

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

Прим. др мед. Мирослав Ж. Динић

**Биомаркери инфламације и метаболичких
поремећаја и ултрасонографски налаз
субклиничке атеросклерозе у болесника са
псоријазом**

Докторска дисертација

Ментор:

проф. др сц Лидија Кандолф Секуловић

Крагујевац, 2015. године

САДРЖАЈ

УВОД.....	4
1.1 АКТУЕЛНА СХВАТАЊА ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИЈАЗЕ	4
1.1.1. Генска основа патогенезе псоријазе.....	5
1.1.2. Ђелијска и молекуларна основа псоријазне лезије.....	7
1.1.3. Псоријаза као имунски посредована запаљенска болест	8
1.2. КЛИНИЧКО ИСПОЉАВАЊЕ ПСОРИЈАЗЕ	11
1.2.1. Хронична плак псоријаза (Psoriasis vulgaris in placibus)	11
1.2.2. Гутатна (капљична) псоријаза	13
1.2.3. Пустулозна псоријаза.	13
1.2.4. Еритродермијски облик псоријазе	14
1.2.5. Псоријаза ноктију	15
1.3. КЛАСИФИКАЦИЈА ПСОРИЈАЗЕ У ОДНОСУ НА ВРЕМЕ ПОЈАВЕ	15
1.4. ПРОЦЕНА ПРОШИРЕНОСТИ И ИНТЕНЗИТЕТА ПЛАК ПСОРИЈАЗЕ	16
1.4.1. ПРОЦЕНА ТЕЖИНЕ ПСОРИЈАЗЕ	16
1.5. ПСИХОСОЦИЈАЛНИ УТИЦАЈ ПСОРИЈАЗЕ	17
1.6. ТЕРАПИЈА ПСОРИЈАЗЕ	17
1.6.1. ТОПИЈСКА ТЕРАПИЈА.....	17
1.6.2. ФОТОТЕРАПИЈА.....	19
1.6.3. КОНВЕНЦИОНАЛНА СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА	20
1.6.4. БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА ПСОРИЈАЗЕ.....	21
1.7. ПСОРИЈАЗА И КОМОРБИДИТЕТИ	22
1.7.1. ОПШТИ АСПЕКТ	22
1.7.2. ВЕЗА ИЗМЕЂУ ПСОРИЈАЗЕ И КОМОРБИДИТЕТА	23
1.7.3. ПСОРИЈАЗНИ АРТРИТИС.....	25
1.7.4. ПСОРИЈАЗА И КАРДИОВАСКУЛАРНИ И МЕТАБОЛИЧКИ КОМОРБИТЕТИ	26
1.7.4.1. КОНЦЕПТ „ПСОРИЈАЗНОГ МАРША“	26
1.7.4.2. ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА И ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЈА.....	28
1.7.4.3. АТЕРОСКЛЕРОЗА КАО СИСТЕМСКА ОДЛИКА ПСОРИЈАЗЕ	29
1.7.4.4. ГОЈАЗНОСТ И ПСОРИЈАЗА	31
1.7.4.5. ДИЈАБЕТЕС И ПСОРИЈАЗА	33
1.7.4.6. ДИСЛИПИДЕМИЈЕ И ПСОРИЈАЗА.....	34
1.7.4.7. ХИПЕРТЕНЗИЈА И ПСОРИЈАЗА	37
1.7.4.8. МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ И ПСОРИЈАЗА.....	38
1.7.4.9. КАРДИОВАСКУЛАРНЕ БОЛЕСТИ И ПСОРИЈАЗА.....	41
1.7.5. ОСТАЛИ КОМОРБИДИТЕТИ ПСОРИЈАЗЕ	43
1.7.5.1. МАЛИГНИТЕТИ	43
1.7.5.2. ЗАПАЉЕНСКЕ БОЛЕСТИ ЦРЕВА	44
1.7.5.3. ПСИХИЈАТРИЈСКА ОБОЉЕЊА	44
1.8. ЖИВОТНИ СТИЛ ОБОЛЕЛИХ	45
2. ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	46
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	47
3.1. Основни подаци о испитаницима	47

