opseg struka plus $\geq 2$ kriterija	WHO, 1998. 1.kriterij plus $\geq 2$ kriterija
<b>GUK natašte</b>	$\geq 100$ mg/dL (5.5 mmol/L)	$\geq 100$ mg/dL (5.5 mmol/L)	$\geq 100$ mg/dL (5.5 mmol/L)	šećerna bolest intolerancija glukoze hiperinzulinemija
<b>Krvni tlak</b>	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 140/90$ mmHg
<b>Trigliceridi</b>	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)	$\geq 150$ mg/dL (1.7 mmol/L)
<b>HDL kolesterol</b>	$< 40$ mg/dL (1.03 mmol/L) M $< 50$ mg/dL (1.3 mmol/L) Ž	$< 40$ mg/dL (1.03 mmol/L) M $< 50$ mg/dL (1.3 mmol/L) Ž	$< 40$ mg/dL (1.03 mmol/L) M $< 50$ mg/dL (1.3 mmol/L) Ž	$< 35$ mg/dL (0.9 mmol/L) M $< 39$ mg/dL (1.0 mmol/L) Ž
<b>Opseg struka</b>	Iznad granice određene definicijama specifičnim za populaciju i državu	$\geq 102$ cm M $\geq 88$ cm Ž	$\geq 94$ cm M $\geq 80$ cm Ž (mijenja se ovisno o etničkoj pripadnosti)	Omjer struka i bokova $> 0.9$ M i $> 0.85$ Ž ili BMI $> 30$ kg/m <sup>2</sup>
<b>Mikroalbuminurija</b>	-	-	-	$\geq 20$ mcg/min

## 1.5. Sastavnice metaboličkog sindroma

### 1.5.1. Inzulinska rezistencija i visceralni tip pretilosti

Inzulinska rezistencija (IR) i viceradni tip pretilosti smatraju se ključnim sastavnicama MetS-a i međusobno su isprepletene. Teško je reći koji je poremećaj uzrok, a koji posljedica. U literaturi se spominje pojam „pretilošću inducirana inzulinska rezistencija“. Visceralno



masno tkivo smatra se endokrinim organom, a važna je kronična upala niskog stupnja (54). Poremećaj metabolizma glukoze nastaje kao posljedica potpunog ili djelomičnog nedostatka inzulina ili poremećaja njegovog djelovanja. Stanje između normalne homeostaze glukoze i dijabetesa, koje uključuje vrijednosti glikemije između 6,1 mmol/L i 7,0 mmol/L naziva se predijabetes (49). Oko 75 % osoba sa predijabetesom i oko 86% osoba sa šećernom bolesti tipa II zadovoljava kriterije za MetS (49).

*Narušena tolerancija glukoze* (engl. *Impaired glucose tolerance – IGT*) - je faktor rizika za razvoj šećerne bolesti i KVB. IGT je stanje narušene regulacije glukoze kada se vrijednosti glikemije nalaze između normalnih vrijednosti i vrijednosti dijagnostičkih za šećernu bolest (55).

*Povećana glikemija natašte* (engl. *Impaired fasting glycemia – IFG*) je stanje povećane vrijednosti glikemije još uvijek nedovoljno visoke da bi se dijagnosticirala šećerna bolest. Kod osoba koje imaju IFG se pomoću testa opterećenja glukozom (OGTT) može potvrditi IGT ili čak i šećerna bolest (tablica 1.2).

**Tablica 1.2. Dijagnostički kriteriji IFG i IGT**

GUP natašte $\geq 5,6$ mmol/L i GUP natašte* $\leq 6,9$ mmol/L –Poremećena glikemija natašte (IFG) ili
GUP nakon 2h $\geq 7,8$ mmol/L i $\leq 11,0$ mmol/L tijekom oralnog testa opterećenja glukozom - OGTT-a** – Poremećena tolerancija glukoze (IGT)

GUP – glukoza u plazmi, IFG, od engl. *Impaired glucose tolerance*, OGTT od engl. *Oral glucose tolerance test*, WHO od engl. *World Health Organization*

\*Natašte je stanje definirano izostankom kalorijskog unosa kroz najmanje 8 sati

\*\*OGTT treba biti učinjen prema preporukama WHO, koristeći opterećenje ekvivalentno 75g dehidrirane glukoze otopljene u vodi

*Inzulinska rezistencija (IR)* ključna je u razvoju šećerne bolesti tipa 2 i centralni poremećaj koji povezuje pretilost, hipertenziju, intoleranciju glukoze i dislipidemiju. IR je zadnjih desetak godina definirana kao upalno stanje (56,57). Inzulin je anabolički hormon s brojnim učincima u organizmu. Veže se za membranski receptor i tako ostvaruje svoj učinak. Aktivacijom receptora dolazi do fosforilacije brojnih signalnih proteina, među kojima inzulin receptor supstrate 1-4 (IRS 1-4), koji posreduju specifične učinke inzulina u pojedinim tkivima. Postoje dva postreceptorska signalna puta, prvi je fosfatidil-inozitol 3-kinaza (PI3P), a drugi je mitogen-aktivirajuća protein kinaza (MAPK) signalni put. Prvi signalni put je važan za metabolički učinak, tj. regulaciju transportera ovisnih o inzulinu (GLUT), te za vazodilataciju

i protuupalni učinak. Drugi signalni put važan je u posredovanju mitogenog učinka inzulina, te djeluje na rast i diferencijaciju stanica, a smanjuje produkciju dušikovog oksida (NO) i uzrokuje prokoagulantno djelovanje (58,59).

Kod IR izostaje učinak inzulina s posljedičnom hiperinzulinemijom. Zahvaćen je PI3P signalni put dok funkcija MAP kinaza signalnog puta ostaje nepromijenjena. Time je ugrožena ravnoteža između dva paralelna signalna puta. Inhibicijom PI3P signalnog puta dolazi do redukcije u endotelnoj produkciji NO i redukciji translacije GLUT 4 transportera što smanjuje unos glukoze u skeletne mišiće i masno tkivo. Nepromijenjen MAP kinaza signalni put i dalje djeluje na proizvodnju endotelina-1 (ET-1), ekspresiju adhezivnih molekula za vaskularne stanice i mitogeni podražaj vaskularnih glatkih mišićnih stanica. Ovim promjenama IR je osnova za poremećaj regulacije glukoze u krvi i vaskularne poremećaje koji predisponiraju razvoju ateroskleroze (59).

Točan uzrok IR nije poznat. Postoje brojne hipoteze, a najviše pozornosti pridaje se upali, mitohondrijskoj disfunkciji i lipotoksičnosti kao uzrocima IR (54). Upala na nekoliko načina inhibira inzulinski signalni put u adipocitima i hepatocitima (54). Od ostalih faktora tu su oksidativni stres, stres endoplazmatskog retikuluma, genetska podloga, starenje, masna jetra, hipoksija i lipodistrofija. Novije hipoteze bazirane su na energiji. Govore o tome da je IR rezultat energetske viška u stanicama. Energetski višak posredovan je molekulom ATP-a (adenozin trifosfat) koja inducira IR inhibirajući AMPK (adenozin monofosfat aktivirana protein kinaza) signalni put (54).

*Visceralno masno tkivo* (engl. *VAT-visceral adipose tissue*) i potkožno masno tkivo (engl. *SAT-subcutaneous adipose tissue*) čini abdominalno masno tkivo. Ove dvije vrste masnog tkiva razlikuju se u građi i funkciji. Potkožno masno tkivo karakterizirano je malim inzulinsko-osjetljivim adipocitima i prvenstveno je skladište masti gdje u stanju pozitivne energetske ravnoteže dolazi do adipogeneze i hipertrofije adipocita te do disfunkcije potkožnog masnog tkiva koje djeluje dalje na redistribuciju slobodnih masnih kiselina u visceralno masno tkivo.

Pretilost se tradicionalno definira kao povećanje ukupne tjelesne mase. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) klasificira stupanj uhranjenosti prema indeksu tjelesne mase (ITM) (od engl. *BMI = body mass index*) (60) (tablica 1.3).

**Tablica 1.3. Klasifikacija uhranjenosti prema SZO (60)**

Stanje uhranjenosti	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Normalna uhranjenost	18,5–24,9
Prekomjerna uhranjenost	25,0–29,9
Pretilost I stupnja	30,0–34,9
Pretilost II stupnja	35,0–39,9
Pretilost III stupnja	≥ 40

Postoje 2 tipa pretilosti, podijeljeni na osnovu distribucije masno tkivnih nakupina:

1. Muški, visceralni, androidni, “tip jabuke”, karakteriziran nakupinama masnog tkiva u gornjim dijelovima tijela, oko unutrašnjih organa, te osobe s ovakvim tipom pretilosti imaju rizik za IR, hipertenziju, kardiovaskularne i maligne bolesti, te hiperlipidemiju;
2. Ženski, ginoidni, subkutani, periferni, “tip kruške”, karakteriziran nakupljanjem masnog tkiva uglavnom potkožno, na bedrima. Metaboličke komplikacije su kod ovog tipa pretilosti rijetke (61).

Za metaboličke poremećaje vezane uz pretilost nije toliko važna ukupna tjelesna masa o čemu podatke daje ITM, već abdominalno masno tkivo čiji je pokazatelj opseg struka. Opseg struka je bolji pokazatelj pretilosti i kardiovaskularnog rizika, te DM tip 2, od ITM-e (62).

VAT je ono koje se smatra najodgovornijim za metaboličke učinke vezane za pretilost. Građeno je od velikih inzulini-rezistentnih adipocita s dobro vaskulariziranom stromom prožetom upalnim stanicama. Povećanje lipolize u inzulini rezistentnim adipocitima vodi do povećane sinteze VLDL (engl. *very low density lipoprotein*) i LDL (engl. *low density lipoprotein*) čestica u jetri što dovodi do dislipidemije (58,63).

VAT izlučuje brojne citokine koji imaju proupalno ili protoupalno djelovanje. Oni se nazivaju adipokini. Kod pretilosti dolazi do neravnoteže u izlučivanju tih citokina. Povećano je lučenje faktora tumorske nekroze alfa (TNF alfa), interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1), rezistina i fibrinogena. Također, dolazi do povećanja razine leptina i reaktanta akutne upale CRP-a (C-reaktivni protein), a smanjenja razine adiponektina. Nije poznat točan uzrok ovog poremećaja u lučenju citokina. Poznato je da dolazi do povećane

infiltracije makrofaga, tzv. makrofaga masnog tkiva koji luče citokine. Kao uzrok povećanoj infiltraciji makrofaga smatra se hipoksija i apoptoza adipocita koja nastaje uslijed njihove hiperplazije i hipertrofije zbog pozitivne energetske ravnoteže (48,64).

Upala vezana za masno tkivo na nekoliko načina inhibira inzulinski signalni put u adipocitima i hepatocitima. TNF alfa inhibira IRS 1 (engl. *insulin receptor substrate 1*) u inzulinskom signalnom putu. Također, inhibira PPAR (engl. *peroxisome proliferator – activated receptor*) funkciju i time inducira IR u masnom tkivu. Treći način je kroz povećanje plazmatske razine slobodnih masnih kiselina te stimuliranje lipolize i blokiranje sinteze triglicerida (54).

### 1.5.2. Hipertenzija i dislipidemija

*Esencijalna hipertenzija* često je udružena sa nekoliko metaboličkih abnormalnosti, od kojih su najčešće pretilost, intolerancija glukoze i poremećaj lipida (65). Istraživanja sugeriraju kako hiperglikemija i hiperinzulinemija aktiviraju Renin angiotenzin sustav (RAS) putem povećanja ekspresije angiotenzinogena, angiotenzin II (AT II) i AT1 receptora, koji pridonose razvoju hipertenzije (66). Također je evidentno kako IR i hiperinsulinemija stimuliraju simpatički nervni sistem (SNS), što rezultira vazokonstrikcijom većine krvnih žila, uključujući bubrege, što zaključno dovodi do hipertenzije (67). Nedavno je otkriveno kako adipociti isto proizvode aldosteron kao odgovor na AT II, te se time mogu smatrati mini renin-angiotenzin-aldosteron sustavom (68). IR, te upala i oksidativni stres u pretilosti dovode do endotelne disfunkcije i vaskularne hipertrofije, što također doprinosi povećanju tlaka, ali i razvoju ateroskleroze (69).

*Dislipidemija* je karakterizirana spektrom kvalitativnih abnormalnosti lipida koje dovode do perturbacija u strukturi, metabolizmu i biološkoj aktivnosti razine aterogenih lipoproteina i antiaterogenih lipoproteina, što uključuje povišenu razinu lipoproteina koji sadrže apolipoprotein B (apoB), povišene trigliceride (TGs), povišene male partikle LDL-a i niže razine HDL kolesterola (engl. *high density lipoprotein*). IR vodi ka aterogenoj dislipidemiji na više načina. Prvo, inzulin suprimira lipolizu u adipocitima, te kod poremećaja aktivnosti inzulina imamo povišenu lipolizu, s povišenim slobodnim masnim kiselinama (FFA). U jetri FFA služe kao supstrat za sintezu TGs. FFA također stabiliziraju proizvodnju apoB, najveći lipoprotein od lipoproteina niske gustoće što rezultira većom proizvodnjom VLDL. Drugo, inzulin smanjuje lučenje apoB kroz PI3K put, te kod IR dolazi do povećanje VLDL proizvodnje. Treće, inzulin regulira aktivnost lipoprotein lipaze, glavnog kontrolora VLDL-a.

Hipertriglicidemija kod IR je rezultat povećane proizvodnje VLDL-a, a u jetri je tok FFA velik, sinteza i skladištenje TGs povećano, te se višak TGs izlučuje kao VLDL (70). Za većinu je udruženost dislipidemije s IR direktna posljedica povišenog lučenja VLDL iz jetre (71). Promjene u lipidnom profilu u smjeru povećanja razine triglicerida, malih LDL čestica i smanjena HDL kolesterola doprinose razvoju ateroskleroze i sva tri poremećaja su neovisno povezana s povećanim kardiovaskularnim rizikom (72).

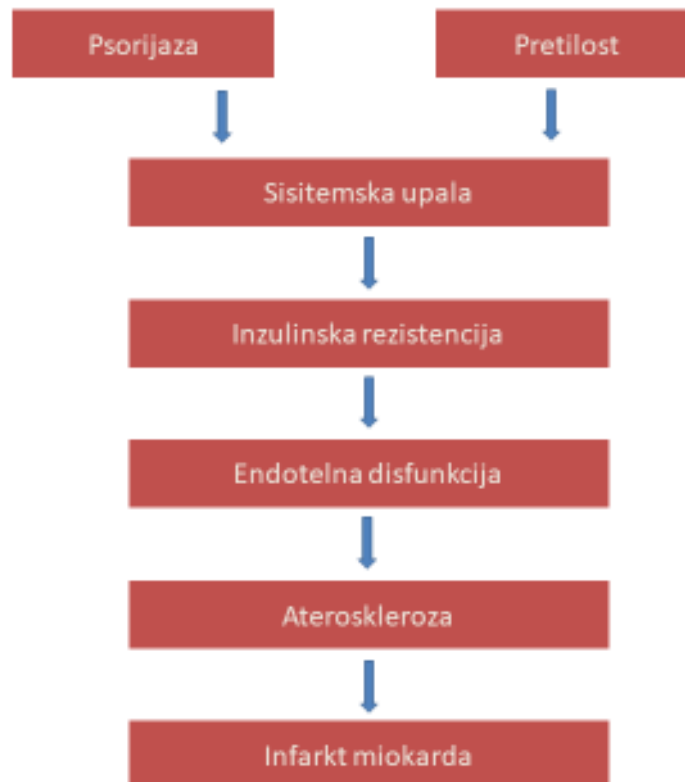
## **1.6. Povezanost vulgarne psorijaze i metaboličkog sindroma**

Pacijenti sa psorijazom imaju veću učestalost MetS-a u odnosu na opću populaciju, a pacijenti s težom psorijazom imaju veću učestalost MetS-a u odnosu na pacijente oboljele od blagog oblika psorijaze (73,74). Učestalost MetS-a kod oboljelih od psorijaze iznosi oko 14-40 % (74). Studija Armstronga i sur. pokazala je da pacijenti s umjereno teškom psorijazom imaju 56 % veću vjerojatnost za razvoj metaboličkog sindroma, a oni s teškim oblikom bolesti čak 98 % veću vjerojatnost (74). Povezanost psorijaze i MetS se objašnjava zajedničkim imunološkim mehanizmima (75). Od inflamatornih citokina, TNF alfa ima glavnu ulogu u psorijazi i MetS (76-78). Novije studije pokazuju kako kronična upala koja je karakteristična za MetS, DM tipa 2, psorijazu i KVB djelomično objašnjava povezanost ovih različitih bolesti (79,80).

### **1.6.1. Kardiovaskularni rizik, MetS i psorijaza**

MetS je značajan čimbenik rizika za kardiovaskularnu bolest, DM tipa 2 i moždani udar, te značajno povećava rizik za kardiovaskularnu smrt (81-85). Kod psorijaze je očekivano povećana učestalost kardiovaskularnih bolesti zbog povećane učestalosti MetS i njegovih višestrukih veza s kardiovaskularnim bolestima preko njegovih sastavnica (DM tipa 2, pretilost, dislipidemija, hipertenzija) (86). Ipak mnoge studije sugeriraju da je psorijaza nezavisan faktor za kardiovaskularnu bolest (87-90) jer, i kad se stave pod kontrolu glavni rizični čimbenici za KVB, poput pojedinih komponenti MetS, oboljeli od psorijaze imaju značajno povećani rizik za ishemijsku bolest srca (86). Ta se teorija objašnjava pojmom „psorijatičnog marša“ (91,92) (slika 1.4). Teži oblici psorijaze su stanja sustavne upale, što potvrđuju brojni upalni biomarkeri poput TNF, IL-1, IL 6, IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, VEGF (engl. *vascular endothelial growth*

*factor*), INF- $\gamma$ , homocistein, CRP (prisutni u serumu pacijenata sa psorijazom), a povezani su s aktivnošću bolesti. Sustavna bolest dovodi do IR, a IR u endotelijalnim stanicama rezultira smanjenjem otpuštanja vazodilacijskih čimbenika (npr. dušikov oksid (NO)). Nastaje endotelijalna disfunkcija koja je povezana s ekspresijom adhezijskih molekula i ona predstavlja osnovu za stvaranje aterosklerotskog plaka. Ovisno o lokalizaciji plaka može doći do infarkta miokarda ili moždanog udara (91,93-97).



**Slika 1.4. "Psorijatični marš"**

### **1.6.2. Povezanost šećerne bolesti i IR sa psorijazom**

Mnoga istraživanja pokazala su povezanost između psorijaze i povećane razine glikemije natašte, hiperinzulinemije, IR i DM tipa 2 (98-100). Pacijenti sa psorijazom imaju oko 2,5 puta veći rizik za razvoj dijabetesa tipa 2, a čini se kako je povećana učestalost dijabetesa u psorijatičnih pacijenata neovisna varijabla u odnosu na ostale rizične čimbenike poput dislipidemije i pretilosti (101). Potencijalno objašnjenje za povezanost psorijaze i dijabetesa je prisustvo kronične upale koje se javlja uslijed stalnog lučenja TNF alfa i drugih

proupalnih citokina, kao što su IL-6, IL-1, a isti su prisutni kod oba stanja. Kronična sustavna upala potiče disfunkciju endotela, poremećaj metabolizma glukoze i IR, što igra važnu ulogu u razvoju pretilosti, dislipidemije, DM tipa 2 i KVB (102-104). Drugo objašnjenje je povećan nivo FFA koji se viđa kod MetS i psorijaze, te se smatra kako isti dovodi do disfunkcije adipocita, inhibira sekreciju inzulina i u uvjetuje nastavak DM tipa 2 (105). Postoje studije i o zajedničkim genskim lokusima, koji govore u prilog povezanosti psorijaze i dijabetesa. PTPN22 (engl. *gene encoding a protein tyrosine phosphatase*) je između ostalih bolesti povezan i sa psorijazom i DM tip 1 (Chen i Chand 2012 iz Milčić), a CDKAL1 (engl. *cyckin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1*) je povezan sa psorijazom i DM tip 2 (106,107).

IR je stanje karakterizirano nedostatkom fiziološkog odgovora perifernih tkiva na inzulin, a posljedično tome dolazi do hemodinamskih i metaboličkih poremećaja (108). IR je prediktor KVB i DM tipa 2, pa se time ubraja u ključne KV faktore rizika. U mnogim studijama navedena je moguća povezanost IR i psorijaze. Ucak i sur. utvrdili su kako je indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR indeks), koji mjeri stupanj IR, viši kod oboljelih od psorijaze u odnosu na kontrolne ispitanike (99). Nadalje, nađeni su različiti klinički dokazi značenja IR kod psorijaze. Studija Robertshawa i Friedmana pokazala je antipsorijatični učinak tiazolidinediona (pioglitazone i roziglitazon), koji su korišteni za smanjenje IR kod pacijenata s DM tip 2. Ovi lijekovi stimulirali su inzulin senzitivno preuzimanje glukoze, normalizirali diferencijaciju keratinocita, smanjivali produkciju inflamatornih citokina, najviše TNF alfa, koji je već spomenut kao jedan od glavnih proinflamatornih citokina kod psorijaze (109). Da se radi o kroničnom upalnom stanju kod IR i psorijaze, govori u prilog djelovanje metotreksata i antagonista TNF alfa, jer ovi lijekovi dovode do regresije psorijaze i IR, a u nekim radovima govori se i o njihovim efektima na smanjenje drugih komorbiditeta kod psorijaze (110-115).