3.1.1. Општи критеријуми за искључење	48
3.1.2. Критеријуми за укључење испитаника са псоријазом:	48
3.1.3. Критеријуми за укључење испитаника са екцемом:	48
3.2. ИСПИТИВАНЕ ВАРИЈАБЛЕ	48
3.2.1. Основни подаци, епидемиолошки подаци и артеријски крвни притисак	48
3.2.2. Лабораторијски параметри коришћени у истраживању	49
3.2.3. Присуство метаболичког синдрома	51
3.2.4. Ехокардиографске (ултрасонографске) варијабле	52
3.2.5. Индекси резистенције на артеријама левог и десног бубрега	52
3.2.6. Ултрасонографско испитивање знакова субклиничке атеросклерозе на периферним артеријама	53
3.3. Врста студије	53
3.4. Статистичка обрада	54
4. РЕЗУЛТАТИ	54
4.1. ДЕСКРИПТИВНЕ, ЕПИДЕМИОЛОШКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА	54
4.1.1. Полна и старосна структура испитаника	55
4.1.2. Животна доб при појави псоријазе и екцема и трајање болести	56
4.1.3. Анализа интензитета и проширености псоријазе	56
4.1.4. Псоријазни артритис	56
4.1.5. Епидемиолошке карактеристике испитаника	57
4.2. Биомаркери инфламације и метаболичких поремећаја	60
4.2.7. Биомаркери метаболизма глукозе	62
4.2.8. Липидни статус и индекс атерогености	64
4.2.9. Параметри бубрежне функције	66
4.3. Преваленција метаболичког синдрома (МС) и његове карактеристике међу испитаницима	67
4.4. Ултрасонографски налаз на периферним артеријама	67
4.5. Ултрасонографски одређени индекси резистенције на реналним артеријама	70
4.6. Ехосонографија срца	71
4.7. Разлике у вредностима испитиваних варијабли у односу на ПАСИ скор	74
4.8. Псоријаза као независни фактор ризика за развој субклиничке атеросклерозе	75
4.8.1. Псоријаза као предиктор дебљине интима медије каротидне и феморалне артерије	75
5. ДИСКУСИЈА	77
5.1. Псоријаза: мултисистемска запаљенска болест праћена кардиометаболичким коморбидитетима	77
5.2. Преглед стања у подручју истраживања	80
5.3. Актуелност значаја и циља истраживања	81
5.4. Проспективна студија пресека: селекција испитаника	81
5.5. Дескриптивни, епидемиолошки и клинички подаци	82
6. ЗАКЉУЧАК	96

УВОД

Назив псоријаза потиче од грчке речи “*psor*” коју је употребио Хипократ називајући болест *псора* што означава свраб и упућује да је тај симптом једна од важних одредница псоријазе. Назив “*psoriasis*” у медицинску терминологију бива уведен од стране бечког дерматолога Фердинанда вон Хебре 1841. године, који је обољење одвојио у посебни ентитет у односу на лепру.¹

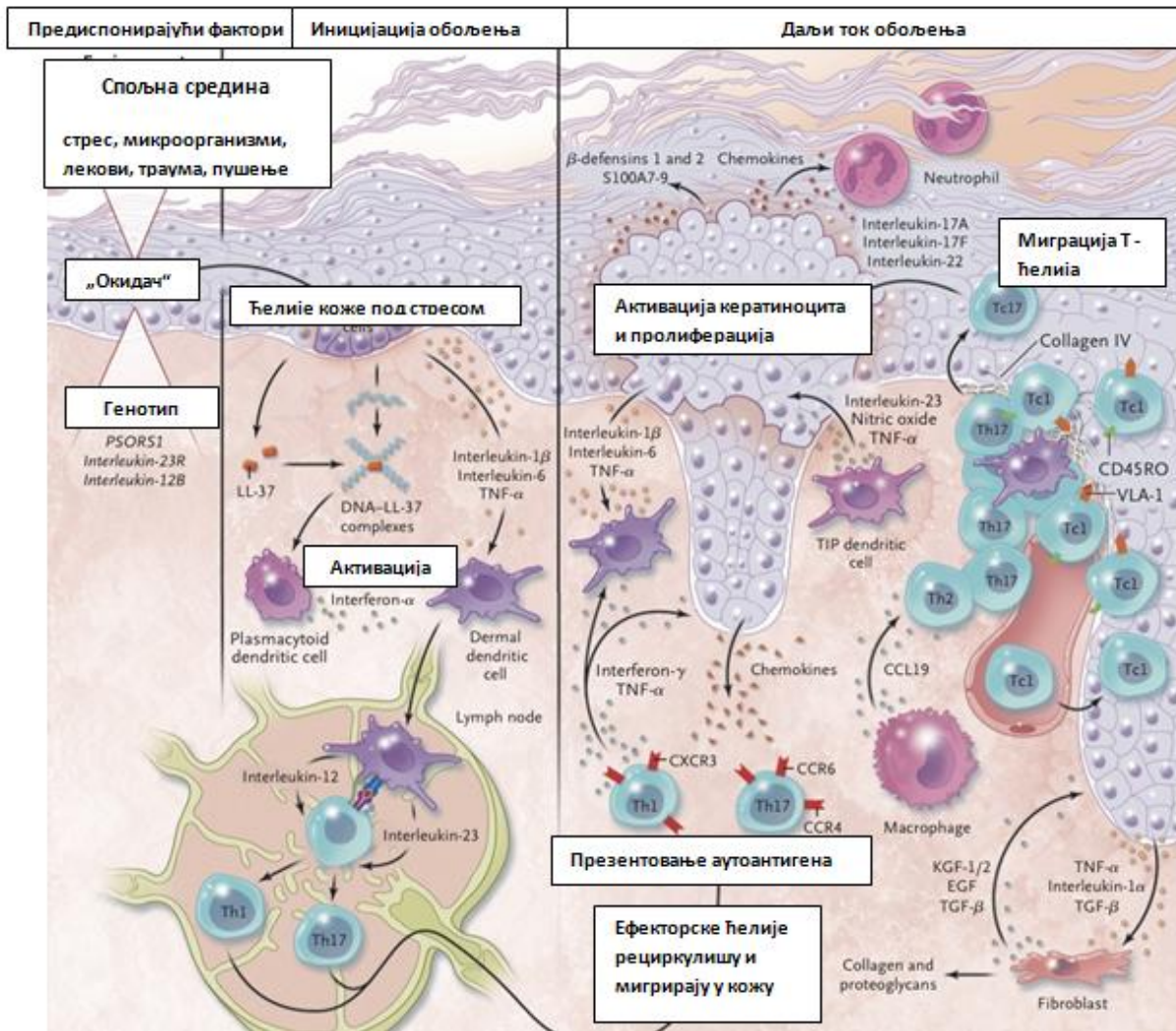
У питању је хронично и рекурентно запаљенско обољење системског карактера које је имунски посредовано, а чија се преваленција на нивоу светске популације креће од 1-3%^{2,3,4}. У популацији грађана Србије претпостављени број оболелих је око 140.000, док очекивани број оних са умереном и израженом псоријазом, са и без псоријазног артритиса, чини 1/3 оболелих, тј. око 42.000. Може се јавити у било којој животној доби, а одликују је генска хетерогеност, као и фенотипска полиморфност.⁵ С обзиром на системски карактер болести, псоријаза је праћена бројним коморбидитетима који негативно утичу на укупно преживљавање болесника.^{6 7 8} У последње две деценије показано је да оболели од псоријазе имају повишен ризик за развој кардиоваскуларних болести и метаболичког синдрома, између осталих, што одговара системском карактеру псоријазе.^{9 10}

Данашње терапијске могућности за лечење псоријазе - топијска терапија, системска конвенционална и биолошка терапија, као и фототерапија, могу да доведу у најбољем случају до дуготрајне ремисије, али без трајног излечења.

1.1 АКТУЕЛНА СХВАТАЊА ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИЈАЗЕ

Разумевање генске основе и имунопатогенезе псоријазе трајно је померило пажњу са такозване „болести коже“ ка мултисистемском запаљењу мада узрок настанка болести није до данас откривен.^{11 12} Раније се веровало да је у питању поремећај пролиферације кератиноцита, са секундарним запаљенским инфилтратом. Данас се сматра да су кључни фактори у патогенези псоријазе Т-лимфоцити, цитокини и дендритичне антиген презентујуће ћелије. Неки, за сада непознат почетни молекуларни догађај, активира Т-

лимфоците: претпоставља се да то може бити спољашни сигнал (могуће вирусни односно бактеријски антиген) или унутрашњи (*self-derived*) сигнал.¹² На слици 1. приказана је шема данашњег схватања патогенезе псоријазе.