### **1.6.3. Povezanost hipertenzije i psorijaze**

Kod oboljelih od psorijaze često se nalazi hipertenzija (98,102,116), pa tako Ghiasi i sur. u svojoj studiji nalaze statistički značajnu povezanost psorijaze i hipertenzije. Navode kako bolesnici sa psorijazom imaju 2,2 puta veći rizik za pojavu hipertenzije u odnosu na kontrolne ispitanike (117). Etiopatogeneza psorijatičnog i aterosklerotskog plaka mogla bi imati zajedničke odlike. Ateroskleroza predstavlja sustavno upalno stanje, a psorijaza sustavnu upalnu bolest. Identificirani su zajednički proupalni citokini i imunološki medijatori, kao što su

TNF alfa i IL-6 (118). Mjerenjem koronarne arterijske kalcifikacije uz pomoć kompjuterizirane tomografije (engl. *Computed Tomography* – CT), pronađen je značajno veći stupanj kalcifikacije kod psorijaze u odnosu na kontrolnu skupinu. Kod oboljelih od psorijaze povećana je razina osteopontina, inflamatornog glikoproteina koga izlučuju Th 1 limfociti, a koji je važan u razvoju ateroskleroze. Tako se incidencija i težina koronarne bolesti, kao i hipertenzija kod oboljelih od psorijaze dovode u vezu s povišenim vrijednostima osteopontina (119). Čini se kako je psorijaza nezavisni čimbenik rizika za razvoj hipertenzije, unatoč činjenici kako imaju zajedničke rizične čimbenike poput pušenja i pretilosti (90). Uzrok ove povezanosti mogla bi biti i povišena razina renina i angiotenzin – konvertirajućeg enzima (ACE) u plazmi pacijenata oboljelih od psorijaze, kao i povišena razina endotelina-1, potentnog vazokonstriktora (120,121).

#### **1.6.4. Povezanost dislipidemije i pretilosti sa psorijazom**

Još je u prošlom stoljeću utvrđena povišena serumska koncentracija lipida kod oboljelih od psorijaze (122). Nađena je dislipidemija sa povišenim vrijednostima triglicerida, kolesterola, LDL kolesterola i smanjenim vrijednostima HDL kolesterola (123-125). Isto tako uspoređivani bolesnici s aktivnom psorijazom s oboljelima u remisiji imali su povećane vrijednosti triglicerida, VLDL-a i smanjene vrijednosti HDL-a (123,126). Povezanost se objašnjava ulogom proupalnih citokina, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , koji inhibiraju aktivnost lipoprotein lipaze što rezultira povišenom razinom triglicerida u plazmi (127,128). Ima dokaza da ovi citokini mogu povisiti razinu lipida i stimulirajući sintezu masnih kiselina u jetri (129). Poremećen profil lipida kod psorijaze nađen na početku psorijaze, nezavisno od dobi, spola, ITM, pušenja, alkohola, hipertenzije, upućuje na to da je dislipidemija kod psorijaze genetski predisponirana, a ne stečena (130). Kod kronične plak i kapljičaste psorijaze nađen je polimorfizam gena za apolipoprotein E, koji je snažno povezan sa stanjem hiperlipidemije (131). Niži nivo HDL kolesterola, bez drugih lipidnih abnormalnosti kod osoba sa psorijazom objašnjava se genskom alteracijom u HDL kolesterolu ili apolipoproteinu (apo) A 1 gena, koji može biti povezan sa psorijazom (132). Međutim, dokazane su i povišene vrijednosti IL-6 sa smanjenim vrijednostima HDL kolesterola, što doprinosi stanju kronične upale (133).

Pretilost kod oboljelih od psorijaze dugo se smatrala posljedicom psihosocijalne izolacije uslijed stigmatizacije i osjećaja odbačenosti od okoline koji je često prisutan, ali novija istraživanja upućuju na zajedničke patofiziološke mehanizme samih bolesti (134). Opseg struka



i u kombinaciji s ITM dobar je prediktor za visceralnu debljinu, direktno određujući abdominalnu masu sala, međutim ne određuje posebno količinu visceralne i potkožne masnoće. VAT je važna komponenta imunološkog sustava, preko koje adipociti eksprimiraju *toll* receptore, koji producira proupalne citokine TNF alfa, IL-6, slobodne masne kiseline, prokoagulantne molekule i bioaktivne produkte – adipokine. Leptin, rezistin, adiponektin, visfatin samo su neki od brojnih adipokina koji čine komunikacijsku mrežu s drugim tkivima i organima, kao što su skeletni mišići, kora nadbubrežne žlijezde, mozak, simpatički živčani sustav. Oni također sudjeluju u reguliranju ravnoteže energije, apetita, imunosti, inzulinskoj osjetljivosti, angiogenezi, krvom tlaku, lipidnom metabolizmu i homeostazi. Leptin i rezistin smatraju se proupalnim citokinima, a adiponektin ima antiinflamatorna svojstva (135). U serumu i koži oboljelih od psorijaze pronađen je povišen nivo leptina i njegovih receptora, što vjerojatno potječe iz rezervi masnog tkiva (136-138). Kod oboljelih od teških oblika psorijaze, a bez pretilosti, u odnosu na blagu psorijazu nađen je povišen nivo leptina, što dovodi do zaključka da bi leptin mogao biti marker težine psorijaze (119,139). Suprotno drugim adipokinima, adiponektin je reduciran kod pretilih i inzulinsko rezistentnih stanja, tako da su visoke vrijednosti plazma adiponektina povezane s manjim rizikom za infarkt miokarda. Nalazi ukazuju povezanost utjecaja adiponektina na HDL kolesterol putem paralelnog povećanja obje substance. Ekspresiju adiponektina inhibiraju IL-6 i TNF alfa. (135). Uspoređujući adiponektin kod pretilih i nepretelih bolesnika sa psorijazom, utvrđeno je kako pretili imaju niže vrijednosti adiponektina, a samim tim gube i zaštitu od upale, za razliku od oboljelih s normalnom tjelesnom težinom (137,138,140,141). Jedan od najčešće spominjanih proupalnih citokina koji povezuje psorijazu i debljinu je TNF alfa te je pokazano kako gubitak tjelesne težine smanjuje nivo TNF alfa i time kaskadu citokinskih događaja koji dovode do IR. (142). Neke studije pokazuju kako kalorijska restrikcija kod pretilih psorijatičara smanjuje razinu cirkulirajućih upalnih citokina (143,144), te da dijeta korigira vrijednosti PASI indeksa u smislu poboljšanja kliničke slike psorijaze (145).

## **2. HIPOTEZA**

Bolesnici oboljeli od srednje teških i teških oblika kronične plak psorijaze znatno češće oboljevaju od metaboličkog sindroma u odnosu na oboljele od lakših oblika kronične plak psorijaze. Viši stupanj inzulinske rezistencije i oslabljena beta stanična funkcija, kao posebne sastavnice metaboličkog sindroma su češće u srednje teških i teških oblika kronične plak psorijaze neovisno o prisustvu metaboličkog sindroma.

### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Utvrditi pojavnost metaboličkog sindroma kod oboljelih od vulgarne psorijaze.
2. Utvrditi težinu vulgarne psorijaze kod oboljelih od vulgarne psorijaze koji imaju metabolički sindrom i kod oboljelih od vulgarne psorijaze koji nemaju metabolički sindrom.
3. Utvrditi kvalitetu života oboljelih od vulgarne psorijaze koji imaju metabolički sindrom i oboljelih od vulgarne psorijaze koji nemaju metabolički sindrom.
4. Utvrditi najčešće komorbiditete i sastavnice metaboličkog sindroma u ispitanika oboljelih od blagih, srednje teških i teških oblika vulgarne psorijaze.
5. Utvrditi stupanj inzulinske rezistencije i beta stanične funkcije u svih ispitanika, te usporediti iste s težinom vulgarne psorijaze.

## **4. ISPITANICI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Provedeno istraživanje bilo je opservacijskog tipa, a prema specifičnom ustroju istraživanja parova (*case-control*) (146). Provedeno je u Kliničkoj bolničkoj centru Osijek, u Zavodu za dermatologiju i venerologiju, a probir i uključivanje ispitanika trajalo je od studenog 2015. do studenog 2017. godine.

Prije bilo kojeg postupka vezanog uz istraživanje ispitanicima su date detaljne informacije o planiranom istraživanju, te su upoznati sa sadržajem Informiranog pristanka.

U razdoblju probira uključeni su svi ispitanici koji su oboljeli od psorijaze. Potom su provjereni svi uključni i isključni kriteriji, a u samo istraživanje uključeno je 128 ispitanika, po dvije skupine od 64 ispitanika. Jedna skupina imala je 64 ispitanika sa psorijazom i metaboličkim sindromom, a druga kontrolna 64 ispitanika sa psorijazom bez metaboličkog sindroma. Navedenim odabirom ispitanika te veličinom samog uzorka osigurala se reprezentativnost uzorka i objektivni rezultati istraživanja za ispitivanu populaciju.

### **4.2. Ispitanici**

Ispitanici su usporedno odgovarali po dobi i spolu, što je idealno za *case-control* studije. Dob ispitanika obje skupine bila je od 18-90 godina, a u uzorku su zastupljeni ispitanici obaju spolova.

Svi ispitanici bili su zamoljeni za ispunjavanje anonimnog anketnog upitnika, uz prethodni Informirani pristanak svakog ispitanika. Svi podatci dobiveni anonimnim anketnim upitnicima upotrijebljeni su isključivo za navedeno istraživanje i niti za jednu drugu svrhu. Anonimnost je osigurana šifriranjem, pri čemu je svakom ispitaniku dodijeljena jedinstvena šifra.

### **Kriteriji za uključivanje ispitanika obje skupine u istraživanje:**

1. Ispitanici oba spola dobi od 18 – 90 godina.
2. Patohistološka potvrda dijagnoze vulgarne psorijaze.

### **Kriteriji za isključivanje ispitanika obje skupine u istraživanje:**

1. Drugi oblici psorijaze (pustulozna, kapljičasta, eritrodermijska, inverzna).
2. Druge kronične, upalne bolesti (podatak dobiven anamnestički putem anketnog upitnika).
3. Lijekovi koji mogu izazvati pojavu psorijaze (litij, beta blokatori, sistemski antimalarici, sistemski kortikosteroidi) - (podatak dobiven anamnestički putem anketnog upitnika).
4. Sustavna terapija vulgarne psorijaze (retinoidi, metotreksat, ciklosporin, biološka th) - (podatak dobiven anamnestički putem anketnog upitnika).
5. Ispitanici koji su primali antihipertenzive (uključujući ACE inhibitore), statine ili peroralne/injektibilne antidijabetike (podatak dobiven anamnestički putem anketnog upitnika).
6. Ispitanici s aktivnom bolešću jetre.

Svi ispitanici imali su isključivo kroničnu plak psorijazu. U istraživanje su uključeni isključivo oni ispitanici koji su liječeni samo lokalnom terapijom ili ispitanici bez ikakve terapije za psorijazu.

## **4.3. Metode**

### **4.3.1. Protokol istraživanja**

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek (Ur.broj R2:22512-572015) i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku (Ur. Broj 2158-61-07-16-04). Identitet ispitanika bio je zaštićen. Svi

provedeni postupci bili su u skladu s pravilima struke, pri čemu su se poštivali hrvatski zakoni i međunarodne konvencije o istraživanjima ovakvog tipa.

Pri *prvom posjetu* ispitanici su upoznati sa sadržajem Informiranog pristanka i nakon pismenog pristanka za sudjelovanje u istraživanju prikupljeni su svi važni anamnestički podatci. Nakon prikupljanja svih relevantnih podataka, a najviše o psorijazi (kad je počela, je li patohistološki dokazana, ima li ispitanik kakvu antipsorijatičnu terapiju) i komorbiditetima (primjerice, boluju li od hipertenzije i uzimaju li lijekove), pristupilo se kliničkom pregledu ispitanika. Prvi klinički pregled učinjen je prvenstveno zbog uvida u dermatološki status i kliničke potvrde ili isključenja dijagnoze vulgarne psorijaze, kako bi se dalje nastavilo s istraživanjem ili ne. Ako do uključivanja u istraživanje nije učinjena patohistološka obrada, ista je učinjena kao standardna procedura u sklopu obrade psorijaze neovisno o našem istraživanju. Potom se pristupilo ispunjavanju anketnog upitnika. Nakon što je ispitanik ispunio upitnik, pristupilo se fizikalnom pregledu ispitanika, uz standardizirano mjerenje tjelesne težine, visine, opsega struka i krvog tlaka. Ako se radilo o polikliničkim (ambulantnim) ispitanicima dobili su upute za učiniti biokemijsku analizu krvi u Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek, a ako se radilo o ispitanicima iz Dnevne bolnice ili hospitaliziranim bolesnicima istima je natašte učinjeno uzorkovanje krvi za biokemijske i hormonalne analize (šećera u krvi (GUK), kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida, inzulina, HbA1c, C- peptida, urata), te je uzorak također poslan u Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek. Nadalje, učinjene su procjene težine kliničke slike psorijaze i ocjena kvalitete života s obzirom na psorijazu. Procjene su učinjene putem indeksa proširenosti i težine bolesti (engl. *Psoriasis Area Severity Index – PASI*) i indeksa kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index – DLQI*).

Pri *drugom posjetu* učinjeno je upisivanje dobivenih vrijednosti biokemijskih parametara u za to predviđen dokument (Prilog 1.) Pri drugom posjetu analizirani su dobiveni biokemijski nalazi, te su rezultati korišteni za postavljanje ili isključenje dijagnoze metaboličkog sindroma. Za isto su bili potrebni i antropometrijski podatci dobiveni pri prvom posjetu. Nakon što je učinjeno utvrđivanje metaboličkog sindroma (prema revidiranoj definiciji NCEP ATP III) ispitanici su randomizirani u skupine sa i bez metaboličkog sindroma, a potom usklađivani po dobi i spolu. Pri drugom posjetu učinjena je i kontrola patohistološke obrade (ako je rađena), te su oni ispitanici kod kojih nije potvrđena psorijaza isključeni iz istraživanja.

### 4.3.2. Anketni upitnik

U svrhu razjašnjavanja svih okolnosti vezanih za psorijazu i detektiranja komorbiditeta svi su sudionici istraživanja ispunjavali anonimni anketni upitnik (Prilog 2.). Upitnik se sastojao od ukupno 17 pitanja, od čega su 12 bila zatvorenog tipa (s ponuđenim odgovorima na zaokruživanje) te 5 otvorenog tipa (pitanja o godini rođenja, visini i težini, terapiji psorijaze, godini početka psorijaze i lijekovima). Od demografskih podataka o ispitanicima utvrđeno je mjesto njihova stanovanja, dob, spol, stupanj obrazovanja. Od podataka o psorijazi istraženi su podatci o početku bolesti, psorijatičnom artritisu, o psorijazi u obitelji. Nadalje su istražene druge kronične bolesti (komorbiditeti), s pitanjem o kojoj je bolesti riječ i uzimaju li ispitanici kakve lijekove svakodnevno zbog navedene bolesti. Važno pitanje vezano za druge bolesti (komorbiditete) bilo je pitanje je li je bolest nastupila prije ili poslije psorijaze.

Pitanja vezana za druge kronične, inflamatorne i autoimune bolesti kao i pitanja za lijekove koje ispitanici koriste služila su u svrhu potencijalog isključenja ispitanika iz istraživanja (npr. ako su ispitanici naveli kako uzimaju lijekove iz skupine ACE inhibitora bili su isključeni iz istraživanja).

Nadalje je ocjenjena svakodnevna izloženost stresu putem skale Likertova tipa od pet stupnjeva. Ispitanicima su postavljena pitanja i o navikama koje uključuju pušenje cigareta i konzumiranje alkoholnih pića.

### 4.3.3. Antropometrijska mjerenja

Unatoč podacima o visini i težini iz anonimnog anketnog upitnika, kod svih ispitanika određena je tjelesna visina i težina koja je upisivana u predložak (Prilog 1).

**Tjelesna težina (TM)** mjerena je na standardiziranoj vagi do najbližih 0,1 kg, ispitanik je bio u donjem rublju, bez cipela, natašte kroz razdoblje od minimalno 10 sati.

**Tjelesna visina (TV)** mjerena je standardiziranim visinomjerom, do najbližih 0,5cm, a ispitanici su bili bez obuće.

**Indeks tjelesne mase (ITM)** izračunat je kao omjer tjelesne težine izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima ( $ITM = TM/TV^2$  (kg/m<sup>2</sup>). Vrijednosti ITM između 25 kg/m<sup>2</sup> i 30 kg/m<sup>2</sup> smatrane su kao prekomjerna težina, a ITM veći od 30 kg/m<sup>2</sup> za pretilost.

**Krvni tlak** mjereno je standardiziranim tlakomjerom, te je uzeta u obzir srednja vrijednost sistoličkog i dijastoličkog tlaka nakon dva mjerenja. Tlak je mjereno nakon što je pacijent sjedio bar 10 minuta, koristeći potom nedominantnu ruku.

**Opseg struka** izmjereno je u stojećem stavu ispitanika postavljanjem horizontalne trake oko abdomena u nivou ruba zdjelične kosti. Ispitanik je bio u donjem rublju, a za potrebe mjerenja koristio se plastični centimetar.

#### **4.3.4. Biokemijske analize**

Ispitanici su prije uzorkovanja krvi bili natašte minimalno 10 sati. Uzeta su im dva uzorka venske krvi; jedan bez dodatka antikoagulansa za analizu glukoze, kolesterola, HDL-kolesterola, LDL-kolesterola, triglicerida, urata, inzulina i C-peptida te drugi na K<sub>2</sub>EDTA antikoagulans za određivanje broja leukocita i HbA1c. Uzorci venske krvi bez dodatka antikoagulansa su prije analize centrifugirani na 3500 o/min tijekom 10 minuta.

Broj leukocita određivan je na automatskom hematološkom brojaču Sysmex XN2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan).

Glukoza, kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi i urati određeni su na Beckman Coulter AU680 analizatoru (Beckman Coulter, Brea, California, US), a HbA1c na Dimension ExL analizatoru (Siemens Diagnostics, München, Germany) prema uputama proizvođača metodama navedenim u Tablici 4.1.



**Tablica 4.1. Opis biokemijskih metoda**

PRETRAGA	METODA
<b>Glukoza</b>	Fotometrija UV sa heksokinazom
<b>Kolesterol</b>	Fotometrija s kolesterol-oksidazom (CHOD-PAP)
<b>HDL-kolesterol</b>	Homogena enzimimunoinhibicijska
<b>LDL-kolesterol</b>	Homogena enzimimunoinhibicijska
<b>Trigliceridi</b>	Fotometrija s glicerofosfat-oksidazom (GPO-PAP)
<b>HbA1c</b>	Turbidimetrijska imunoinhibicijska (TINIA)
<b>Urati</b>	Fotometrija UV s urikazom

Inzulin i C-peptid određivani su kemiluminiscentnom imunokemijskom metodom (CLIA) na LIAISON XL analizatoru (DIASorin, S.p.A., Saluggia, Italy) prema uputama proizvođača.

Sve analize odrađene su na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Sve izmjerene vrijednosti upisane su u posebni prijedložak (Prilog 1).

#### **4.3.5. Indeks kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index - DLQI*)**

Za utvrđivanje utjecaja psorijaze na kvalitetu života ispitanika korišten je indeks kvalitete života (DLQI) (Prilog 3). Autori upitnika su Finlay i Khan (42).

DLQI indeks vrednuje utjecaj psorijaze na svakodnevni socijalni, psihički i fizički život. Upitnik se sastoji od 10 pitanja koji služe za procjenu koliko je problem s kožom utjecao na život bolesnika proteklog tjedna. Vrijednosti DLQI indeksa kreću se od 0-30. Što je vrijednost

DLQI veća, to ukazuje na to da je pacijentu jače narušena kvaliteta života zbog psorijaze. Teško narušenom kvalitetom života smatra se DLQI vrijednost veća od 10 (42).

#### **4.3.6. Indeks proširenosti i težine bolesti (engl. *Psoriasis Area Severity Index - PASI*)**

Svim je ispitanicima izračunat PASI indeks, koji se koristi za određivanje proširenosti i težine promjena kože (Prilog 4). Ovaj instrument je standardiziran za objektivnu procjenu intenziteta psorijaze, originalno opisan od Fredriksson-a i Petterssona (147).

PASI omogućava određivanje težine psorijaze korištenjem adekvatnih formula, te se temelji na procjeni četiri kriterija: zahvaćenost površine kože promjena u sklopu psorijaze, intenziteta eritema, infiltriranosti i deskvamacije promjena. Ova četiri kriterija ocjenjuju se prema skali od 1-4, a za četiri lokalizacije, glavu, trup, gornje i donje udove. Klinički su procijenjene sve vrijednosti navedenih kriterija, te su zbrojene i pomnožene s već zadanim koeficijentima za pojedine dijelove tijela i s brojem kojim je određena zahvaćenost površine tijela (za zahvaćenost površine od 0 % do 100 % koriste se brojevi od 1 do 6). Svi se ti podatci zbrajaju i dobije se ukupna PASI vrijednost.

Vrijednosti PASI indeksa kreću se od 0-72. Ako su vrijednosti PASI indeksa do 10, radi se o blagoj psorijazi, PASI indeks od 10-20 karakterizira srednje tešku psorijazu, a PASI indeks 20 i više karakterizira tešku psorijazu (148). Temeljem dobivenih PASI rezultata ispitanike smo mogli podijeliti u 3 grupe: oboljeli od blagog, srednjeg teškog i teškog oblika psorijaze. Ta podjela korištena je za istraživanje povezanosti težine psorijaze i metaboličkog sindroma, te njegovih sastavnica.