Слика 1. Патогенеза псоријазе, преузето и адаптирано из Nestle et al. *Psoriasis*.¹³

1.1.1. Генска основа патогенезе псоријазе

Чињеница да око 10-30% оболелих од псоријазе има придружен псоријазни артритис (ПсА), значи да постоји додатни генски стимулус или стимулуси из спољне средине који доводе до запаљенског процеса у зглобовима. Анализом генома код оболелих од псоријазе

показана је значајна повезаност извесних генских локуса с настанком псоријазе. Генски локус *HLA-Cw*0602* сматра се важним генским фактором за развој ове болести, а среће се код око 10% здраве популације, код око 50% оболелих од псоријазе и код 20% болесника са псоријазним артритисом. Показано је да је овај генски алел чешћи код болесника који имају гутатни облик псоријазе, а везан је и са раном појавом псоријазе.¹⁴

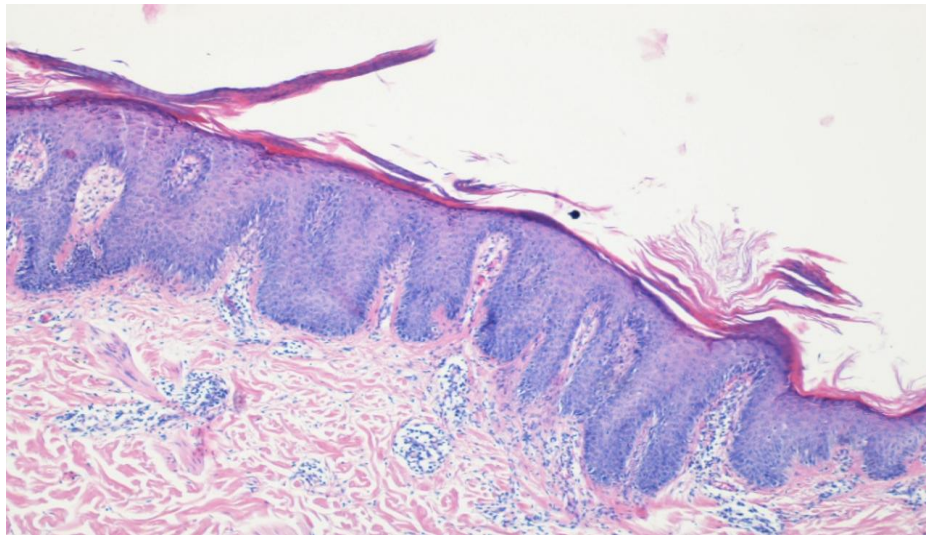
Други важан генски локус је ген за корнеодезмозомин, чији продукт представља адхезивни протеин којег испољавају кератиноцити, а важан је у завршној диференцијацији епидерма. Присуство ових гена значајно је повезано са одређеним блоковима гена чији су производи укључени у друге запаљенске процесе какви су реуматоидни тип артритиса и екцем. Ти генски локуси су смештени на различитим хромозомима, а означавају се називом PSORS (*psoriasis susceptibility*) од 1 до 9. Најзначајнија генетска детерминанта је PSORS1 локус на хромозому *6p21.3*.¹⁵

PSORS2, PSORS3 и PSORS4, смештени на хромозому 1q, представљају генетску везу између псоријазе и метаболичких болести, преко сличног имунског механизма. Унутар локуса PSORS2 откривено је више гена чија се измењена регулација може повезати са псоријазом јер води значајно дужем трајању контакта између Т-лимфоцита и антиген презентујућих ћелија, чиме се мењају услови активације Т-лимфоцита и омогућава продужено запаљење посредовано овим ћелијама. Губитак гена RUNX1 који кодира специфични фактор транскрипције доводи до хиперпролиферације, а губитак гена који кодира рецепторе на ћелијама имунског система (PD1) уклања природне инхибиторне утицаје који настају после активације Т-лимфоцита антигеном, а тиме се омогућује неконтролисана пролиферација Т-лимфоцита односно неконтролисана продукција посредника имунске реакције. У патогенези псоријазе најважнији су они гени који врше регулацију селективне миграције Т-лимфоцита у кожу, уз гене који регулишу продукцију цитокина као медијатора имунске реакције из активираних Т-лимфоцита. Утврђено је и повећано испољавање гена за хемокине (CCL19, CCL21) у псоријазној лезији који се везују за рецептор на површини Т-лимфоцита чиме регулишу селективно привлачење Т-лимфоцита. Оваква ектопична експресија гена за хемокине може да буде довољан стимулус за накупљање великог броја Т-лимфоцита и дендритичних ћелија (Дћ) у лезионој кожи, дакле ван лимфног ткива. Предиспонирајући генски фактори за настанак

псоријазе постоје и код здравих особа, али код њих испољавају слаб утицај без спољних и/или унутрашњих предиспонирајућих фактора.^{16 17 18 19}