PASI se može koristiti i kao alat procjene učinkovitosti liječenja. PASI 50, PASI 75 i PASI 90 označavaju 50 %, 75 % i 90% poboljšanje u odnosu na početnu vrijednost PASI-a. U ovom istraživanju PASI indeks se koristio samo u svrhu procjene težine kliničke slike.

#### 4.3.7. Kriteriji za dijagnozu metaboličkog sindroma

Utvrđivanje metaboličkog sindroma provedeno je prema revidiranoj definiciji NCEP ATP III iz 2005. godine po kojoj je potrebno zadovoljiti barem 3 od 5 kriterija za postavljanje dijagnoze (52):

1. Guk natašte  $\geq 100$  mg/dL ( 5.5 mmol/L) ili uzimanje lijekova za hiperglikemiju
2. Krvni tlak  $\geq 130/85$  mm Hg ili uzimanje lijekova za hipertenziju
3. Trigliceridi  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) ili uzimanje lijekova za trigliceridemiju
4. HDL kolesterol  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) za muškarace ili  $< 50$  mg/dL (1.3 mmol/L) za žene ili uzimanje lijekova za smanjeni HDL
5. Opseg struka  $\geq 102$  cm za muškarace ili  $\geq 88$  cm za žene

Za utvrđivanje MetS-a korišteni su podatci iz Priloga 1., a potom je nakon potvrde ili isključenja MetS-a zabilježen taj podatak u isti Prilog.

#### 4.3.8. Indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i indeks beta stanične funkcije (HOMA-B)

Za uvid u metabolizam glukoze odabrani su, osim šećera u krvi natašte, glikolizirani hemoglobin (HbA1c), inzulin, C-peptid, indeks inzulinske rezistencije HOMA-IR, te indeks beta stanične funkcije HOMA-B.

HOMA model od engl. *homeostatic model assesment*, metoda je koja se koristi da bi se kvantificirala IR odnosno beta stanična funkcija na osnovu vrijednosti glukoze u plazmi te inzulina natašte. Po prvi je puta opisana od strane Matthews a i suradnika pod nazivom HOMA 1985. g (149). HOMA-IR i HOMA-B indeksi su izračunati prema sljedećim formulama:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glukoza (mmol/L)} \times \text{inzulin (mIU/L)} / 22,5$$

$$\text{HOMA-B} = 20 \times \text{inzulin (mIU/L)} / (\text{glukoza-3,5}) \%$$

Za izračun HOMA-IR i HOMA B korišteni su podatci iz Priloga 1. (GUK, inzulin), a potom su u isti prilog upisani dobivene vrijednosti HOMA IR- i HOMA B. Pri tom je korištena podjela vrijednosti za IR: manje od 5 (normalna), od 3-5 (umjerena), a više od 5 (teška).

#### **4.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina (ispitanici s metaboličkim i bez metaboličkog sindroma) testirane su Mann-Whitneyevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli u slučaju tri i više nezavisnih skupina su testirane Kruskal-Wallisovim testom. Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Regresijskom analizom utvrdio se utjecaj indeksa inzulinske rezistencije na težinu kliničke slike psorijaze prema PASI indeksu. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha=0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018)

## 5. REZULTATI

### 5.1. Osnovna obilježja ispitanika

Pojavnost MetS, kod oboljelih od PV liječenih na Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek, je 160 (33 %) od ukupno 485 oboljelih od PV. Istraživanje je provedeno na 128 ispitanika od kojih 64 (50 %) nema, a 64 (50 %) ispitanika ima MetS. U istraživanje je uključeno 70 (54,7 %) muškaraca i 58 (45,3 %) žena. Prema mjestu stanovanja u gradu je živjelo 64 (51,2 %) ispitanika. Prema razini obrazovanja, 75 (58,6 %) ispitanika je srednje stručne spreme, njih 10 (7,8 %) s višom, a 14 (10,9 %) ispitanika s visokom stručnom spremom, podjednako u obje skupine (Tablica 5.1).

**Tablica 5.1. Osnovna obilježja ispitanika**

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>Spol</b>				
Muškarci	35 (54,7)	35 (54,7)	70 (54,7)	> 0,99
Žene	29 (45,3)	29 (45,3)	58 (45,3)	
<b>Mjesto stanovanja</b>				
Grad	33 (54,1)	31 (48,4)	64 (51,2)	0,59
Selo	28 (45,9)	33 (51,6)	61 (48,8)	
<b>Razina obrazovanja</b>				
Nepotpuna osnovna škola	2 (3,1)	6 (9,4)	8 (6,3)	0,39 <sup>†</sup>
Osnovna škola	9 (14,1)	12 (18,8)	21 (16,4)	
Srednja škola	39 (60,9)	36 (56,3)	75 (58,6)	
Viša škola	7 (10,9)	3 (4,7)	10 (7,8)	
Fakultet	7 (10,9)	7 (10,9)	14 (10,9)	
<b>Ukupno</b>	64 (100)	64 (100)	128 (100)	

\*Fisherov egzakti test; <sup>†</sup> $\chi^2$  test

Srednja dob ispitanika bila je 55 godina s pripadnim interkvartilnim rasponom od 42 do 65 godina, a srednja dob kod početka bolesti je bila 33 godine (interkvartilnog raspona od 20 do 50 godina) bez značajnih razlika prema skupinama (Tablica 5.2).

**Tablica 5.2. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika i dobi kod prve pojave bolesti**

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>Dob ispitanika</b>	55 (43 - 65)	55 (42 - 65)	55 (42 - 65)	0,92
<b>Dob ispitanika kad je bolest počela</b>	38 (24 - 53)	30 (20 - 50)	33 (20 - 50)	0,39

\*Mann Whitney U test

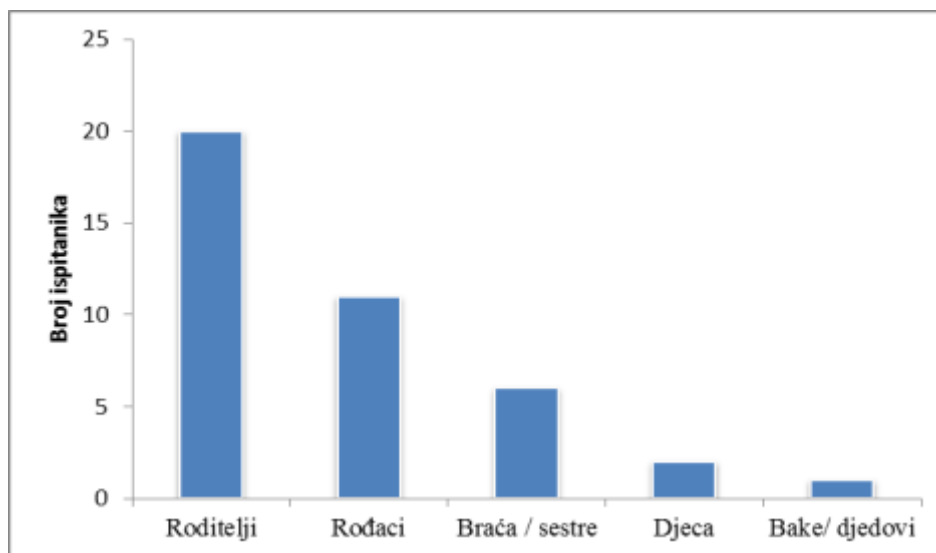
Od psorijatičnog artritisa bolovalo je 52 (42,3 %) ispitanika, a od neke druge kožne bolesti 7 (11,7 %) ispitanika bez metaboličkog sindroma, dok niti jedan bolesnik s metaboličkim sindromom, osim psorijaze nije imao nikakve druge kožne bolesti (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ). Dva ispitanika imala su aktiničke keratoze, tri seboroične keratoze, dok su dva ispitanika bolovala od seborejičkog dermatitisa (Tablica 5.3).

**Tablica 5.3. Ispitanici prema tome boluje li im netko u obitelji od psorijaze, boluju li oni od psorijatičnog artritisa ili od neke druge kožne bolesti**

	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>Netko u obitelji boluje od psorijaze</b>				
Da	21 (34,4)	18 (28,6)	39 (31,5)	0,56
Ne	40 (65,6)	45 (71,4)	85 (68,5)	
Ukupno	61 (100)	63 (100)	124 (100)	
<b>Boluju li od psorijatičnog artritisa</b>				
Da	21 (35)	31 (49,2)	52 (42,3)	0,14
Ne	39 (65)	32 (50,8)	71 (57,7)	
Ukupno	60 (100)	63 (100)	123 (100)	
<b>Boluju li od neke druge kožne bolesti</b>				
Da	7 (11,7)	0	7 (5,8)	<b>0,01</b>
Ne	53 (88,3)	60 (100)	113 (94,2)	
Ukupno	60 (100)	60 (100)	120 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

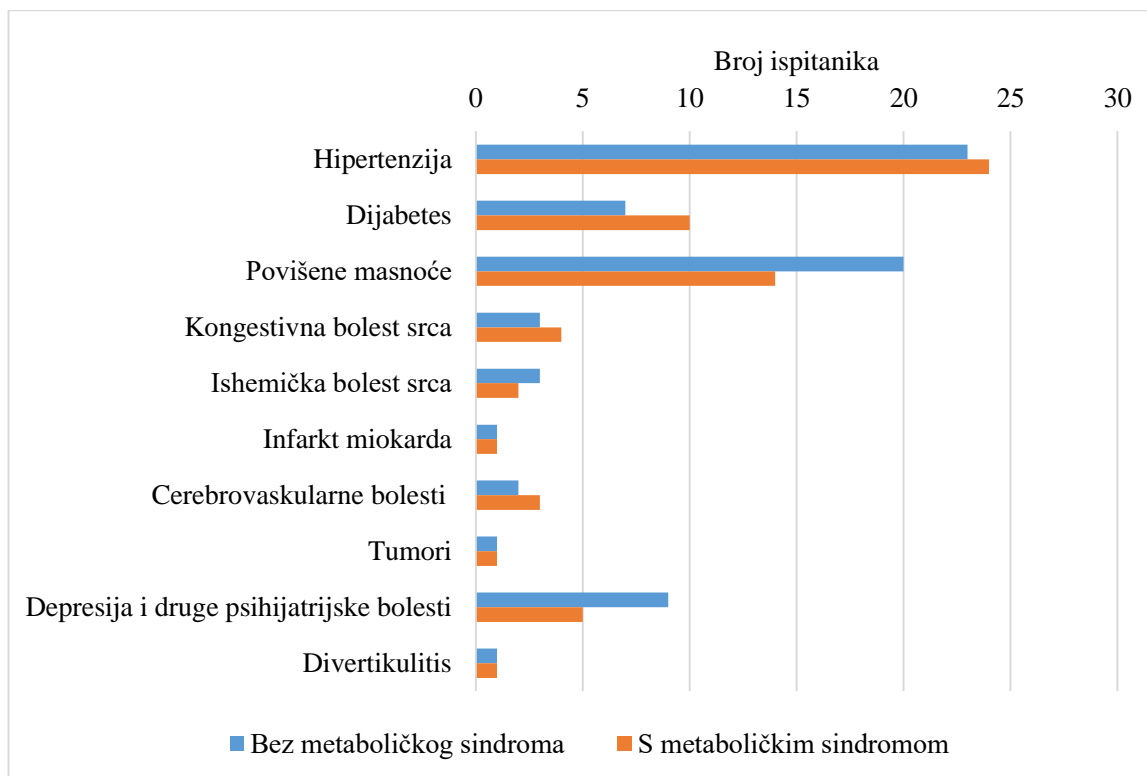
Trideset i devet (31,5 %) ispitanika je navelo da im još netko u obitelji boluje od vulgarne psorijaze. Najviše ispitanika je navelo da im od PV boluju roditelji, njih 19 (14,8 %), rođaci kod 11 (8,6 %) ispitanika, braća i sestre kod 6 (4,7 %), kod 2 (1,6 %) ispitanika djeca, a jedan ispitanik je naveo da mu od PV boluje baka (Slika 5.1).



**Slika 5.1. Raspodjela ispitanika prema tome tko u obitelji boluje od psorijaze**

Hipertenzija je najzastupljenija popratna bolest, kod 47 (36,7 %) ispitanika, od kojih 24 (38 %) ima MetS, zatim povišene masnoće kod ukupno 34 (26,6 %) ispitanika, od kojih 20 (31 %) ima MetS, DM tipa 2 kod ukupno 17 (13,3 %) ispitanika, od kojih 10 (16 %) ima MetS a depresija i druge psihijatrijske bolesti su zastupljene kod ukupno 14 (10,9 %) ispitanika, od kojih je 9 (14 %) bez MetS. Neke druge bolesti od navedenih, ima 12 (9,4 %) ispitanika, od kojih po jedan ispitanik ima slabokrvnost, tuberkulozu, kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) i bolesti kralježnice, gastritis ima 2 (1,6 %) ispitanika (Slika 5.2).

Drugu kroničnu bolest prije pojave PV imalo je 14 (17,1 %) ispitanika, dok je nakon pojave vulgarne psorijaze drugu kroničnu bolest imalo 68 (82,9 %) ispitanika, bez značajne razlike prema tome jesu imali MetS ili ne (Tablica 5.4).



**Slika 5.2. Raspodjela ispitanika u odnosu na komorbiditete**

**Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema pojavnosti drugih kroničnih bolesti s obzirom na pojavu psorijaze**

	Broj (%) ispitanika			<i>P</i> *
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
Prije pojave vulgarne psorijaze	8 (19,5)	6 (14,6)	14 (17,1)	0,77
Poslije pojave vulgarne psorijaze	33 (80,5)	35 (85,4)	68 (82,9)	
<b>Ukupno</b>	41 (100)	41 (100)	82 (100)	

\*Fisherov egzaktni test



Nije pušilo 73 (58,4 %) ispitanika. Do 20 cigareta na dan pušilo je 43 (34,4 %) ispitanika, više od 20 cigareta njih 9 (7,2 %) ispitanika. Alkohol je pilo jednom mjesečno ili rjeđe 27 (22,5 %) ispitanika, 2 - 4 puta mjesečno njih 20 (16,7 %), 2 - 3 puta tjedno njih 9 (7,5 %), a 4 ili više puta tjedno 4 (3,3 %) ispitanika, dok je 60 (50 %) ispitanika navelo da ne pije. Središnja vrijednost (medijan) ocjene izloženosti stresu je 3 (interkvartilnog raspona od 3 do 4) podjednako u obje skupine (Tablica 5.5).

**Tablica 5.5. Ispitanici prema rizicima (pušenje, alkohol, stres)**

	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>Pušenje</b>				
Ne pušim	36 (59)	37 (57,8)	73 (58,4)	
Do 20 cigareta/ dan	21 (34,4)	22 (34,4)	43 (34,4)	0,96
Više od 20 cigareta/ dan	4 (6,6)	5 (7,8)	9 (7,2)	
Ukupno	61 (100)	64 (100)	125 (100)	
<b>Alkohol</b>				
Ne pijem	30 (50,8)	30 (49,2)	60 (50)	
1 x mjesečno ili rjeđe	12 (20,3)	15 (24,6)	27 (22,5)	
2 - 4 puta mjesečno	11 (18,6)	9 (14,8)	20 (16,7)	0,24
2 - 3 puta tjedno	6 (10,2)	3 (4,9)	9 (7,5)	
4 ili više puta tjedno	0 (0)	4 (6,6)	4 (3,3)	
Ukupno	59 (100)	61 (100)	120 (100)	
<b>Izloženost stresu</b> [Medijan (interkvartilni raspon)]	3 (3 - 4)	3 (2 - 4)	3 (3 - 4)	0,26†

\*Fisherov egzaktni test; †Mann Whitney U test

## 5.2. Težina kliničke slike, laboratorijski parametri i kvaliteta života oboljelih od psorijaze prema skupinama

Ispitanici bez MetS imali su značajno više vrijednosti HDL [mmol/L] (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), dok su ispitanici s MetS značajno više tjelesne težine (Mann Whitney U test,

P = 0,02), indeksa tjelesne mase, opsega struka, vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka (Mann Whitney U test, P < 0,001).

Vrijednosti GUK-a natašte (Mann Whitney U test, P = 0,004), i HbA1c (Mann Whitney U test, P = 0,02) su bile značajno više kod ispitanika s MetS. U lipidnom statusu, značajno su više vrijednosti triglicerida (Mann Whitney U test, P = 0,01), LDL (Mann Whitney U test, P < 0,001) u skupini ispitanika s MetS, koji imaju i značajno više vrijednosti urata (Mann Whitney U test, P = 0,02) i indeks inzulinske rezistencije (HOMA IR) (Mann Whitney U test, P = 0,008) u odnosu na ispitanike bez MetS (Tablica 5.6).

**Tablica 5.6. Srednje vrijednosti parametara prema skupinama**

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>Tjelesna masa [kg]</b>	76,5 (70 - 89,5)	85 (73 - 93)	80 (70,5 - 92)	<b>0,02</b>
<b>Tjelesna visina [cm]</b>	170 (165 - 176,8)	171 (161 - 178)	170 (163 - 177)	0,69
<b>Indeks tjelesne mase [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,1 (23,4 - 29,7)	30,1 (26,8 - 32,9)	27,9 (24,8 - 31,6)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Opseg struka [cm]</b>	95 (90 - 100)	103 (99 - 109)	100 (91 - 106)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Sistolički tlak [mmHg]</b>	120 (120 - 130)	140 (120 - 140)	129 (120 - 140)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Dijastolički tlak [mmHg]</b>	80 (75 - 80)	85 (80 - 90)	80 (80 - 90)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>GUK [mmol/ L]</b>	5,5 (5 - 6)	6,5 (5 - 7)	5,7 (5 - 6,6)	<b>0,004</b>
<b>HbA1c [%]</b>	5,3 (4,9 - 5,8)	5,6 (5,2 - 6)	5,5 (5,1 - 5,9)	<b>0,02</b>
<b>Inzulin [pmol/ L]</b>	9,2 (5 - 16,6)	12,6 (8,6 - 16,9)	11,2 (5,7 - 16,7)	0,06
<b>C - Peptid [mmol/ L]</b>	1,1 (0,8 - 1,3)	1,1 (0,8 - 1,3)	1,1 (0,8 - 1,3)	0,94
<b>Kolesterol [mmol/ L]</b>	5,5 (4,7 - 6)	5,8 (5,2 - 6,6)	5,5 (4,8 - 6,3)	0,09
<b>Trigliceridi [mmol/ L]</b>	1,3 (1,1 - 1,8)	1,8 (1,3 - 2,4)	1,6 (1,2 - 2,2)	<b>0,01</b>
<b>HDL [mmol/ L]</b>	1,3 (1,2 - 1,5)	1,1 (1,1 - 1,2)	1,2 (1,1 - 1,4)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>LDL [mmol/ L]</b>	3,2 (2,9 - 3,5)	3,6 (3,4 - 4,1)	3,4 (3 - 3,8)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Urati [μmol/ L]</b>	292 (270 - 320)	310,5 (278 - 368,3)	295 (273,5 - 346)	<b>0,02</b>

Nastavak tablice 5.6 sa stranice 36.

<b>HOMA-IR</b>	2,23 (1,29 - 3,76)	3,40 (2,05 - 5,16)	2,76 (1,57 - 4,56)	<b>0,008</b>
<b>HOMA-B</b>	93,46 (45,15 - 160,27)	95,16 (58,83 - 214,68)	93,47 (51,66 - 198,98)	0,59

\*Mann Whitney U test

Ispitanici s MetS imali su značajno više vrijednosti PASI indeksa, medijana 21,4 (interkvartilnog raspona od 15 do 28,5) (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na ispitanike bez MetS. Isto tako, značajno teže narušenu kvalitetu života zbog psorijaze imali su ispitanici iz skupine s MetS (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 5.7).

**Tablica 5.7. Srednje vrijednosti PASI i DLQI indeksa prema skupinama**

	Medijan (interkvartilni raspon)			$P^*$
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>PASI indeks</b>	7,8 (5 - 18)	21,4 (15 - 28,5)	17 (7 - 25,2)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>DLQI indeks</b>	6 (2 - 13)	11 (5 - 17)	8 (3,75 - 15)	<b>0,01</b>

\*Mann Whitney U test

S obzirom na vrijednosti PASI indeksa, ispitanike smo podijelili u tri skupine prema težini bolesti: blagi, srednje teški i teški oblik psorijaze. Blagi oblik je imalo 43 (33,9 %) ispitanika. Od ukupno 46 (35,9 %) ispitanika sa srednje teškim oblikom psorijaze značajno ih je više bilo iz skupine s MetS, kao i kod teškog oblika psorijaze ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5.8).

**Tablica 5.8. Raspodjela ispitanika prema težini bolesti i metaboličkom sindromu**

Težina bolesti	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>Blagi oblik</b>	40 (62,5)	3 (4,7)	43 (33,9)	
<b>Srednje teški oblik</b>	11 (17,2)	35 (54,7)	46 (35,9)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Teški oblik</b>	13 (20,3)	26 (40,6)	39 (30,5)	
<b>Ukupno</b>	64 (100)	64 (100)	128 (100)	

\* $\chi^2$  test

Nije bilo statistički značajnih razlika u pojedinim vrijednostima unutar skupina prema MetS. Uspoređujući pojedine parametre prema težini bolesti i MetS, nije bilo statistički značajnih razlika u vrijednostima kolesterola, triglicerida, HbA1c, inzulina C-peptida, urata, HOMA-IR i HOMA B indeksa. Opseg struka značajno je bio veći kod ispitanika s MetS, u skupini sa srednje teškim (Mann Whitney U test, P = 0,01) i teškim oblikom bolesti (Mann Whitney U test, P = 0,007). Sistolčki tlak (Mann Whitney U test, P = 0,008) i dijastolički tlak (Mann Whitney U test, P = 0,005) je značajno viši kod ispitanika s MetS.

Vrijednosti GUK-a natašte značajno su bile više kod blagog oblika bolesti (Mann Whitney U test, P = 0,02) kod ispitanika s MetS, dok kod srednje teškog ili teškog oblika nije bilo značajnih razlika. Vrijednosti HDL značajno su bile niže (Mann Whitney U test, P = 0,02) kod srednje teškog, a značajno više kod teškog (Mann Whitney U test, P < 0,001) oblika bolesti, dok su vrijednosti LDL značajno više bile (Mann Whitney U test, P = 0,02) samo kod teškog oblika bolesti ispitanika s MetS.

U skupini ispitanika bez MetS, a s teškim oblikom bolesti, značajno su bile više vrijednosti inzulina (Kruskal Wallis test, P = 0,003), c-Peptida (Kruskal Wallis test, P = 0,03), indeksa HOMA-IR (Kruskal Wallis test, P = 0,004) i indeksa HOMA-B (Kruskal Wallis test, P = 0,007) u odnosu na bolesnike s blagim i srednje teškim oblikom bolesti (Tablica 5.9a-c).

**Tablica 5.9a. Srednje vrijednosti parametara prema težini bolesti u odnosu na prisutnost metaboličkog sindroma (1/3)**

Težina bolesti	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Bez metaboličkog sindroma	P†	S metaboličkim sindromom	P†	
<b>Indeks tjelesne mase [kg/m<sup>2</sup>]</b>					
Blagi oblik	26,8 (23,3 – 30,5)		25,7 (23,3 – 31,2)		0,92
Srednje teški oblik	24,6 (23,6 – 25,7)	0,55	29,9 (26,8 – 32,9)	0,12	<b>0,002</b>
Teški oblik	27,3 (23,3 – 30,1)		31,5 (27,7 – 33,9)		<b>0,03</b>
<b>Opseg struka [cm]</b>					
Blagi oblik	95 (90 - 102,7)		90 (88 - 105)		0,59
Srednje teški oblik	97 (94 - 100)	0,43	103 (100 - 109)	0,41	<b>0,01</b>
Teški oblik	90,5 (81,3 - 99,5)		102,5 (101 - 110)		<b>0,007</b>

\*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

**Tablica 5.9b. Srednje vrijednosti parametara prema težini bolesti u odnosu na prisutnost metaboličkog sindroma (2/3)**

Težina bolesti	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Bez metaboličkog sindroma	P†	S metaboličkim sindromom	P†	
<b>Sistolički tlak [mmHg]</b>					
Blagi oblik	120 (120 - 130)		120 (120 - 128)		0,88
Srednje teški oblik	120 (117 - 130)	0,96	140 (120 - 140)	0,26	<b>0,008</b>
Teški oblik	120 (120 - 136)		137 (120 - 143)		0,09
<b>Dijastolički tlak [mmHg]</b>					
Blagi oblik	80 (75 - 80)		80 (80 - 90)		0,30
Srednje teški oblik	80 (78 - 80)	0,66	85 (80 - 90)	0,79	<b>0,005</b>
Teški oblik	80 (73 - 90)		90 (80 - 90)		0,22
<b>GUK [mmol/ L]</b>					
Blagi oblik	5,7 (5,0 - 6,0)		6,5 (6,1 - 7)		<b>0,02</b>
Srednje teški oblik	5,3 (5,1 - 5,9)	0,47	6,5 (5 - 7)	0,91	0,20
Teški oblik	5,5 (4,9 - 6,2)		6,3 (5,0 - 7,0)		0,10
<b>Kolesterol [mmol/ L]</b>					
Blagi oblik	5,2 (4,7 - 6,0)		6,0 (4,6 - 6,7)		0,48
Srednje teški oblik	5,5 (4,5 - 6,0)	0,91	5,5 (4,2 - 6,5)	0,04	0,95
Teški oblik	5,5 (4,9 - 6,2)		6,1 (5,5 - 7,0)		0,05

Nastavak tablice 5.9b sa stranice 39.

<b>Trigliceridi [mmol/ L]</b>					
Blagi oblik	1,4 (1,2 - 1,7)		1,9 (1,2 - 2,2)		0,36
Srednje teški oblik	1,2 (1,0 - 1,9)	0,78	1,8 (1,1 - 2,4)	0,78	0,24
Teški oblik	1,3 (1,1 - 2,2)		1,8 (1,4 - 2,9)		0,18
<b>HDL [mmol/ L]</b>					
Blagi oblik	1,3 (1,2 - 1,4)		1,2 (1,08 - 1,2)		0,05
Srednje teški oblik	1,6 (1,3 - 1,6)	0,09	1,1 (1,1 - 1,3)	0,39	<b>0,02</b>
Teški oblik	1,3 (1,2 - 1,6)		1,8 (1,1 - 2,4)		<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL [mmol/ L]</b>					
Blagi oblik	3,1 (2,9 - 3,3)		3,6 (3,2 - 4,4)		0,08
Srednje teški oblik	3,5 (2,7 - 4,2)	0,24	3,6 (3,3 - 4,1)	0,54	0,68
Teški oblik	3,2 (3,0 - 3,6)		3,7 (3,5 - 4,1)		<b>0,02</b>
<b>HbA1c</b>					
Blagi oblik	5,1 (4,8 - 5,7)		5,1 (5 - 5,2)		0,78
Srednje teški oblik	5,4 (4,9 - 5,8)	0,29	5,6 (5,3 - 6,3)	0,18	0,15
Teški oblik	5,6 (5,2 - 5,9)		5,7 (5,4 - 5,8)		0,85

\*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

**Tablica 5.9c. Srednje vrijednosti parametara prema težini bolesti u odnosu na prisutnost metaboličkog sindroma (3/3)**

Težina bolesti	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Bez metaboličkog sindroma	P†	S metaboličkim sindromom	P†	
<b>Inzulin</b>					
Blagi oblik	7,2 (4,7 - 11,7)		6,7 (4,5 - 14)		0,87
Srednje teški oblik	11,7 (5,0 - 19,6)	<b>0,003</b>	13,6 (9,2 - 20,1)	0,33	0,66
Teški oblik	18,8 (10,6 - 21,0)		11,2 (7,1 - 16,03)		0,05
<b>C peptid</b>					
Blagi oblik	0,93 (0,80 - 1,2)		0,5 (0,47 - 1,1)		0,21
Srednje teški oblik	1,3 (0,59 - 1,5)	<b>0,03</b>	1,05 (0,8 - 1,3)	0,21	0,46
Teški oblik	1,4 (1,01 - 1,51)		1,15 (0,85 - 1,37)		0,19
<b>Urati</b>					
Blagi oblik	290 (267 - 319)		258 (240-360)		0,67
Srednje teški oblik	330 (290 - 442)	0,05	317,5 (280,3 - 389,5)	0,35	0,67
Teški oblik	277 (247 - 318)		310 (279 - 375)		0,09
<b>HOMA-IR</b>					
Blagi oblik	1,87 (1,11 - 3,08)		1,82 (1,3 - 4,4)		0,70
Srednje teški oblik	3,12 (1,16 - 4,64)	<b>0,004</b>	4,03 (2,2 - 5,92)	0,30	0,26

*Nastavak tablice 5.9c sa stranice 40.*

Teški oblik	4,14 (3,04 – 5,55)		2,82 (1,98 – 5,01)		0,21
<b>HOMA-B</b>					
Blagi oblik	70,9 (39,9 – 110,2)		51,5 (30 – 80)		0,34
Srednje teški oblik	113,8 (58,8 – 230,6)	<b>0,007</b>	107,1 (47,2 – 255,8)	0,28	0,71
Teški oblik	155,9 (103,3 – 417,8)		90,4 (67,3 – 204,9)		0,09

\*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallis test

Statistički značajne razlike su u vrijednosti PASI indeksa u odnosu na vrijednosti GUK-a natašte (Kruskal Wallis test,  $P = 0,004$ ), s tim da je bila značajno niža vrijednost PASI indeksa kod ispitanika s referentnim GUK-om u odnosu na ona kojima je GUK viši od referentnog intervala (Post-hoc Conover,  $P < 0,05$ ).

Vrijednosti PASI indeksa značajno su različite u odnosu na vrijednosti inzulina (Kruskal Wallis test,  $P = 0,001$ ), s tim da je značajno niža vrijednost PASI indeksa kod ispitanika s referentnim inzulinom u odnosu na ona kojima je inzulin viši od referentnog intervala (Post-hoc Conover,  $P < 0,05$ ). Značajno niže vrijednosti PASI indeksa imali su ispitanici kojima su vrijednosti urata više od referentnog intervala (Mann Whitney U test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 5.10)

**Tablica 5.10. Vrijednosti GUK-a, HbA1c, inzulina, lipidnog statusa i urata u odnosu na vrijednosti PASI indeksa**

	Medijan (interkvartilni raspon)			<i>P</i> *
	PASI niži od referentnog intervala	PASI u referentnom intervalu	PASI viši od referentnog intervala	
<b>GUK [mmol/ L]</b>	18 (8,5 – 20,5)	12,5 (6,0 – 21,4)	21,2 (13,8 – 31,0)	<b>0,004</b>
		<i>referentni vs. viši od referentnog (P&lt;0,05)†</i>		
<b>HbA1c [%]</b>	-	14,7 (7 – 24,9)	26 (20,5 – 45)	0,13
<b>Inzulin [pmol/ L]</b>	20 (6 – 34,7)	12 (6 – 21,4)	20,4 (16,3 – 29,3)	<b>0,001</b>
		<i>referentni vs. viši od referentnog (P&lt;0,05)†</i>		
<b>C - Peptid [mmol/ L]</b>	22 (5,5 – 26,2)	15 (6,3 – 22,7)	27,6 (19,2 – 45,0)	0,06
<b>Kolesterol [mmol/ L]</b>	-	16 (6 – 29)	17 (9,1 – 23,8)	0,85
<b>Trigliceridi [mmol/ L]</b>	-	16 (7 – 25,2)	17 (9,9 25,3)	0,28

Nastavak tablice 5.10 sa stranice 41.

<b>HDL [mmol/ L]</b>	-	18,1 (9 – 25,4)	14 (7 – 24)	0,19
<b>LDL [mmol/ L]</b>	-	9,9 (6,3 – 31,4)	18 (7,6 – 25)	0,47
<b>Urati [μmol/ L]</b>		13 (6 – 20,4)	21,4 (13,1 – 30,7)	<b>0,001<sup>‡</sup></b>

\*Kruskal Wallis test (<sup>†</sup>Post-hoc Conover, P<0,05);<sup>‡</sup>Mann Whitney U test

Prema DLQI indeksu, 72 (56,3 %) ispitanika imalo je dobru ili slabije narušenu kvalitetu života zbog psorijaze, nešto više ispitanika bez MetS, njih 42 (65,5 %), dok je jače narušena kvaliteta života zbog psorijaze bila u skupini ispitanika s MetS, njih 34 (53,1 %) bez značajne razlike prema skupinama (Tablica 5.11).

**Tablica 5.11. Kvaliteta života zbog psorijaze prema MetS**

Kvaliteta života	Broj (%) ispitanika			P*
	Bez metaboličkog sindroma	S metaboličkim sindromom	Ukupno	
<b>Dobra ili slabije narušena kvaliteta života</b>	42 (65,6)	30 (46,9)	72 (56,3)	0,05
<b>Jače narušena kvaliteta života</b>	22 (34,4)	34 (53,1)	56 (43,8)	
<b>Ukupno</b>	64 (100)	64 (100)	128 (100)	

\* $\chi^2$  test

Ispitanici srednje teškog i teškog oblika bolesti imali su značajno jače narušenu kvalitetu života u odnosu na ispitanike s blagim oblikom bolesti ( $\chi^2$  test, P < 0,001) (Tablica 5.12).

**Tablica 5.12. Kvaliteta života zbog psorijaze prema težini bolesti**

Kvaliteta života	Broj (%) ispitanika prema težini bolesti				P*
	Blagi oblik	Srednje teški oblik	Teški oblik	Ukupno	
<b>Dobra ili slabije narušena kvaliteta života</b>	34 (79,1)	16 (34,8)	22 (56,4)	72 (56,3)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Jače narušena kvaliteta života</b>	9 (20,9)	30 (65,2)	17 (43,6)	56 (43,8)	
<b>Ukupno</b>	43 (100)	46 (100)	39 (100)	128 (100)	



\* $\chi^2$  test

Značajno više vrijednosti PASI indeksa imali su ispitanici koji su imali umjerenu ili tešku IR u odnosu na normalnu (Kruskal Wallis test,  $P=0,002$ ) (Tablica 5.13).

**Tablica 5.13. Vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije (HOMA IR) u odnosu na PASI indeks**

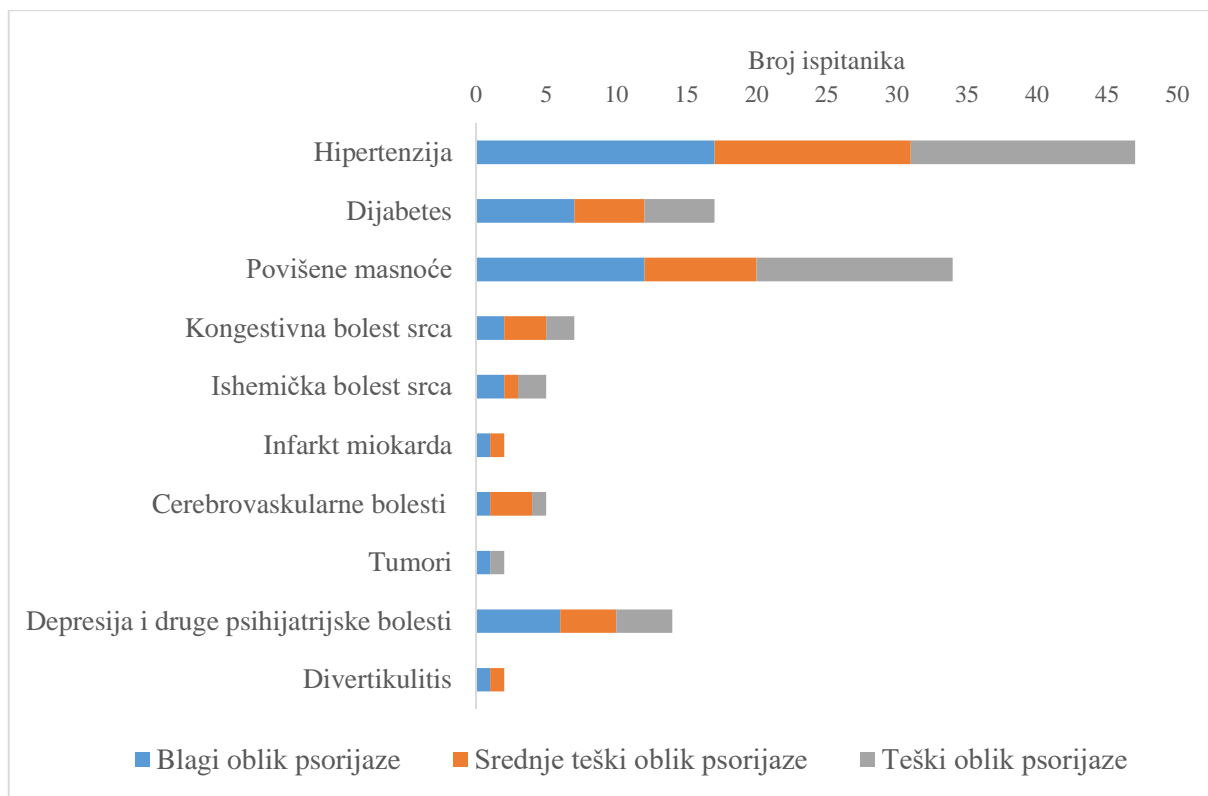
Indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR)	Medijan (interkvartilni raspon) PASI indeks	$P^*$
Normalna [manje od 3]	10,5 (5 – 21,4)	
Umjerena [3 - 5]	18 (9,5 – 25,4)	<b>0,002</b>
Teška [više od 5]	21 (16,7 – 31)	
	normalna vs. umjerena	<b>&lt;0,05<sup>†</sup></b>
	normalna vs. teška	<b>&lt;0,05<sup>†</sup></b>

\*Kruskal Wallis test (<sup>†</sup>Post-hoc Conover,  $P<0,05$ )

Da bismo uočili kako vrijednosti HOMA-IR mogu predvidjeti vrijednost PASI indeksa, koristili smo regresijsku analizu, nakon što je uklonjen utjecaj tjelesne mase. U prvom koraku unijeli smo tjelesnu masu, što je objasnilo 0,2% varijance PASI indeksa. Nakon unošenja HOMA-IR u drugom koraku, modelom kao cjelinom, objašnjeno je 6,2 % ukupne varijance, odnosno HOMA-IR je objasnio dodatnih 6,0 % varijance PASI indeksa ( $F = 4,13$   $P = 0,02$ ), što je statistički značajan doprinos.

### 5.3. Povezanost težine bolesti s pojedinim sastavnicama MetS i komorbiditetima

S obzirom na komorbiditete, nije bilo značajnih razlika prema težini vulgarne psorijaze (Slika 5.3). Ispitanici s blagim oblikom bolesti imaju značajno niže vrijednosti indeksa tjelesne mase, u odnosu na ispitanike sa srednje teškim ili teškim oblikom bolesti (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 5.14).



**Slika 5.3. Raspodjela popratnih bolesti prema težini vulgarne psorijaze**

**Tablica 5.14. Indeks tjelesne mase prema težini bolesti kod svih ispitanika i prema prisutnosti MetS**

Indeks tjelesne mase	Medijan (interkvartilni raspon) prema težini vulgarne psorijaze				<i>P</i> *
	Blagi oblik psorijaze	Srednje teški oblik psorijaze	Teški oblik psorijaze	Ukupno	
<b>Svi ispitanici</b>	26,8 (23,3 – 30,7)	30,1 (26,5 – 33,0)	28,3 (24,9 – 31,9)	28,0 (24,8 – 31,8)	<b>0,04</b>
<b>Bez MetS</b>	26,8 (23,3 - 30,5)	24,6 (23,6 - 25,7)	31,5 (27,7 - 34)	26,1 (23,4 – 29,7)	0,55
<b>S MetS</b>	27,3 (23,3 - 30,1)	25,8 (23,3 - 31,2)	30,0 (26,8 - 32,9)	30,2 (26,8 – 32,9)	0,12

\*Kruskal Wallis test

Kod svih ispitanika značajno više vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije (HOMA IR) (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) i indeksa beta stanične funkcije (HOMA-B) (Kruskal Wallis test,  $P = 0,008$ ) imali su ispitanici sa srednje teškim i teškim oblikom vulgarne psorijaze.

Kod ispitanika bez MetS, također, značajno više vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije (HOMA-IR) (Kruskal Wallis test,  $P = 0,004$ ) i indeksa beta stanične funkcije (HOMA-B) (Kruskal Wallis test,  $P = 0,007$ ) imali su ispitanici sa srednje teškim i teškim oblikom vulgarne psorijaze.

Ispitanici s MetS nisu imali značajne razlike u vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije (HOMA IR) i indeksa beta stanične funkcije (HOMA-B) prema težini bolesti (Tablica 5.15).

**Tablica 5.15. Srednje vrijednosti indeksa inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i indeksa  $\beta$  stanične funkcije (HOMA-B) prema težini bolesti**

	Medijan (interkvartilni raspon) prema težini bolesti			P*
	Blagi oblik	Srednje teški oblik	Teški oblik	
<b>Svi ispitanici</b>				
HOMA-IR	1,8 (1,2 - 3,1)	3,6 (2,1 - 5,3)	3,5 (2,2 - 5,1)	<b>&lt; 0,001</b>
HOMA-B	65,7 (39,3 - 108,2)	110,4 (52,2 - 251,7)	120 (67,9 - 215,4)	<b>0,008</b>
<b>Bez metaboličkog sindroma</b>				
HOMA-IR	1,9 (1,1 - 3,1)	3,1 (1,2 - 4,6)	4,1 (3 - 5,5)	<b>0,004</b>
HOMA-B	70,9 (39,9 - 110,2)	113,8 (58,8 - 230,6)	155,9 (103,3 - 417,8)	<b>0,007</b>
<b>S metaboličkim sindromom</b>				
HOMA-IR	1,8 (1,3 - 4,4)	4 (2,2 - 5,9)	2,8 (2 - 5)	0,30
HOMA-B	51,5 (30 - 80)	107,1 (47,2 - 255,8)	90,4 (67,3 - 204,9)	0,28

\*Kruskal Wallis test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenila se povezanost PASI indeksa s parametrima. U značajnoj je pozitivnoj korelaciji PASI indeks sa sistoličkim tlakom, HbA1c, vrijednosti inzulina i C peptida, LDL, urata te indeksom inzulinske rezistencije HOMA-IR i indeksom beta stanične funkcije (HOMA-B).

Najjača veza je indeksa inzulinske rezistencije HOMA-IR i PASI indeksa (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,320$   $P < 0,001$ ) (Tablica 5.16).

**Tablica 5.16. Povezanost razine bolesti s komponentama MetS**

<b>Spearmanov koeficijent korelacije PASI indeksa</b>		
	$\rho$ (Rho)	<i>P</i> vrijednost
<b>Tjelesna težina</b>	0,082	0,36
<b>Tjelesna visina</b>	0,058	0,51
<b>Opseg struka</b>	0,181	0,05
<b>Sistolički tlak</b>	<b>0,218</b>	<b>0,01</b>
<b>Dijastolički tlak</b>	0,165	0,07
<b>GUK</b>	0,095	0,29
<b>Hba1C</b>	<b>0,192</b>	<b>0,04</b>
<b>Inzulin</b>	<b>0,299</b>	<b>0,001</b>
<b>CPeptid</b>	0,169	0,06
<b>Kolesterol</b>	-0,009	0,92
<b>Trigliceridi</b>	0,038	0,67
<b>HDL</b>	-0,101	0,26
<b>LDL</b>	<b>0,236</b>	<b>0,008</b>
<b>Urati</b>	<b>0,269</b>	<b>0,003</b>
<b>HOMA-IR</b>	<b>0,320</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>HOMA-B</b>	<b>0,208</b>	<b>0,02</b>

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost HOMA-B indeksa s HOMA-IR indeksom. Kod svih ispitanika postoji značajna pozitivna veza između HOMA-B i HOMA-IR indeksa (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,514$   $P < 0,001$ ). Najjača značajna pozitivna veza je između HOMA-B i HOMA-IR indeksa kod ispitanika koji nemaju

MetS i imaju srednje teški oblik psorijaze (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = 0,827$   $P = 0,002$ ).

Kod ispitanika s MetS, a prema težini psorijaze, nema značajne povezanosti indeksa beta stanične funkcije (HOMA-B) i indeksa inzulinske rezistencije (HOMA-IR) (Tablica 5.17).

**Tablica 5.17. Spearmanov koeficijent korelacije indeksa inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i indeksa beta stanične funkcije (HOMA-B) prema težini bolesti kod svih ispitanika i prema prisutnosti MetS, te prema težini psorijaze**

		Indeks $\beta$ stanične funkcije (HOMA B)		
		Spearmanov koeficijent korelacije (Rho)	P vrijednost	
<b>Svi ispitanici</b>		HOMA-IR	<b>0,514</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>MetS</b>				
	nema MetS	HOMA-IR	<b>0,676</b>	<b>&lt;0,001</b>
	ima MetS	HOMA-IR	<b>0,363</b>	<b>0,003</b>
<b>Nemaju MetS</b>				
	blagi oblik psorijaze	HOMA-IR	<b>0,519</b>	<b>0,001</b>
	srednje teški oblik psorijaze	HOMA-IR	<b>0,827</b>	<b>0,002</b>
	teški oblik psorijaze	HOMA-IR	0,456	0,12
<b>Imaju MetS</b>				
	blagi oblik psorijaze	HOMA-IR	-	(n = 3)
	srednje teški oblik psorijaze	HOMA-IR	0,336	0,05
	teški oblik psorijaze	HOMA-IR	0,258	0,20

## 6. RASPRAVA

Poticaj za ovo istraživanje novije je shvaćanje vulgarne psorijaze kao sustavne bolesti, a ne samo bolesti kože. Dugo se smatralo da je jedina teža komplikacija vulgarne psorijaze psorijatični artritis. Međutim, posljednjih desetak godina ova spoznaja doživljava značajne promjene.

Posljedično novim spoznajama promijenio se i terapijski pristup ovoj dermatози, kao i način pregleda oboljelog od psorijaze. Donedavno je pregled oboljelog uključivao samo klinički pregled, dok je danas nezaobilazno mjerenje težine kliničke slike bolesnika kao i procjena kvalitete života oboljelog, osobito kod srednje teških i teških oblika bolesti. Do prije nekoliko godina bilo je uobičajeno liječiti bolesnike oboljele od srednje teškog i teškog oblika psorijaze samo lokalnom terapijom, a danas takve bolesnike nužno liječimo standardnim sustavnim lijekovima (metotreksat, retinoidi, ciklosporin, fotokemoterapija), a ako bolesnici nemaju odgovarajući klinički odgovor na standardne sustavne lijekove liječimo ih tzv. „ciljanim“ biološkim lijekovima.

Imati konkretne podatke o tome koliko je pacijenata sa psorijazom, osobito psorijazom srednje teškog i teškog oblika razvilo metabolički sindrom ili bar neke od sastavnica metaboličkog sindroma, kao što je inzulinska rezistencija je neprocijenjivo. Kod oboljelih kod kojih je specifično liječenje započeto na vrijeme ne očekuje se razvoj metaboličkog sindroma i njegovih pojedinih sastavnica. Biti će zanimljivo usporediti podatke ove studije za desetak godina sa podacima budućih studija u kojima će se usporediti ispitanici liječeni biološkom terapijom.

### 6.1. Osvrt na odabir bolesnika i pojavnost MetS

Psorijaza je kronična dermatosa, kod koje mogu biti zahvaćeni nokti i zglobovi (151,152). Dokazano je da to bolest narušava kvalitetu života oboljelih, ali i njihovih obitelji. Psihički i fizički teret koji psorijaza nosi sa sobom, utječu na obiteljski život i radnu sposobnost oboljelog od psorijaze. Teret psorijaze čak je veći od onog u bolesnika s teškim srčanim ili malignim bolestima (153). Posljedično tome, psorijaza utječe na sve aspekte života: emocionalni, socijalni, obiteljski i profesionalni (154).

Inflamatorna i imunološka priroda bolesti značajna je za razvoj komorbiditeta, te se psorijaza sve više smatra upalnom multisustavnom bolesti, s predispozicijom za brojne metaboličke i psihosocijalne komorbiditete. Osim navedenih komorbiditeta, mogu se razviti i bolesti oka, te upalne bolesti crijeva (102,116,152,154,155). U bolesnika sa psorijazom rizik od infarkta miokarda je tri puta viši od rizika u zdravoj populaciji, a mortalitet od infarkta miokarda čak 2,6 puta viši (88). Muški bolesnici s teškim oblikom psorijaze umiru 3,5 godina ranije, a žene oboljele od teške psorijaze čak 4,5 godina ranije od bolesnika s blagim oblikom psorijaze, odnosno u odnosu na zdravu populaciju (156). Ovi podatci upućuju na izrazitu potrebu za pretraživanjem oboljelih od psorijaze na komorbiditete i multidisciplinarnim pristupom prema ovim bolesnicima.

Prevalencija MetS-a kod oboljelih od psorijaze kreće se od 10 do 40 % (112,119, 157-160). Postoji prilična heterogenost studija pa je i analiza rezultata otežana. U naše istraživanje uključeno je 128 ispitanika, od kojih 64 (50 %) ima, a 64 (50 %) nema metabolički sindrom. Ispitanici obje skupine odgovarali su si po dobi i spolu, a medijan dobi ispitanika je 55 godina s pripadnim interkvartilnim rasponom od 42 do 65 godina. Medijan dobi kod početka bolesti je 33 godine (interkvartilnog raspona od 20 do 50 godina) bez značajnih razlika prema skupinama. Tijekom odabira ispitanika za ovo istraživanje utvrđena je pojavnost metaboličkog sindroma kod oboljelih od vulgarne psorijaze (liječenih na Zavodu za dermatologiju i venerologiju, KBC Osijek), koja iznosi 33%. Dobiveni rezultat uklapa se u većinu navoda iz literature, pa i u kojima je nađena učestalost metaboličkog sindroma kod oboljelih od psorijaze od 14-50% (74,161,162). U Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Naftalan 2013. godine, utvrđena prevalencija metaboličkog sindroma kod 31.40% ispitanika oboljelih od psorijaze (25,00 % kod žena i 36.96 % kod muškaraca) prema ATP III kriterijima, što je također slično našim rezultatima (164). Pozitivnu obiteljsku anamnezu je u našoj studiji imalo ukupno 39 ispitanika (31,5 %) , u skupini ispitanika s MetS-om 18 (28,6 %), a u skupini bez MetS-a 21 (34,4 %). Podatci su nešto viši u odnosu na rezultate drugih studija, koji su utvrdili postojanje pozitivne obiteljske anamneze kod 18 i 20 % oboljelih od psorijaze (160,164), ali su u skladu s već poznatom činjenicom kako je psorijaza nasljedna bolest (78,165).

Prema razini obrazovanja čak 75 ispitanika (58,6%) je srednje stručne spreme, a 14 (10,9%) s visokom stručnom spremom, podjednako u obje skupine psorijatičara sa i bez MetS. U literaturi nema puno podataka o povezanosti stupnja obrazovanja i psorijaze, ali Milčić i sur. su 2010. našli kako je kod oboljelih od psorijaze s višim stupnjem obrazovanja značajno manji negativan utjecaj na kvalitetu života u odnosu na oboljele s nižim obrazovanjem, pa bi se dalo zaključiti kako osobe s višim stupnjem obrazovanja rjeđe posjećuju dermatologe i imaju

pozitivniji i kvalitetniji pristup svome liječenju, a time manje potrebe za kontrolama i hospitalizacijama (166).

U našem istraživanju jako je mali broj ispitanika koji imaju drugu udruženu bolest kože. Samo 7 ispitanika (5.8 %), i to iz skupine bez metaboličkog sindroma, imalo je neku drugu bolest kože poput seboroične i aktiničke keratoze i seboreičnog dermatitisa.

## **6.2. Popratni komorbiditeti i njihova pojavnost; čimbenici rizika (pušenje, alkohol, stres)**

Psorijatični artritis (PsA) najčešće prati vulgarnu psorijazu u odnosu na ostale komorbiditete. U našoj studiji od psorijatičnog artritisa boluje ukupno 52 (42.3 %) ispitanika, a samo iz skupine s metaboličkim sindromom, njih 31 (49,2 %). Taj postotak od 42.3 % je veći u odnosu na podatke iz drugih studija koje govore u prilog pojave psorijatičnog artritisa u 10-30 % pacijenata sa psorijazom (167). Iako točni epidemiološki podatci nisu poznati, učestalost PsA se kreće od 6 % do 42 % prema pojedinim epidemiološkim studijama, ali općenito danas je prihvaćena incidencija PsA od oko 25 % u oboljelih od psorijaze (168). Današnje najnovije spoznaje o psorijazi i psorijatičnom artritisu govore u prilog psorijatične bolesti koja ima kožne i/ili muskuloskeletne manifestacije. Stoga pa bi se moglo reći da je PsA dio psorijatične bolesti, a ne samo jedan od komorbiditeta.

Mnoge studije potvrdile su veću prevalenciju hipertenzije kod oboljelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu skupinu (112,160,169). U našoj studiji kao najzastupljenija popratna kronična bolest nađena je upravo hipertenzija, kod ukupno 47 (36,7 %) ispitanika. Slične rezultate imala je sudija Ni C. i sur. koja je uključila 12.502 bolesnika sa psorijazom, te je prevalencija hipertenzije bila značajno povišena kod bolesnika sa psorijazom u odnosu na kontrolnu skupinu (38,8 % usporedno s 29,1 %) (170). Studija Sommera pokazuje da je hipertenzija prisutna kod 22 % odraslih bolesnika s vulgarnom psorijazom, što je različit rezultat u odnosu na naše rezultate (102). Točan uzrok pojave hipertenzije kod oboljelih od psorijaze nije u potpunosti patogenetski razjašnjena, a smatra se kako povišene razine renina i angiotenzin-konvertirajućeg enzima u plazmi pacijenata oboljelih od psorijaze imaju značajnu ulogu, kao i serumska razina endotelina-1, potentnog vazokonstriktora, ali i povišena razina oksidativnog stresa (171,172). Nadalje, zajednički inflamatorni mehanizmi, uključujući poremećaje u aterogenezi i endotelijalnu funkciju dovode do razvoja ateroskleroze i KVB (173). Psorijaza i hipertenzija imaju iste čimbenike rizika, kao što su pretilost i pušenje, tjelesna neaktivnost, nepravilna prehrana, a velika studija Armstrong i sur. iz 2013. pokazala je



povezanost psorijaze i hipertenzije neovisno od ovih čimbenika (174). Postoje i neke oprečne studije poput studije Kim GW iz 2012. koja ne nalazi povezanost psorijaze i hipertenzije (175). Ni studije Neimanna-a i Mallbris-a ne nalaze povezanost hipertenzije i psorijaze (116,130). Oprečnost rezultata ovih studija potvrđuje potrebu za daljnim istraživanjima, posebice utjecaja pretilosti, šećerne bolesti i ostalih međusobno povezanih stanja. Dok su neki autori analizirali zastupljenost hipertenzije prema spolu i našli da je incidencija hipertenzije bila povišena kod osoba muškog spola (ujedno oboljelih od psorijaze) (160), u našoj studiji je analizirana zastupljenost hipertenzije prema skupinama ispitanika u odnosu na prisutnost MetS, te nije nađena statistički značajna razlika između ispitanika sa psorijazom, a koji imaju ili nemaju MetS.

Nakon hipertenzije, najzastupljenija popratna bolest koja je nađena kod naših ispitanika bila je hiperlipidemija koja je nađena kod ukupno 34 (26,6 %) ispitanika. O povezanosti lipidnih abnormalnosti i psorijaze bit će govora dalje u raspravi, kada ćemo govoriti detaljnije o pojedinim parametrima (kolesterolu, trigliceridima, HDL I LDL).

Kod naših ispitanika nađena je i šećerna bolest tipa 2 kod ukupno 17 ispitanika (13,3 %), bez statističke značajne razlike ako uspoređujemo naše skupine, sa i bez MetS. Rezultati mnogih studija dokazali su povećanu prevalenciju šećerne bolesti tip 2 kod oboljelih od psorijaze u odnosu na zdrave kontrole (102,169,176). Meta analiza Chen i sur pokazala je da ispitanici sa psorijazom imaju 1.42 puta veći rizik od šećerne bolesti u odnosu na populaciju bez psorijaze, odnosno da imaju umjereno povećani rizik od šećerne bolesti (177). Nasuprot tome, studija Kim GW, koja se odnosi na korejsku populaciju, ne nalazi povećanu prevalenciju šećerne bolesti kod bolesnika sa psorijazom (175). Isto tako, u istraživanju Damevske i suradnika, analizirajući glikemiju natašte nije detektirana statistički značajna razlika između ispitanika sa psorijazom i kontrolnih ispitanika (178). Veza između psorijaze i šećerne bolesti nije u potpunosti razjašnjena, ali u novijim istraživanjima objašnjava se multifaktorijalnom etiologijom. Kao ključna uloga navodi se kronično proinflamatorno stanje kao indikator rizika za razvoj ovih stanja (78,103). Međutim, ako gledamo rezultate našeg istraživanja koji ne govore u prilog statistički značajne razlike u pojavnosti dijabetesa u oboljelih od psorijaze, a neovisno o prisutnosti MetS to nam ukazuje na mogućnost kako psorijaza neovisno o MetS utječe na pojavnost šećerne bolesti. Vjeruje se kako u osnovi MetS leži IR (179), a u osnovi šećerne bolesti je IR. Ključna potpora hipotezi kako bi psorijaza mogla prethoditi dijabetesu su upravo rezultati naše studije koji govore u prilog značajno višim vrijednostima HOMA-IR indeksa kod ispitanika sa psorijazom, a bez MetS. To govori u prilog da sam MetS kao takav nije osnovni preduvjet za razvoj IR a potom i dijabetesa kod oboljelih od psorijaze. Time se

nameće potreba, ali i obveza kliničara za praćenje takovih bolesnika, kao potencijalno rizičnih za razvoj dijabetesa.

Kod naših ispitanika nađen je malen broj pridruženih cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih bolesti. Mebazaa i sur. u svojem istraživanju nisu našli razliku u prevalenciji ishemijske bolesti srca oboljelih od psorijaze u odnosu na kontrolne ispitanike (160). Za razliku od ishemijske bolesti srca, zabilježili su cerebrovaskularne bolesti kod oboljelih od psorijaze (160).

Oboljeli od psorijaze češće razvijaju psihosocijalne komorbiditete poput depresije, anksioznosti i aleksitimije (180). Uspoređujući s drugim dermatozama, bolesnici sa psorijazom imaju veću sklonost razvoju psihijatrijskih morbiditeta, depresiji, anksioznosti, zamoru, poremećaju sna i seksualnoj disfunkciji (181,182). Zabrinjavaju podaci kako čak 10 % bolesnika zbog psorijaze želi umrijeti, a njih 6 % pomišlja na samoubojstvo (183,184). U našoj studiji se ukupno 14 (10,9 %) ispitanika izjasnio se da ima depresiju i druge psihijatrijske bolesti, bez statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika. Pretraživanjem literature nismo našli studije koje su istraživale kvalitetu života ili pojavnost psihijatrijskih bolesti kod oboljelih od psorijaze i MetS. Podatci iz literature govore u prilog narušene kvalitete života kod oboljelih od MetS, osobito gledajući s aspekta debljine (185-186). Naši rezultati bi upućivali na zaključak kako MetS ne pridonosi dodatno razvoju psiholoških komorbiditetima u oboljelih od psorijaze.

Armstrong i sur. su u velikoj meta-analizi potvrdili povezanost psorijaze i pušenja, navodeći kako je pušenje neovisan čimbenik rizika za razvoj psorijaze (74). Analizirajući rizičan čimbenik pušenja, u našoj studiji nađeno je 73 nepušača (58,4 %), nadalje 43 (34,4 %) ispitanika puši do 20 cigareta na dan, a više od 20 cigareta puši njih 9 (7,2 %) ispitanika. Nije nađena statistički značajna razlika u pušačkim navikama oboljelih od psorijaze koji imaju u odnosu na one koji nemaju MetS, što je u skladu s rezultatima nekoliko ranijih studija (155,187,188). Povezanost psorijaze i pušenja mogla bi biti djelomično objašnjena utjecajem nikotina na stimulaciju Th1 posredovane upale (189).

Gledajući naviku konzumiranja alkohola, kod naših ispitanika nađeno je njih 60 (50 %), koji ne konzumiraju alkohol, njih 27 (22,5 %) koji konzumiraju 1 puta mjesečno ili rjeđe, te njih 4 (3,3 %) koji konzumiraju alkohol 4 ili više puta tjedno, bez statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika. Milčić i sur. su našli 31,3% pacijenata koji ne konzumiraju alkohol u grupi sa psorijazom, a u kontrolnoj grupi bez psorijaze njih 52,1% ne konzumira alkohol. Isti autori našli su 48.8 % ispitanika koji trenutno konzumiraju alkohol kod oboljelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu (42.9 %) (187). Mnogi radovi također govore u prilog povećane prevalencije konzumiranja alkohola u oboljelih od psorijaze (190,191).

Neke studije čak govore u prilog tome kako stres osim što je čimbenik pogoršanja i čestih recidiva bolesti, može utjecati i na smanjenje učinka terapije (192). U našem istraživanju ocjenjujući općenito stres prema Likertovoj skali od 1 do 5, središnja vrijednost ocjene izloženosti stresu bila je 3, podjednako u obje skupine.

### **6.3. Težina vulgarne psorijaze i metabolički sindrom**

Mnoge studije pokazale su povezanost težine psorijaze i MetS, te je zapaženo da je rizik MetS veći kod oboljelih od težih oblika psorijaze (116,119,158,193). U našoj studiji smo na osnovu vrijednosti PASI indeksa podijelili ispitanike u 3 skupine prema težini bolesti: blagi, srednje teški i teški oblik psorijaze. Analizirajući prisustvo MetS, nalazimo statistički značajno prisustvo MetS u grupi oboljelih od srednje teškog oblika psorijaze, od ukupno 46 (35,9 %) ispitanika sa srednje teškom psorijazom značajno ih je više iz skupine s MetS, njih 35 (54,7 %). Slično našim zaključcima Langan i sur. su u svojoj studiji našli veću prisutnost MetS u oboljelih od srednje teškog i teškog oblika psorijaze u odnosu na ispitanike s blagim oblikom (158). Rezultati studije Kothiwala i sur pokazuju kako je statistički značajna veća prevalencija MetS u oboljelih od psorijaze u odnosu na zdrave ispitanike, te da ista raste s težinom kliničke slike psorijaze (194). Ipak, neki autori iako nalaze veću prevalenciju MetS u oboljelih od psorijaze, ne nalaze statistički značajnu korelaciju MetS i njegovih sastavnica s težinom kliničke slike psorijaze (187,195). Ovakvi rezultati mogu sugerirati da i oboljeli od blažih oblika psorijaze mogu imati rizik za razvijanje metaboličkih komorbiditeta, kao što to imaju teži oblici psorijaze. U talijanskoj i tuniškoj studiji autori nisu našli povezanost MetS s težinom psorijaze, pa su takve rezultate objasnili sa činjenicom da je kod psorijaze bila zastupljenija blaža klinička slika, te je to moglo umanjiti učinak težine bolesti na pojavu MetS (155,160). Naši rezultati pokazuju značajno više vrijednosti PASI indeksa kod ispitanika s MetS (medijan 21,4), u odnosu na ispitanike bez MetS (medijan 7,8). Chen i sur. su prikazali slične rezultate, kako su oboljeli od psorijaze s MetS imali puno veći PASI indeks od onih bez MetS (119). Autori su objasnili takav rezultat s većim brojem ispitanika od teškog oblika psorijaze, kojih je bilo oko 30 % (119). Isto tako, Milčić i sur navode kako su ispitanici u njihovom istraživanju bili iz tercijarne zdravstvene ustanove, te ih je 34,8 % ispitanika imalo PASI veći od 20, a to je vjerojatan razlog većih vrijednosti PASI indeksa u skupini s MetS (187). Naši ispitanici su brojčano podjednako birani iz ambulante i iz stacionara, dok je broj oboljelih od blagog, srednje teškog i teškog oblika bolesti bio podjednak što podržava hipotezu da bolesnici oboljeli od srednje teških i

teških oblika kronične plak psorijaze znatno češće obolijevaju od MetS u odnosu na oboljele od lakših oblika kronične plak psorijaze.

#### **6.4. Kvaliteta života u korelaciji sa psorijazom i MetS**

Bolesti kože u odnosu na druge kronične bolesti specifične su po tome što su vidljive i i samim tim izložene reakcijama okoline. Na taj način bolesnici su izloženi pogledima i stigmatizirani. Spoznaja o postojanju promjena na koži narušava kvalitetu života oboljelog, te je narušen socijalni, društveni i seksualni život. Često ih dovodi do povlačenja u sebe, oboljeli izbjegavaju javna mjesta, otežano stupaju u partnerske odnose, te se osjećaju često odbačeno i poniženo (196). Zbog karakteristične kliničke slike psorijaza uvelike utječe na psihološko stanje i zdravlje pacijenta, a primjećeno je kako pacijenti koji duže boluju od psorijaze imaju izraženiji osjećaj stigmatizacije u odnosu na pacijente s jednakim opsegom lezija u kojih se psorijaza pojavila kasnije (197). Mehanizam djelovanja stresa zbog bolesti još uvijek nije jasan, ali patološka zabrinutost, uznemirenost i spoznaja da se radi o neizlječivoj, kroničnoj i recidivirajućoj bolesti, kod mnogih pacijenata (30-68 %) dovodi do negativnog utjecaja na kvalitetu života (198,199).

Rezultati naše studije pokazuju kako ispitanici sa psorijazom i MetS imaju veći DLQI indeks (medijana 11), u odnosu na ispitanike sa psorijazom, a bez MetS (medijana 6). Jače narušenu kvalitetu života imalo je čak 34 (53.1 %) ispitanika iz skupine sa psorijazom i MetS. S obzirom da ispitanici sa psorijazom i MetS imaju i veće vrijednosti PASI indeksa, ovakvi rezultati se uklapaju. Potrebno je uzeti u obzir i nepobitnu činjenicu da sam MetS narušava kvalitetu života (185).

Uspoređujući težinu kliničke slike psorijaze i narušenosti kvalitete života očekivano je nađena narušenija kvaliteta života u oboljelih od srednje teškog i teškog oblika psorijaze, ali zanimljivo, najviše onih koji su oboljeli od srednje teškog oblika, ukupno trideset ispitanika. Ovakav nalaz bi trebao skrenuti pozornost, ne samo na pacijente s teškom psorijazom, već i na pacijente sa srednje teškom psorijazom, koji mogu sa svojim indeksom PASI biti granični prema blagom obliku psorijaze, a s teško narušenom kvalitetom života. U većini navoda iz literature nađena je izrazito narušena kvaliteta života kod teških oblika psorijaze, u odnosu na blagi oblik, kao što je i nađena značajna povezanost između težine psorijaze i viših vrijednosti DLQI indeksa (200,201).

## **6.5. Komorbiditeti i pojedine sastavnice metaboličkog sindroma u oboljelih od psorijaze s posebnim osvrtom na povezanost težine psorijaze i sastavnica**

Mnoge su studije istraživale i dokazale povezanost psorijaze s komorbiditetima i pojedinačnim sastavnicama MetS, kao što su pretilost, šećerna bolest, dislipidemija i druge (158,174,202-204). Prethodno u raspravi navedeni su komorbiditeti koji su nađeni kao najčešći kod naših ispitanika: hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija i depresija. U našem istraživanju nismo našli značajnih razlika s obzirom na komorbiditete, a prema težini psorijaze. Milčić i sur su u svojoj studiji našli hipertenziju kao najčešću sastavnicu MetS uspoređujući oboljele od psorijaze i zdrave ispitanike, ali nije postojala razlika među oboljelima od psorijaze, s obzirom na težinu kliničke slike (187), što odgovara našim rezultatima. Neke druge studije pokazale su pozitivnu korelaciju težine psorijaze i razvoj komorbiditeta, što je suprotno našim rezultatima (116,174,205).

Međutim, u našoj studiji smo, analizirajući srednje vrijednosti pojedinih parametara MetS-a prema težini psorijaze, našli određene razlike. Opažen je opseg struka kao značajno veći kod ispitanika oboljelih od srednje teškog i teškog oblika psorijaze, kod kojih je utvrđen i MetS. Važan parametar po pitanju pretilosti je ITM čije su vrijednosti značajno niže kod oboljelih od blage psorijaze u odnosu na ispitanike sa srednje teškim ili teškim oblikom. Ovi rezultati govore u prilog povezanosti psorijaze i pretilosti. Prije više godina Henseler i Christophers su prvi put zapazili tu povezanost, na skandinavskoj populaciji (98). Drugi autori uspoređuju težinu psorijaze i pretilosti te nalaze pozitivnu korelaciju težine kliničke slike psorijaze i pretilosti (116,206), što je u skladu s našim rezultatima. Slično je u studiji Owczarczyk-Saczoneka nađena statistički značajna povezanost opsega struka s težom kliničkom slike psorijaze (207). Vječno je pitanje što je uzrok, a što posljedica u odnosu psorijaze i pretilosti. Hipoteza Herrona i sur. ide u prilog psorijaze kao uzroka pretilosti (208), što je oportuno studijama koje su pokazale da je povećan ITM čimbenik rizika za pojavu psorijaze i PsA (209-211). Psorijaza i pretilost patogenetski su povezani, oba stanja su stanja kronične upale niskog stupnja, s povećanim vrijednostima TNF- $\alpha$ , IL-6 i CRP-a (142,212). Redukcija tjelesne težine dovodi do poboljšanja psorijaze, što je indirektni dokaz povezanosti ova dva stanja (213). Farias i sur opisali su kliničko poboljšanje psorijaze nakon kiruškog zahvata i ugrađivanja želučane premosnice (engl. *gastric by-pass*), te smatra kako bi smanjivanje tjelesne težine trebala biti adjuvantna terapija kod pretilih bolesnika sa psorijazom

(214), a Hamminga smatra kako bi se terapija psorijaze trebala bazirati na redukciji tjelesne težine jer bi to dovelo do smanjenja upale, a putem redukcije upravo TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina i poboljšanja IR (142).

Velik broj studija povezo je bolesnike sa psorijazom i dislipidemiju, (78,159,160,215,216). U našoj studiji nađen je značajno niži HDL kod srednje teškog oblika psorijaze, s MetS, te značajno viši HDL kod teškog oblika psorijaze, s MetS. Vrijednosti LDL značajno su više samo kod teškog oblika psorijaze, s MetS. Mnoge studije nalaze značajno veće vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida kod bolesnika sa psorijazom, unatoč utjecaju dodatnih čimbenika (dob, spol, etnička pripadnost), uspoređujući oboljele od psorijaze i kontrole bez psorijaze (123,126,204). Dreier i sur. su u svojoj *cross-sectional* studiji našli povezanost dislipidemije i psorijaze, ali nakon isključenja „confounders“ faktora psorijatičari su i dalje imali hipertriglicidemiju i snižene vrijednosti HDL-a (126). U literaturi se spominje i povezanost LDL-a s težinom psorijaze, odnosno nađene su veće vrijednosti autoprotutijela protiv oksidiranog LDL-a kod težih oblika psorijaze (124,130), što upućuje na veće vrijednosti LDL-a kod težih oblika psorijaze, sukladno našim rezultatima. U literaturi su nađeni podaci o smanjenim vrijednostima HDL kolesterola kod oboljelih od psorijaze (123,160). Nadalje, Owczarczyk-Saczonek i sur. nalaze negativnu korelaciju HDL-a i teže psorijaze (207). Milčić i sur su našli hipertriglicidemiju i snižene vrijednosti HDL-a kod oboljelih od psorijaze u odnosu na zdrave kontrole, te značajnu učestalost hipertriglicidemije kod oboljelih od srednje teškog oblika psorijaze (187). Meziane i sur. na populaciji iz Morocca našli su povezanost visokih vrijednosti triglicerida s težom kliničkom slike psorijaze (217), a slično se nalazi i kod drugih autora (176). U našoj studiji ne nalazimo tu povezanost. Postoje mnogi dokazi za utjecaj različitih antipsorijatičnih terapija koje mogu biti uzrok dislipidemije (218-221). Dobro je poznata činjenica kako retinoidi uzrokuju promjene lipidnog profila (219,220), te da TNF- $\alpha$  inhibitori uzrokuju povećanje triglicerida, ali i redukciju nivoa HDL-a (222,223). U našoj je studiji isključena mogućnost utjecaja lijekova na dislipidemiju jer su iz studije isključeni ispitanici na antipsorijatičnoj sustavnoj terapiji, kao i ispitanici koji su primali statine. Neki autori zaključuju kako su abnormalnosti u lipidnom metabolizmu posljedica genetske predispozicije (130). Teza se ne bi mogla odnositi na naše ispitanike, jer su se ispitanici većinom izjasnili kako se dislipidemija javila poslije pojave psorijaze. Nalaz povišenog HDL i LDL u teškog oblika psorijaze u našoj studiji mogao bi se objasniti upravo ne uzimanjem statina koji snižavaju primarno LDL, ali također u maloj mjeri snižavaju i HDL.

U našem istraživanju analizirani su i zasebno inzulin i C peptid u odnosu prema težini

psorijaze i MetS. Postoje različiti oblici poremećaja metabolizma glukoze kojima su i uzroci različiti. Klinički gledano određivanje inzulina i C-peptida je važno kao pomoć pri otkrivanju uzroka i supnja poremećaja metabolizma glukoze i inzulina, što je preduvjet za adekvatan terapijski pristup bolesniku. Rezultati našeg istraživanja pokazuju značajno više vrijednosti inzulina i C-peptida u skupini ispitanika s teškim oblikom psorijaze, a bez MetS. S obzirom da su koncentracije inzulina i C-peptida pulsirajuće tijekom dana, u ovom istraživanju je obvezatno ispitanik bio natašte bar 10h prije vađenja krvi, kako bi rezultati bili relevantni. Nalazi idu u prilog poremećaja metabolizma inzulina, povišenog inzulina natašte i povišenih razina C-peptida. Ove vrijednosti prate i značajno povišene vrijednosti HOMA-IR i HOMA-B indeksa u istoj skupini ispitanika. Sve to ukazuje na pojačanu aktivnost beta stanica (funkcija stanica još je očuvana), ali i već razvijenu IR kod teških oblika psorijaze, a bez MetS. Prethodne *cross-sectional* studije (istraživane na japanskoj, američko-meksičkoj i nehispanskoj bijeloj populaciji) pokazale su visok HOMA-IR i nizak HOMA-B indeks, a isti su bili povezani s visokom prevalencijom IGT i DM tip 2 (224,225). Odnos indeksa HOMA-IR i HOMA-B u našoj studiji prati ove rezultate ako gledamo grupu oboljelih od psorijaze s MetS gdje je HOMA-IR indeks i dalje visok, osobito kod oboljelih od težih oblika psorijaze, a HOMA B indeks manji (što bi govorilo u prilog sad već oštećene funkcije beta stanica).

Sve navedeno o povezanosti sastavnica MetS i težine psorijaze potkrijepljuju i naši rezultati koji govore o odnosu vrijednosti PASI indeksa i pojedinih parametara, gdje nalazimo kako su značajno niže vrijednosti PASI indeksa kod ispitanika s referentnim GUK-om, u odnosu na one kojima je GUK viši od referentnog intevala. Nadalje, kako je značajno niža vrijednost PASI indeksa kod ispitanika s referentnim inzulinom, u odnosu na one kojima je inzulin viši od referentnog intevala. Međutim, nađene značajno niže vrijednosti PASI indeksa imaju ispitanici kojima su vrijednosti urata više od referentnog intevala, što je suprotno očekivanom i navodima iz literature. Posebice, jer hiperuricemija prema dosadašnjim spoznajama prati psorijazu (226-228), a osobito oboljelih od težih oblika (229). Još su davne 1961. Eisen i Seegmiller pokušali razjasniti vezu između psorijaze i hiperuricemije, te su u svom radu poremećaj metabolizma urata povezali s aktivnošću psorijatične lezije (229). Naveli su kako je psorijatični proces, psorijatična proliferacija potaknula formiranje veće količine urične kiseline iz nukleotida (229). Xin Li i sur. pak svojom meta-analizom upućuju na to da veza između psorijaze i hiperuricemije ovisi o etničkoj i regionalnoj pripadnosti (230) što bi upravo moglo objasniti i naše rezultate. Isto tako neki drugi autori naslućuju kako bi korigiranje koncentracije urične kiseline mogao biti cilj u prevenciji incidencije metaboličkog sindroma (inzulinske rezistencije, hipertenzije...) (231) i kardiovaskularnog rizika (232). Ipak,

budućnost je otkriti je li je veza hiperuricemije i kardiovaskularnog događaja slučajna ili povezana s psorijazom.

## **6.6. Stupanj inzulinske rezistencije i težina psorijaze**

Posljednjih nekoliko godina rapidno raste broj publiciranih članaka najistraživanijeg polja dermatologije, o povezanosti psorijaze i kardiovaskularnih komorbiditeta (233,234). Očekivano trajanje života oboljelih od teške psorijaze nekoliko je godina kraće, čemu najviše pridonose upravo navedeni kardiovaskularni komorbiditeti. Gelfand i sur govore o psorijazi kao o neovisnom čimbeniku rizika za infarkt miokarda (88). Moguće objašnjenje leži u već spomenutoj hipotezi kako psorijazu ne čini samo izolirana upala kože, nego je psorijaza kronična sustavna upalna bolest, koja može potaknuti razvoj ostalih komorbiditeta (235). I u našoj studiji primjećeno je da je veliki broj ispitanika (82,9%) nakon vulgarne psorijaze razvilo neku od kroničnih bolesti, neovisno o razvoju MetS (Tablica 5.4.).

IR je definirana kao smanjena osjetljivost na metaboličko djelovanje inzulina. Važna je komponenta kardiovaskularnih poremećaja, kroz smanjenu proizvodnju endotelne dušikov oksid inducirane endotelne disfunkcije. Ovo je stanje pogoršano s prisutnošću TNF- $\alpha$ , ključnim proupalnim citokinom u patogenezi psorijaze (236), te može dovesti do nepovoljne, dugoročne prognoze oboljelog od psorijaze (237).

Najvažniji su rezultati ovog istraživanja oni koji govore u prilog izrazito jake povezanosti između PASI i HOMA-IR indeksa, koja perzistira i nakon isključivanja povišenog ITM. Nije nađena povezanost između ITM i opsega struka s težinom psorijaze, što ukazuje na to da je IR povezana s težinom kliničke slike psorijaze neovisno o većoj tjelesnoj težini. Kako bi potvrdili našu hipotezu istraživali smo HOMA-IR i HOMA-B u obje skupine ispitanika uspoređujući ih s težinom psorijaze. Nađeno je da su značajno visoke vrijednosti HOMA-IR kod ispitanika sa srednje teškim i teškim oblikom psorijaze, a bez MetS, dok nije nađena razlika kod ispitanika s MetS. Jedno od mogućih objašnjenja je da su kod osoba normalne tjelesne težine, a s teškim oblikom psorijaze nađene veće razine proupalnih citokina, odgovorne za razvoj IR, kroz modifikaciju signalnih puteva metabolizma inzulina. Prikazani rezultati ove studije potvrđuju kako je IR utjecala na težinu kliničke slike psorijaze, jer su ispitanici sa psorijazom i MetS imali veće PASI vrijednosti u odnosu na one bez metaboličkog sindroma. Nadalje pokazuju veće vrijednosti HOMA-B indeksa u skupini ispitanika bez MetS, što ukazuje na rani kompenzacijski mehanizam beta stanice čija funkcija je još uvijek očuvana u odsustvu



MetS.

Boehncke i sur. također nalaze povezanost PASI indeksa i IR (236). Druge studije su pokazale da je IR veća u oboljelih u odnosu na zdrave ispitanike (99,100,238). Prema jednoj studiji dokazano je kako sa smanjivanjem PASI indeksa padaju i vrijednosti HOMA-IR (239), što se slaže s našim rezultatima. Ucak S i sur. prikazuju veću IR u oboljelih od psorijaze u odnosu na zdrave ispitanike i sugeriraju da bi funkcija beta stanica i inzulinska osjetljivost bile korisne metode za mjerenje IR u oboljelih od psorijaze (99). Coban i sur. nalaze IR u oboljelih od psorijaze, ali ista nije statistički značajna u odnosu na zdrave ispitanike, što je vjerojatno posljedica malog uzorka ispitanika u studiji (240).

Rezultati naše studije su u skladu i s rezultatima velike meta-analize opservacijskih studija u kojima pacijenti sa psorijazom imaju značajnu prisutnost MetS, te da pacijenti s teškom psorijazom imaju češće MetS u odnosu na one s blažim oblikom psorijaze (74). Učinak psorijaze na metabolički sindrom također se može primjeniti i na kardiovaskularni rizik koji ostaje i nakon prilagođavanja kardiovaskularnih čimbenika rizika poput hipertenzije, šećerne bolesti, hiperlipidemije (241), što ukazuje na psorijatičnu upalu kao jedini krivac u KVB neovisno o ostalim tradicionalnim čimbenicima rizika. To se može objasniti već opisanim pojmom „psorijatičnog marša“ poimajući psorijazu kao kroničnu sistemsku upalnu bolest, s povišenim razinama rezistina i leptina, a ne samo klasičnih markera za sistemsku upalu (236,242). Opisana stanja mogu potaknuti početak IR, poznati faktor za razvoj ateroskleroze (243).

Prednost je ove studije svakako u tome što su skupine ispitanika uspoređivane po dobi i spolu, te je povećani značaj studije. Nadalje, kao isključni kriterij bio je uzimanje sustavnih lijekova (npr. acitretin, metotreksat, ciklosporin...) za liječenje psorijaze, te je time isključenja mogućnost utjecaja istih lijekova na pojavnost MetS, a kao što su isključeni i ispitanici sa statinima. Uspoređujući sa studijama (158,160,175) koje retrospektivno koriste administrativne baze podataka, te procjenjuju težinu psorijaze prema potrebi za sustavnom terapijom u ovoj je studiji detaljno i točno procijenjena težina kliničke slike psorijaze prema indeksima.

Nedostatak i ograničenja ove studije su mali broji ispitanika, te što se radi o presječnoj studiji. U budućnosti bi svakako bilo poželjno provesti longitudinalnu prospektivnu studiju s većim brojem ispitanika uključivši i one koje su liječeni biološkim lijekovima što bi nam dalo jasniju sliku o utjecaju vrste liječenja teških oblika psorijaze na razvoj inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tipa 2.

Nepobitna činjenica je da se MetS i psorijaza uzajamno prate. Od neprocijenjive je

važnosti educirati same bolesnike, ali i zdravstvene djelatnike o psorijazi kao o sustavnoj bolesti, sa svim potencijalnim komorbiditetima, organskim i psihosocijalnim. Međutim, nikako se ne smiju zanemariti oni pacijenti kod kojih je utvrđena psorijaza, ali ne i MetS. U prilog tome govore rezultati ove studije, koji upućuju na to da je težina kliničke slike psorijaze neovisan čimbenik IR, bez obzira na prisustvo metaboličkog sindroma i bez obzira na još očuvanu funkciju beta stanica. Kad jednom dođe do razvitka metaboličkog sindroma, tada više HOMA-IR ne služi kao neovisni pretkazatelj težine psorijaze. Ova činjenica može nam pomoći pri inicijalnom probiru bolesnika koji nemaju sve kriterije za dijagnozu MetS, a kod kojih bi bilo neophodno adekvatno timsko praćenje od strane specijaliste dermatolo venerologa i specijalista interne medicine (subspecijalista kardiologa, dijabetologa, reumatologa).

Sve to s ciljem prevencije, screeninga i otkrivanja komorbiditeta, pojedinih sastavnica MetS (naglasak na IR), te uvođenja odgovarajuće terapije i sprečavanja razvoja MetS, uključujući DM tipa 2, a na kraju i razvoja KVB i eventualnih kardiovaskularnih incidenata.

## 7. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Najvažniji rezultati ovog istraživanja govore u prilog izrazito jake povezanosti između PASI i HOMA-IR indeksa, koja perzistira i nakon isključivanja povišenog ITM. Nije nađena povezanost između ITM i opsega struka s težinom psorijaze, što ukazuje na to da je IR povezana s težinom kliničke slike psorijaze neovisno o većoj tjelesnoj težini.
2. Ne smiju se zanemariti oni pacijenti kod kojih je utvrđena psorijaza, ali ne i MetS, a temeljem nađenih visoke vrijednosti HOMA-IR kod ispitanika sa srednje teškim i teškim oblikom psorijaze, a bez metaboličkog sindroma. Nadalje, našli smo veće vrijednosti HOMA-B indeksa u skupini ispitanika bez metaboličkog sindroma, što ukazuje na rani kompenzacijski mehanizam beta stanica čija je funkcija još uvijek očuvana u odsustvu metaboličkog sindroma. Ovi rezultati upućuju na to da je težina kliničke slike psorijaze neovisan čimbenik inzulinske rezistencije, bez obzira na prisustvo metaboličkog sindroma i na još očuvanu funkciju beta stanica. Kad već jednom dođe do razvitka metaboličkog sindroma tada više HOMA-IR ne služi kao neovisni pretkazatelj težine psorijaze.
3. Ispitanici sa psorijazom imaju značajnu prisutnost MetS, a analizirajući prisustvo MetS, nalazimo statistički značajno prisustvo MetS u grupi oboljelih od srednje teškog oblika psorijaze.
4. Vrijednosti PASI indeksa značajno su više kod ispitanika s metaboličkim sindromom u odnosu na ispitanike bez metaboličkog sindroma.
5. Od psorijatičnog artritisa boluje 52 (42,3 %) ispitanika, a samo iz skupine s metaboličkim sindromom, njih 31 (49,2 %).
6. Najzastupljenija popratna kronična bolest uz psorijazu je hipertenzija, a slijedi dislipidemija.
7. Naši rezultati ne govore u prilog statistički značajne razlike u pojavnosti dijabetesa u oboljelih od psorijaze, a neovisno o prisutnosti MetS, što nam ukazuje na mogućnost kako psorijaza neovisno o MetS utječe na pojavnost šećerne bolesti. Temeljna potpora hipotezi kako bi psorijaza mogla prethoditi dijabetesu nađene su značajno više vrijednosti HOMA-IR indeksa kod ispitanika sa psorijazom, a bez metaboličkog sindroma. To govori u prilog da sam MetS kao takav nije osnovni preduvjet za razvoj IR, a potom i dijabetesa kod oboljelih od psorijaze.

8. Ukupno 14 (10,9 %) ispitanika izjasnilo se da ima depresiju i druge psihijatrijske bolesti, bez statistički značajne razlike između dvije skupine ispitanika, što bi upućivalo na zaključak kako MetS ne pridonosi dodatno razvoju psiholoških komorbiditetima u oboljelih od psorijaze.
9. Ispitanici sa psorijazom i metaboličkim sindromom imaju veći DLQI indeks, u odnosu na ispitanike sa psorijazom, a bez metaboličkog sindroma. Jače narušenu kvalitetu života imalo je 53.1 % ispitanika iz skupine sa psorijazom i metaboličkim sindromom.
10. Nisu nađene značajne razlike s obzirom na komorbiditete, a prema težini psorijaze.
11. Opseg struka je značajno veći kod ispitanika oboljelih od srednje teškog i teškog oblika psorijaze, kod kojih je utvrđen i MetS. Ovi rezultati govore u prilog povezanosti psorijaze i pretilosti.
12. Nađen je značajno niži HDL kod srednje teškog oblika psorijaze, s MetS, te značajno viši HDL kod teškog oblika psorijaze, s MetS. Vrijednosti LDL značajno su više samo kod teškog oblika psorijaze, s MetS.
13. Utvrđene su značajno više vrijednosti inzulina i C-peptida u skupini ispitanika s teškim oblikom psorijaze, a bez MetS.
14. Vrijednosti PASI indeksa značajno su niže kod ispitanika s referentnim GUK-om, u odnosu na one kojima je GUK viši od referentnog intervala. Utvrđena je značajno niža vrijednost PASI indeksa kod ispitanika s referentnim inzulinom, u odnosu na one kojima je inzulin viši od referentnog intervala, a niže vrijednosti PASI indeksa imaju ispitanici kojima su vrijednosti urata više od referentnog intervala.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi ovog istraživanja bili su istražiti povezanost metaboličkog sindroma (MetS) s kliničkom slikom vulgarne psorijaze (PV), uključujući analizu pojedinih sastavnica MetS i PV. Glavni cilj bio je evaluirati teže kliničke slike PV kao predstanja za razvoj inzulinske rezistencije (IR), neovisno o postojanju MetS.

**Nacrt studije:** case control studija.

**Ispitanici:** U istraživanje je uključeno 128 ispitanika po dvije skupine od 64 ispitanika. Jedna skupina imala je 64 ispitanika sa PV i MetS, a druga kontrolna 64 ispitanika sa PV bez MetS (odgovarajući po dobi i spolu).

**Materijali i metode:** Opći podatci, klinički i laboratorijski podatci prikupljeni su za obje ispitivane skupine. Analizirana je težina kliničke slike PV i kvaliteta života svih ispitanika putem PASI indeksa i DLQI indeksa. Utvrđivanje MetS provedeno je prema revidiranoj definiciji NCEP ATP III. Za uvid u metabolizam glukoze analizirani su GUK natašte, HbA1c, inzulin, C-peptid, indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR) i indeks beta stanične funkcije (HOMA-B).

**Rezultati:** Ispitanici s PV imaju značajnu prisutnost MetS. Analizirajući prisustvo MetS, nalazimo statistički značajno prisustvo MetS u grupi oboljelih od srednje teškog oblika PV. Vrijednosti PASI indeksa značajno su više kod ispitanika s MetS u odnosu na ispitanike bez MetS. Izrazito je jaka povezanost PASI i HOMA-IR indeksa, koja perzistira i nakon isključivanja povišenog ITM. Nije nađena povezanost između ITM i opsega struka s težinom PV, što ukazuje na to da je IR povezana s težinom kliničke slike PV neovisno o većoj tjelesnoj težini. Visoke vrijednosti HOMA-IR kod ispitanika sa srednje teškim i teškim oblikom PV, a bez MetS i veće vrijednosti HOMA-B indeksa kod ispitanika bez MetS upućuju na to da je težina kliničke slike PV neovisan čimbenik IR, bez obzira na prisustvo MetS i na još očuvanu funkciju  $\beta$  stanica.

**Zaključak:** Težina PV je neovisni rizični faktor IR kod osoba s težim oblikom PV. Ne smiju se zanemariti oboljeli od PV, a bez MetS, a osobito oni sa srednje teškom PV. Nužan je probir na

inzulinsku rezistenciju (HOMA-IR) jer kad jednom dođe do razvitka MetS tada više IR ne služi kao neovisni pretkazatelj težine PV.

***Ključne riječi:*** inzulinska rezistencija, metabolički sindrom, psorijaza

## 9. SUMMARY

**Title:** The importance of metabolic syndrome and insulin resistance in patients with chronic plaque psoriasis

**Objectives:** The aim of this study was to investigate correlation between metabolic syndrome (MetS) and clinical presentation of vulgar psoriasis (PV), including the analysis of the metabolic syndrome components and PV. The primary outcome was to evaluate more severe clinical forms of psoriasis as preconditions for insulin resistance development (IR), irrespective of the MetS presence.

**Study Design:** case control study.

**Participants:** The study included a total of 128 patients divided into two groups of 64 patients. One group consisted of 64 patients with both PV and MetS and the other, control group had 64 patients suffering from PV but without presence of MetS. The two groups were matched in terms of age and gender.

**Material and methods:** For both groups the following data were obtained: demographic, clinical and laboratory data. Severity of the PV and quality of life of all patients were assessed by PASI and DLQI index. The presence of MetS was determined by revised NCEP ATP III definition. For glucose metabolism evaluation, fasting blood glucose, HbA1c, insulin, C-peptide, HOMA-IR and HOMA-B were analysed.

**Results:** Significant presence of MetS was found in patients suffering from PV. Statistically significant MetS presence was found in the group of patients suffering from moderate form of PV. PASI index values were significantly higher in patients with MetS compared to the patients without MetS. Correlation between PASI and HOMA-IR index was extremely strong, persisting even after adjustment for BMI. Correlation between BMI and waist circumference

with PV severity was not found, confirming correlation between IR and PV severity form irrespective of obesity.

Based on higher HOMA-IR values found in patients suffering from moderate and severe form of PV but without presence of MetS and higher level of HOMA-B index found in patients without MetS, the results indicate that the severity of PV is an independent risk factor for IR, irrespective of the MetS presence and preserved beta-cell function.

**Conclusion:** Severity of PV is the independent IR risk factor in patients suffering from a severe form of PV. One should not ignore patients suffering from PV but without MetS, especially not those suffering from moderate form of PV. It is necessary to perform insulin resistance screening (HOMA-IR) because once MetS has developed, HOMA-IR cannot be considered as an independent predictor of psoriasis severity.

**Key words:** insulin resistance, metabolic syndrome, psoriasis



## 10. POPIS LITERATURE

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis; a systemic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-85.
2. Čeović R. Papulozne i papuloskvamozne dermatoze. U: Basta – Juzbašić A, urednica. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 191–212.
3. Barišić – Druško V, Palijan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;146:178-9.
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
5. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005 May;352(18):1899-912.
6. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities an patients with psoriasis. *Am J Med.* 2009;122:1150.
7. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol* 1996;132:717-8.
8. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Aug;49(2):206-12.
9. Griffiths CE, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG, i sur. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007;156:258-62.
10. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, Srivastava G, Aggarwal AK, Rasool F, i sur. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol.* 2011 Oct;50(10):1195-211.
11. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorfer WHC. Erythemasquamous Diseases. U: Braun Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorfer WHC, ur. *Dermatology.* 2 izd. Berlin; Springer; 2000. str.584-623.
12. Weedon D, Strutton G. The psoriasiform reaction pattern. U: David Weedon, urednik. *Skin Pathology.* Izdanje. London: Churchil Livingstone; 2002. str. 76-9.
13. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN i sur. Psoriasis and

- systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1785-96.
14. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1Suppl 1):S94-100.
  15. Williams JP, Meyers J. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J.* 2007;83:251-60.
  16. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C reactive protein and alpha 2- macroglobulin plasma activity in medium-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:180-3.
  17. Malik S, Wong ND, Franklin S, Pio J, Fairchild C, Chen r. Cardiovascular disease in U.s. patients with metabolic syndrome, diabetes and elevated C- reactive protein. *Diabetes Care.* 2005;28:690-3.
  18. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struhers AD, Armstrong DJ. More than skin deep; atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 Jul;161(1):1-7.
  19. Nast A, Kapp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follman M, i sur. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007; (5 Suppl 3):1-119.
  20. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1985;121:63-7.
  21. Decroix J, Pres H, Tsankov N, Poncet M, Arsonnaud S. Clobetasol propionate lotion in the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis. *Cutis.* 2004;74:201-6.
  22. Puizina-Ivić Neira. Lokalna terapija psorijaze – Vitamin D3 i analozi vitamina D. U:Smjernice Hrvatskog dermatovenerološkog društva za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze. Grafičko oblikovanje i tisak FotoSoft d.o.o.;2013.str.24.
  23. Coven TR, Burak LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrow band UVB produces superior clinical and histopathological resolution of moderate to severe psoriasis in patients compared with broad band UVB. *Arch Dermatol.* 1997;133:514-

- 22.
24. Wolff K, Hönigsmann H, Gschnait F, Konrad K. Photochemotherapie bei psoriasis. Klinische Erfahrungen bei 152 Patienten. Dtsch Med Wschr. 1975;100:2471-7.
25. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. J Invest Dermatol. 1977;68:328-35.
26. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, i sur. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris Update 2011. J Dtsch Dermatol Ges. 2011;9 Suppl 2;S1-104.
27. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P i sur. European S-3 Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23 Suppl 2:1-70.
28. Pašić A, Lipozenčić J. Psorijaza i suvremene mogućnosti liječenja. Medix. 2000;29/30:98-105.
29. Meffert H, Sonnicson N. Acitretin in the treatment of severe psoriasis: a randomized double-blind study comparing acitretin and etretinate. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 1989;146:176-7.
30. Timonen P, Friend O, Abeywickrama K i sur. Efficacy of low dose cyclosporin A in psoriasis: results of dose finding studies. Br J Dermatol. 1990;122Suppl 36:33-40.
31. Ho VCY, Griffiths CEM, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E, i sur. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. J Am Acad Dermatol. 2001;44:643-51.
32. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. Int J Dermatol. 1993;32:587-91.
33. Fortune DG, Richards HL: What patients with psoriasis believe about their condition: Am J Acad Dermatol. 1998;39(2):196-201.
34. Locala JA. Current concepts in psychodermatology. Current Psychiatry Reports.

2009;11:211-8.

35. Gregurek R. Psihodermatologija. U: Gregurek R. Suradnja i konzultativna psihijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2006:str 126-32.
36. Biljan D, Laufer D, Filaković P, Šitum M, Brataljenović T. Psoriasis, Mental Disorders and Stress. Coll Antropol. 2009;3:889-92.
37. Buljan D, Buljan M, Vurnek-Živković M, Šitum M. Basic aspects of psychodermatology. Psychiatria Danubina. 2008;20:415-8.
38. Folnegović-Smalc V. Uloga psihijatra u liječenju psorijaze. Psoriasis. 1998;41:11-3.
39. Richards HJ, Fortune DG, Griffiths CEM, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. J Psychosom Res. 2001;50:11-5.
40. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. Arch Dermatol. 2007;143:239-42.
41. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, i sur. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011;303:1-10.
42. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19:210-6.
43. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 629-636.
44. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metabol Clin North Am. 2004;33(2):351-75.
45. van Vliet-Ostapchouk, Nuotio ML, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. BMC Endocr Disor, 2014;014:9.
46. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.

- JAMA. 2002;287(3):356-9.
47. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999–2010 . J Am Coll Cardiol 2013; 62: 697-703.
  48. Alberti K.G.M.M, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA i sur. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung and blood institute; American heart association; World health federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. Circulation 2009; 120: 1640-1645.
  49. American Heart Association /National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement, Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA i sur. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. Cardiol Rev. 2005;13(6):322-7.
  50. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998;15(7):539-53.
  51. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23: 469–480.
  52. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, i sur. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 2005;112: 2735-52.
  53. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, WHO, 1999. Dostupno na adresi: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>. Datum pristupa: 21.12.2018.
  54. Jianping YE. Mechanisms of insulin resistance in obesity. Front Med. 2013; 7: 14- 24.
  55. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of

- diabetic complications. *Diabetologia*. 2003;46(Suppl1):M9-M16.
56. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444:860-7.
  57. Wallen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111-9.
  58. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 7: 19-24.
  59. Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302: 2148-65
  60. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 1998, page 9. Dostupno na adresi: [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/). Datum pristupa 21.12.2018.
  61. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, i sur. A prospective study of obesity and risk for coronary heart disease among diabetic women. *Diabetes Care*. 2002; 25:1142-8.
  62. Jansen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162:2074-9.
  63. Neeland JI, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, i sur. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21: 439-447.
  64. Finucane OM. Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:622-33.
  65. Ferrannini E, Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance. *American Heart Journal*. 1991;121(4):1274-82.
  66. Malhotra A, Kang BPS, Cheung S, Opawuni D, Meggs LG. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation

- of troponin I. *Diabetes*. 2001;50(8):1918-26.
67. Morse SA, Zhang R, Thakur V, Reisin E. Hypertension and the metabolic syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2005; 330(6):303-10.
  68. Briones AM, Cat AND, Callera GE, Yogi A, Burger D, He Y, i sur. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus – associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069-78.
  69. De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, i sur. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity- associated insulin resistance and hypertension. *Microcirculation*. 2012;19:5-18.
  70. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*. 1996;19(4):390-3.
  71. Ginsberg HN, Zhang Y-L, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of Medical Research*. 2005;36(3):232-40.
  72. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32:1754-59.
  73. Voiculescu VM, Lupu M, Papagheorghe L, Giurcaneanu C, Micu E, Davila C. Psoriasis and Metaboli Syndrome – scientific evidence and therapeutic implications. *J Med life*. 2014;7:468-71.
  74. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systemic review and meta-analysis of obsreational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:654-62.
  75. Ahmed EF, Seliem MK, El- Kamel MF, Abdelgawad MM, Shady I. Prevalence of metabolic syndrome in Egyptian patients with psoriasis. *Egypt J Dermatol Androl*. 2009;29:91-100.
  76. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:331-7.
  77. Rocha-Perreira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F.

- The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150:917-28.
78. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *Journal of Dermatology.* 2012; 39:212-8.
79. Shah R, Lu Y, Hinkle CC, McGillicuddy FC, Kim R, Hannenhalli S, i sur. Gene profiling of human adipose tissue during evoked inflammation in vivo. *Diabetes.* 2009;58:2211-9.
80. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, Hinkle CC, Shah R, Pruscino L, i sur. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes.* 2010;59:172-81.
81. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, i sur. Body mass index, metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906-12.
82. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, i sur. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):403-14.
83. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3): 836S-42S.
84. Rosa DJF, Machado RF, Matias FAT, Cedrim SD, Noronha FL, Gaburri D, i sur. 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.* 2012;26(3):348-53.
85. Armstrong AW, Harskamp CT, Ledo L, Rogers JH, Armstrong EJ. Coronary artery disease in patients with psoriasis referred for coronary angiography. *Am J Cardio.* 2012;109:976-80.
86. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of Psoriasis with Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. *Arch Dermatol.* 2009;145(6):700-3.
87. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, i sur. Increased risk for



- cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):225-30.
88. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735-41.
  89. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190(1):1-9.
  90. Onumah N, Kircik LK. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:s5-10.
  91. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;5:983-4.
  92. Boehncke WH, Boehncke S, Schön MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ.* 2010;340:5666.
  93. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20:303-7.
  94. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic association and immune system changes. *Genes Immun.* 2007;8(1):1-12.
  95. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12; IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;5:273-9.
  96. Tobin AM, Hughes R, Hand EB, Leong T, Graham IM, Kirby B. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2011;36:19-23.
  97. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha 2-macroglobulin plasma activity in medium-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:180-3.
  98. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;141:1527-34.
  99. Ucak S, Ekmekci T, Basat O, Koslu A, Altuntast Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J*

- Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20:517-22.
100. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin KO, Yalcin AA, Deveci OS, i sur. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *International Journal of Dermatology*. 2010;49(6):642-6.
  101. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB,. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patientes with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148:995-1000.
  102. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-8.
  103. Quershi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):379-82.
  104. Pereira RP, Amladi ST, Varthakavi PK. A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2011;56:520-6.
  105. Zhao YF, Feng DD, Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38:804-19.
  106. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, i sur. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Chron disease. *J Med Genet*. 2008;45:114-6.
  107. Quaranta M, Burden AD, Griffiths CE, Worthington J, Barker JN, Trembath RC, i sur. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Chron's disease and type II diabetes. *Genes Immun*. 2009;10:654-8.
  108. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2003;26:3320-5.
  109. Robertshaw H, Friedman PS. Pioglitazone: a promising therapy for psoriasis. *Br J*

- Dermatol. 2005;157:1249-91.
110. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:262-7.
  111. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, i sur. National Psoriasis Foundation Clinical Consensus on Psoriasis Co-morbidities and Recommendations for Screening. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1031-42.
  112. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:662-5.
  113. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303-7.
  114. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, i sur. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362-70.
  115. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1244-50.
  116. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:829-35.
  117. Ghiasi M, Nouri M, Abbasi A, Hatami P, Abbasi MA, Nourijelyani K. Psoriasis and increased prevalence of hypertension and diabetes mellitus. *Indian J Dermatol.* 2011;Sept-Oct;56(5)533-6.
  118. Wysocki J, Skoczynski S, Stozik A, Hochul B, Zygula M. Metabolic or immunometabolic syndrome? *Wiad Lek.* 2005;58:124-7.
  119. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, i sur. Psoriasis independently associated with hyperleptinaemia contributing to metabolic syndrome.

- Arch Dermatol. 2008; 144(12):1571-5.
120. Ryder KW, Epinette WW, Jay SJ et al. Serum angiotensin converting anzyme activity in patients with psoriasis. Clin Chim Acta. 1985;153:143-6.
  121. Liu T, Han Y, Lu L. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and the risk of psoriasis: a meta analysis. Clin Exp Dermatol. 2013;38:352-8.
  122. Wa L, Cornish HH, Block WD. Studies on serum lipids, proteins, and lipoproteins in psoriasis. J Invest Dermatol. 1958;30(4):181-5.
  123. Rocha-Perreira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2001;303:33-9.
  124. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, Yandi YE, Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. Clin Chem Acta. 2003;328:71-82.
  125. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Lizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. J Dermatol Sci. 2009;55:74-6.
  126. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. Acta Derm Venereol. 2008;88(6):561-5.
  127. Greenberg AD, Nordan RP, McIntosh J, Calvo JC, Scow RO, Jablons D. Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice in vivo and in 3T3-L1 adipocytes: a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia. Cancer Res. 1992;52:4113-6.
  128. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin 1 supresses lipo-protein lipase activity in 3T3-K1 cells. J Immunol. 1985;135:3969-71.
  129. Feingold KR, Grunfeld C. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. Diabetes. 1992;41:97-101.
  130. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid

- abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:614-21.
131. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, i sur. Apolipoprotein E gene polymorphism are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):345-52.
  132. Reynoso-von Drateln C, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR, Bustos-Saldan R. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Dermatol.* 2003;48:882-5.
  133. Gottlieb AB, Chao C, Dan F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(1):5-21.
  134. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in Psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:10-15.
  135. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol.* 2006;64:355-65.
  136. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: The metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007;157:649-55.
  137. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:1364-67.
  138. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci.* 2009;55:62-3.
  139. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbasi MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:820-6.
  140. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, i sur. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic

- steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(10):1964-52.
141. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:1207-8.
  142. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses.* 2006;67:768-73.
  143. Hermsdorff HH, Zulet MA, Abete I, Martinez JA. Discriminated benefits of a Mediterranean dietary pattern within a hypocaloric diet program on plasma RBP4 concentrations and other inflammatory markers in obese subjects. *Endocrine.* 2009;36:445–51.
  144. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, et al. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:544–51.
  145. Roongpisuthipong W, Pongpudpunth M, Roongpisuthipong C, Rajatanavin N. The Effect of Weight Loss in Obese Patients with Chronic Stable Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology Research and Practice.* 2013, Article ID 795932. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/795932>
  146. Kolčić I, Vorko Jović A. *Epidemiologija.* Zagreb: Medicinska naklada, 2012.
  147. Fredriksson T, Petersson U. Severe psoriasis: Oral Therapy with a New Retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-44.
  148. Mallbris L Larsson Pm, Bergqvist S, Vingård E, Granath F, Ståhle M. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adults cases. *J Invest Dermatol.* 2005;124(3):499-504.
  149. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski BA, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assesment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentracions in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-19.
  150. Mrowietz U, Reich K. *Psoriasis-New Insights Into Pathogenesis and Treatment.* Dtsch

Arztebl Int. 2009;106:11-9.

151. Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, Ibler KS, Vinding GR, Knudsen KM, i sur. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:490-7.
152. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, i sur. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:1031-42.
153. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9:136-9.
154. Menter A, Griffiths CE, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W. 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.* 2010;24(12):1371-7.
155. Gisondi P, Tessari G, Conti A, i sur. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based-case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:68-73.
156. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, i sur. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
157. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology.* 2008;216(2):152-5.
158. Langan MS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmell SE, Mehta NN, i sur. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):556-62.
159. Love TJ, Quershi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011;147:419-25.
160. Mebazaa A, El Asmi M, Zidi W, Zayani Y, Cheikh Rouhou R, El Ounifi S, i sur.

- Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:705-9.
161. Bassi Ferdinando B, Kaori Fukumoto PK, Sanches S, Zambaldi Fabricio LH. Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64:4.
162. Kokpol C, Aekplakorn Wichai, Rajatanavin N. *J Dermatol*. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in South-East Asian psoriatic patients: A case-control study. *J Dermatol*. 2014;41(10):898.
163. Krnjević-Pezić G, Tomić-Babić L, Čeović R, Kostović K, Lazić-Mosler E. Report of the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis patients in Croatia. P 078. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:33–34.
164. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Veller Fornasa C, Grosso G, i sur. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):212-7.
165. Naldi L, Mercuri RS. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Therapy*. 2010;23:114-18.
166. Milčić D. Procena kvaliteta života obolelih od psorijaze. Magistarski rad. 2010; Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
167. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2): 14-7.
168. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70.
169. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A. The association between psoriasis, diabetes mellitus and atherosclerosis in Israel. A case control study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:529-34.
170. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clinical, Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:119-132.
171. Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in



- psoriatic patients. *Acta Cardiol* 1985;40:199–205.
172. Liu T, Han Y, Lu L. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and the risk of psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:352–8.
  173. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31:433-42.
  174. Armstrong AW, Parsi K, Schupp CW, Mease PJ, Duffin KC. 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*. 2013;149:577-82.
  175. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, i sur. Analysis of cardiovascular Risk factors and metabolic Syndrome in Korean patients with Psoriasis. *Ann Dermatol*. 2012;24(1):11-15.
  176. Madanagobalane S, Anandan S. Prevalence of metabolic syndrome in south Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: A hospital-based case control study. *Indian J Dermatol*. 2012;57:353-7.
  177. Cheng J, Kuai D, Zhang L, Yang X, Qiu B. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(2):119-25.
  178. Damevska K, Neloska L, Gocev G, Mihova M. Metabolic syndrome in untreated patients with psoriasis: case-control study. *J Dzsch Dermatol Ges*. 2013;11(12):1169-75.
  179. Bowcock AM. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol Res*. 2005;32:45-56.
  180. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. 2006,212.123-7.
  181. Sharma N, Koranne RV, Singh RK. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: a

- comparative study. *J Dermatol.* 2001;28(8):419-23.
182. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D, Rodrigo JR, Gutierrez CV. Pilot study of sexual dysfunction in patients with psoriasis: influence of biologic therapy. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):694-9.
  183. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846-50.
  184. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Cristoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol.* 2010;146:891-5.
  185. Ford ES, Li C. Metabolic syndrome and health-related quality of life among U.S. adults. *Ann Epidemiol.* 2008;18(3):165-71.
  186. Han JH, Park HS, Shin CI, Chang HM, Yun KE, Cho SH, i sur. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalised and obesity-specific QOL scales. *Int J Clin Pract.* 2009;63(5):735-41.
  187. Milčić D. Prevalencija metaboličkog sindroma kod oboljelih od psorijaze. Doktorska disertacija. Beograd: 2016; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
  188. Mallbris L, Ritchlin CT, Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:355-63.
  189. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:347-54.
  190. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):138-40.
  191. Zou L, Lonne-Rahm SB, Helander A, Stokkeland K, Franck J, Nordlind K. Alcohol intake measured by phosphatidylethanol in blood and the lifetime drinking history interview are correlated with the extent of psoriasis. *Dermatology.* 2015;230(4): 375-80.
  192. O'Leary CJ, Creamer D, Higgins E, Weinman J. Perceived stress, stress attributions

- and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res.* 2004;57:465-71.
193. Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KJ. Association between psoriasis and cardiovascular risk factors in Korean patients. *Ann Dermatol.* 2010 22:300-6.
  194. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, i sur. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5):510-8.
  195. Girisha BS, Thomas N. Metabolic Syndrome in Psoriasis among Urban South Indians: A Case Control Study Using SAM-NCEP Criteria. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):WC01-WC04.
  196. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1993;32(3):188-90.
  197. Hayes J, Koo J. Psoriasis: Depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther* 2010;23:174-80.
  198. Fortune DG, Richards HL, Griffiths CE. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms, and interventions. *Dermatol Clin.* 2005;23:681-94.
  199. Milčić D, Janković S, Vesić S, Milinković M, Janković J. Assessment of quality of life in patients with psoriasis: a study from Serbia. *Int J Dermatol.* 2015;54:523-8.
  200. Kwan Z, Bong YB, Tan LL, Lim SX, Yong ASW, Ch'ng CC, i sur. Determinants of quality of life and psychological status in adults with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(5):443-451.
  201. Nayak PB, Girisha BS, Noronha TM. Correlation between Disease Severity, Family Income, and Quality of Life in Psoriasis: A Study from South India. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(3):165-169
  202. Pietrzak A, Chodorowska G, Szepietowski J, Zelewska-Janowska A, Krasowska D, Hercogová J. Psoriasis and serum abnormalities. *Dermatol Ther.* 2010;23(2):160-73.
  203. Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):81.
  204. Javidi N, Meibodi T, Nahidi Y. Serum lipids abnormalities and psoriasis. *Indian J*

- Dermatol. 2007;52(2).89-92.
205. Sato R, Piercy J, Kay s, Walker S, Singh A. Higher psoriasis disease severity is associated with increased co-morbidities in Europe. Meeting abstracts. Presented at 15.th Congress of European Academy of Dermatology and Venereology; Rhodos Greece, Oct 4-8 2006. (knjiga sažetaka)
  206. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, i sur. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61-7.
  207. Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki RJ. Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30-49 years. *Postepy Dermatol alergol;* 2015;32(4):290-5.
  208. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, i sur. The impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;41:1527-34.
  209. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2007;15:1670-5.
  210. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2010;146(7):721-6.
  211. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, i sur. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):552-6.
  212. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;1:145-56.
  213. Rucevic I, Perl A, Barisic-Drusko V, Adam-Perl M. The role of the lox energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll Antropol.* 2003;27(1):41-8.
  214. Farias MM, Achurra P, Boza C, Vega A, de la Cruz C. Psoriasis following bariatric

- surgery: clinical evolution and impact on quality of life on 10 patients. *Obes Surg.* 2012;22(6):877-80.
215. Akhyani M, Ahsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: A controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1330-2.
  216. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther.* 2010;23:137-43.
  217. Meziane M, Kelati A, Najdi A, Berraho A, Nejjari C, Mernissi FZ. Metabolic syndrome in Moroccan patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016;55(4):396-400.
  218. Meffert H, Bräutigam M, Färber L, Weidinger G. Low-dose (1,25mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta DermVenereol.* 1997;77(2):137-41.
  219. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Becke-Peccoz P, Spada A. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(1):83-6.
  220. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, Voorhees JJ. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:1088-93.
  221. Ohtsuka T. The correlation between response to oral cyclosporin therapy and systemic inflammation, metabolic abnormality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2008;300(10):545-50.
  222. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Dunky A, Kostner K. Intravenous anti TNF- $\alpha$  antibody therapy leads to elevated triglycerides and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114/23-24:1004-7.
  223. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S i sur. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2440-6.
  224. Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Yamaguchi Y, Akazawa S i sur. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese

- subjects. *Diabetes Care*. 1997;20:1562-8.
225. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 1997;20:1087-92.
226. Gisondi P, Targher G, Cagalli A, Girolomoni G. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:127-30.
227. Isha, Jain VK, Lal H. C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26:309-11.
228. Severin E, Nave B, Ständer M, Ott R, Traupe H. Total antioxidative capacity is normal in sera from psoriasis patients despite elevated bilirubin, tocopherol and urate levels. *Dermatology*. 1999;198:336-9.
229. Eisen AZ, Seegmiller JE. Uric acid metabolism in psoriasis. *J Clin Invest*. 1961;40:1486-94.
230. Li X, Miao X, Wang H, W Y, Li F, Yang Q, i sur. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3676.
231. Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disorders*. 2013;11:157-62.
232. Ya LiJin, Tong Zhu, Lin Xu, Wei Sen Zhang, Bin Liu, Chao Qiang Jiang, i sur. Uric acid levels, even in the normal range, are associated with increased cardiovascular risk: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2238-41.
233. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events. Updating the evidence. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(3):225-8.
234. Lebwohl M. Does treatment of psoriasis reduce cardiovascular comor-bidities? *J Invest Dermatol*. 2017;137:1612-3.
235. Takeshita J, Grewal S, Langan S, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, i sur. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377-90.
236. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, i sur.

- Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157:1249-51.
237. Egeberg A, Sorensen JA, Gislason GH, Knop FK, Skov L. Incidence and Prognosis of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Patients Undergoing Bariatric Surgery. *JAMA Surg*. 2017;152:344-9.
238. Gyldenløve M, Storgaard H, Holst JJ, Visbøll T, Knop EK, Skov L. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):599-605.
239. Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G, Bilgili SG, Celik HT, Takci Z, i sur. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled study. *Dermatology*. 2013;227:103-108.
240. Coban M, Tasli L, Turgut S, Özkan S, Tunc Ata M, Akin F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):74-9.
241. Wu JJ, Choi YM, Bechuk JD. Risk of myocardial infarction in psoriasis patients. A retrospective cohort study. *J Dermatol Treat*. 2015;26:230-4.
242. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology* 2017;233:378-9.
243. Prieto D, Contreras C, Sánchez A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12:412-26.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. ožujka 1977. godine u Osijeku.

### *Obrazovanje i rad u struci:*

U Osijeku sam završila Osnovnu školu i Prvu gimnaziju s odličnim uspjehom. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala sam 2001. godine, s ukupnim prosjekom 4.3.

Za vrijeme dodiplomskog studija (od 1996.-1998. godine) bila sam demonstrator na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Obvezatni liječnički staž odradila sam u Zavodu za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije u Osijeku tijekom 2002., a iste godine uspješno sam položila državni ispit. U razdoblju od 2002. do 2004. godine bila sam Voditelj ordinacije obiteljske medicine DZ Vinkovci u Ivankovu. U ožujku 2004. godine započinem specijalizaciju iz dermatologije i venerologije na Odjelu za kožne i spolne bolesti, Kliničke bolnice Osijek. S odličnim uspjehom završila sam specijalistički znanstveni poslijediplomski studij iz dermatologije i venerologije, a specijalistički ispit iz iste specijalnosti položila sam s odličnom ocjenom u ožujku 2008. godine. Od 2004. godine sam suradnik-predavač iz predmeta Dermatologija na Medicinskoj školi u Osijeku. Od 2009.-2015. godine bila sam naslovno-suradnički asistent na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, u svibnju 2009. godine, nakon uspješno položenih ispita znanstvenog poslijediplomskog studija iz područja «Biomedicine i zdravstva» obranila sam magistarski rad pod naslovom: „Korelacija psorijaze i šećerne bolesti – povezanost sa polimorfizmom u VDR genu“ i stekla akademski naziv magistar znanosti. Od 2015.-2016. godine bila sam voditeljica tima dermatologa pri Odjelu za reumatologiju i dermatovenerologiju, a od 2016. do 2017. godine voditeljica Poliklinike i Dnevne bolnice Zavoda za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek.

### *Prikaz stručnog i znanstvenog rada:*

Jedna sam od začetnica uvođenja biološke terapije na Zavod za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek. Koautor sam Hrvatskih smjernica za dijagnostiku i liječenje gnojnog hidradenitisa. Na temelju stručnih i znanstvenih dostignuća u travnju 2018. godine od strane Ministarstva zdravstva RH priznat mi je naziv primarijus. Aktivni i pasivni sam sudionik na brojnim stručnim skupovima u RH i inozemstvu. Aktivno sudjelujem u izobrazbi medicinskih sestara, liječnika stažista, specijalizanata i liječnika obiteljske medicine kojima sam na različitim



stručnim i znanstvenim sastancima držala predavanja. U međunarodnim indeksnim publikacijama objavila sam 7 radova, kao prvi autor u 5. Bila sam aktivni sudionik nekoliko javnozdravstvenih akcija poput „Život u mojoj koži“, „Jači od HS-a“, „Euromelanoma Day“, „Prst gore za Palčice“. Aktivno sudjelujem u radu Društva psorijatičara, podružnica Osijek.

Član sam Hrvatskog liječničkog zbora, Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog liječničkog sindikata, Hrvatskog dermatovenerološkog društva, Hrvatske udruge bolničkih liječnika, Hrvatskog liječničkog katoličkog društva, Udruge katoličkih intelektualaca, Udruge Palčici.

Sretno sam udana, majka kćeri i sina.

## **12. PRILOZI**

Prilog 1. Obrazac za upisivanje izmjerenih vrijednosti

Prilog 2. Anketni upitnik

Prilog 3. Dermatology Life Quality Index

Prilog 4. Psoriasis Area Severity Index

**Prilog 1.**

---

Ime i prezime pacijenta: \_\_\_\_\_

Adresa i tel. \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**H/ A/ DB (H= HOSPITALIZIRANI; A=AMBULANTNI; DB=DNEVNA BOLNICA)**

PASI indeks \_\_\_\_\_

DLQI indeks \_\_\_\_\_

Tip i težina bolesti \_\_\_\_\_

BMI \_\_\_\_\_

TT \_\_\_\_\_

TV \_\_\_\_\_

opseg struka \_\_\_\_\_

RR \_\_\_\_\_

GUK \_\_\_\_\_

HbA1c \_\_\_\_\_

inzulin \_\_\_\_\_

C peptid \_\_\_\_\_

kolesterol \_\_\_\_\_

TCG \_\_\_\_\_

HDL \_\_\_\_\_

LDL \_\_\_\_\_

urati \_\_\_\_\_

**METABOLIČKI  
SINDROM + / -**

## Prilog 2.

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR OSIJEK  
Zavod za dermatologiju i venerologiju  
Voditelj istraživanja: Mr.sc. Melita Vukšić Polić, dr.med.

ŠIFRA ISPITANIKA

Datum \_\_\_\_\_

### ANONIMNI UPITNIK ZA ISPITANIKE - SUDIONIKE ISTRAŽIVANJA: "Značaj metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije u bolesnika oboljelih od kronične plak psorijaze"

*Molimo zaokružite svoj odgovor i/ ili ga upišite na crtu.*

1. Spol: **M** **Ž**    2. Godina rođenja: \_\_\_\_\_
3. Mjesto stalnog boravka: **a)** grad    **b)** selo
4. Obrazovanje:    **a)** nepotpuna osnovna škola    **b)** završena osnovna škola  
                          **c)** završena srednja škola    **d)** završena viša škola    **e)** završen fakultet
5. Da li netko u obitelji boluje od psorijaze? **a)** DA ako da tko? \_\_\_\_\_ **b)** NE
6. Bolujete li od PSORIJAZE? **a)** DA    **b)** NE
7. U kojoj godini je bolest počela? \_\_\_\_\_
8. Bolujete li od psorijatičnog artritisa? **a)** DA    **b)** NE
9. Koju terapiju imate za psorijazu? Lokalnu \_\_\_\_\_ Sustavnu \_\_\_\_\_
10. Bolujete li od neke druge bolesti kože, i ako da od koje? **a)** DA , \_\_\_\_\_ **b)** NE
11. Bolujete li od neke druge kronične bolesti zbog koje svakodnevno uzimate lijekove?  
**a)** hipertenzija  
**b)** dijabetes  
**c)** povišene masnoće  
**d)** kongestivna bolest srca  
**e)** ishemička bolest srca  
**f)** cerebrovaskularne bolesti (moždani udar..)  
**h)** tumori  
**i)** depresija i dr. psihijatrijske bolesti  
**j)** upalne bolesti crijeva  
**k)** autoimuna bolest \_\_\_\_\_  
**l)** drugo \_\_\_\_\_
12. Od kad imate navedene kronične bolesti tipa dijabetesa, hipertenzije, masnoća u krvi..?  
**a)** POČELE SU PRIJE PSORIJAZE    **b)** POČELE SU POSLIJE PSORIJAZE
13. Lijekovi koje svakodnevno uzimam su: \_\_\_\_\_
14. Koliko ste visoki i teški?    TV \_\_\_\_\_ cm    TM \_\_\_\_\_ kg
15. Pušite li cigarete i koliko? **a)** ne pušim    **b)** do 20 cigareta dnevno    **c)** više od 20 cigareta dnevno
16. Pijete li alkoholna pića i koliko često? **a)** nikad ne pijem    **b)** 1 put mjesečno ili rijede  
                          **c)** 2-4 puta mjesečno    **d)** 2-3 puta tjedno    **e)** 4 ili više puta tjedno
17. Kako biste ocjenom od 1 do 5 ocijenili stres kojem ste svakodnevno izloženi,  
(1 označava najslabiji, a 5 najjači)    **1**    **2**    **3**    **4**    **5**

**ZAHVALJUJEMO NA SURADNJI !!!**

**Prilog 3. DLQI****DERMATOLOŠKI INDEKS KVALITETE ŽIVOTA****DLQI**

Matični broj bolesnika (bolnički):

Datum:

Rezultat:

Ime:

Dijagnoza:

Adresa:

**Cilj ovog upitnika je odrediti koliko je problem s Vašom kožom utjecao na Vaš život TIJEKOM PROTEKLOG TJEDNA. Molimo Vas da označite po jedan kvadratić za svako pitanje.**

1.	Tijekom proteklog tjedna, koliko Vas je koža <b>svrbjela</b> , bila <b>osjetljiva</b> , <b>boljela ili peckala</b> ?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri ste se zbog stanja Vaše kože osjećali <b>neugodno ili upadljivo</b> ?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vas je stanje Vaše kože ometalo pri odlazanju u <b>kupovinu</b> ili u održavanju Vašeg <b>doma ili vrta</b> ?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>
4.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri je stanje Vaše kože utjecalo na <b>odabir</b> odjeće koju ste nosili?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>
5.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri je stanje Vaše kože utjecalo na Vaše <b>društvene</b> ili <b>slobodne</b> aktivnosti?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>
6.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je stanje Vaše kože otežalo bavljenje <b>sportom</b> ?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>
7.	Tijekom proteklog tjedna, je li Vas stanje Vaše kože <b>sprječavalo u radu</b> ili <b>učenju</b> ?	Da Ne	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>
	Ako je odgovor „Ne“, u kojoj mjeri Vam je tijekom proteklog tjedna stanje Vaše kože bilo problem pri <b>obavljanju posla</b> ili <b>pri učenju</b> ?	Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je Vaša koža stvarala probleme u odnosu s <b>parterom</b> ili s nekim od Vaših <b>bliskih prijatelja</b> ili <b>rođaka</b> ?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>
9.	Tijekom proteklog tjedna, u kojoj mjeri Vam je stanje Vaše kože uzrokovalo neke <b>seksualne poteškoće</b> ?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>
10.	Tijekom proteklog tjedna, koliki problem Vam je predstavljalo <b>liječenje</b> Vaše kože, primjerice tako da Vam je stvaralo nered u kući ili Vam oduzimalo vrijeme?	Vrlo mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ne odnosi sa na moj slučaj <input type="checkbox"/>

**Molimo Vas da provjerite da li ste odgovorili na SVAKO pitanje. Hvala Vam.**

©AY Finlay, GK Khan, Travanj 1992.

## Prilog 4. PASI

---

### PASI ZBOJ

(Psoriasis Area Severity Indeks – PASI)

Ime i prezime bolesnika \_\_\_\_\_

Datum procjene \_\_\_\_\_

BODOVI	0	1	2	3	4	5	6
Jakost psorijatičnih promjena eritem, infiltracija, ljuštenje	BEZ PROMJENA	BLAGE	UMJERENE	JAKE	VRLO JAKE		
Stupanj zahvaćenosti u %	0	1 – 9 %	10 – 29 %	30 – 49 %	50 – 69 %	70 – 89 %	90 – 100 %

GLAVA	Bodovi
Eritem	
Infiltracija	
Ljuštenje	
Zbroj	
x stupanj zahvaćenosti	
x 0,1	

TRUP	Bodovi
Eritem	
Infiltracija	
Ljuštenje	
Zbroj	
x stupanj zahvaćenosti	
x 0,3	

RUKE	Bodovi
Eritem	
Infiltracija	
Ljuštenje	
Zbroj	
x stupanj zahvaćenosti	
x 0,2	

NOGE	Bodovi
Eritem	
Infiltracija	
Ljuštenje	
Zbroj	
x stupanj zahvaćenosti	
x 0,4	

$$\text{PASI} = (\text{g}) \text{ _____ } + (\text{T}) \text{ _____ } + (\text{R}) \text{ _____ } + (\text{N}) \text{ _____ } =$$
$$= \text{ _____ }$$