1.1.2. Ћелијска и молекуларна основа псоријазне лезије

Процес формирања псоријазне лезије захвата међуфоликуларни део епидерма, те не утиче на циклус раста длаке односно на раст фоликуларног епитела. У својој пуној хистопатолошкој слици (слика 2), псоријазу одликује интензивна хиперплазија кератиноцита, односно епидерма, полиморфонуклеарни запаљенски инфилтрат у корнеалном слоју епидерма, мононуклеарни инфилтрат у папиларном дерму, као и интензиван раст и дилатација површинских крвних судова. Псоријазни епидерм одликује тако брза пролиферација кератиноцита да коначно сазревање тих ћелија изостаје, па кератиноцити у корнеалном слоју задржавају једро (паракератоза). Поменути кератиноцити продукују мање екстраћелијских липида потребних за чврсту адхезију међу ћелијама корнеалног слоја, а то доводи настанка слабо адхерентног слоја, карактеристичног за скваме псоријазне лезије.



Слика 2. Хистопатолошке одлике псоријазне лезије: континуирана паракератоза са детритусом неутрофила фокално; епидермална хиперплазија (издужене епидермалне пречке, истањен супрапапиларни део епидерма); умножавање микроваскуларних простора у папиларном дерму; крвни судови су окружени едемом и лимфоцитима.

Доминантни део мононуклеарног инфилтрата у псоријазној лезији чине Т-лимфоцити, епидермални Т-лимфоцити су углавном у подгрупи CD8+, а дермални су мешавина CD4+ и CD8+ популација. У већини, Т-лимфоцити у псоријазној лезији испољавају адхезивни молекул који им омогућава селективну миграцију према кожи (CLA, енг. *cutaneous lymphocyte antigen*), у поређењу са око 10% Т-лимфоцита у периферној циркулацији. То указује на моћан и селективан процес усмеравања CLA+ Т-лимфоцита из циркулације према псоријазној лезији. Такође, у псоријазној лезији следећа доминантна група леукоцита су антиген презентујуће ћелије (АПЋ), у првом реду дендритичне ћелије (ДЋ). Значајно већи број Лангерхансових ћелија (ЛЋ) и инфламаторних дендритских епидермалних ћелија налази се у псоријазној лезији у односу на неизмењену кожу код болесника са псоријазом и код здравих особа, док се у дерму лезије налази више дермалних ДЋ и плазмацитоидних ДЋ (ПДЋ). Све те врсте АПЋ у псоријазној лезији испољавају својства мијелоидних ДЋ (МДЋ), од којих је најважније секреција цитокина, а то их чини изразитим стимулаторима Т-лимфоцита. ПДЋ у псоријазној лезији продукују интерферон алфа (IFN α) у већим количинама, док остале ДЋ продукују интерлеукине (IL): IL12 и IL23. Једна подгрупа Т-лимфоцита, Th1/Tc1 (енг. *helper/cytotoxic*) продукује интерферон гама (IFN γ), цитокин који покреће даљу активност гена и развој потпуне псоријазне лезије тако што индукује функционалне промене у Т-лимфоцитима инфилтрата у кожи који даље секретују IFN γ и IL17. IFN γ , који узрокује пролиферацију кератиноцита преко инхибиције њихове апоптозе, индукује даљу активацију гена и секрецију азот-оксида (NO) као јаког вазодилататора, стимулише секрецију хемокина из кератиноцита, а то води ка селективној миграцији CD4+ и CD8+ Т-лимфоцита, моноцита и полиморфонуклеара (IL8) у лезиону кожу. Повећана је експресија гена и за IL23, цитокина чији су главни извор ДЋ у псоријазној лезији, а који индукује даљу секрецију IFN γ . Запаљенски процес води ка оксидативном стресу, уз системске последице.^{16 17 18 19 20}

1.1.3. Псоријаза као имунски посредована запаљенска болест

Имунска збивања у патогенези псоријазе могу се сврстати у 3 фазе: иницијална фаза, фаза мировања и ефекторска фаза, а у свим фазама најважнију улогу имају помоћнички CD4+ Т- лимфоцити коже (енгл. *T helper*). Они немају способност цитолизе, већ контролишу друге врсте ћелија које учествују у имунском процесу. CD4+ Т-ћелије бивају активирани

од стране АПЋ, односно ДЋ, те се диференцирају у ефекторске ћелије у оквиру функционалних подгрупа које покрећу инфламацију, као што су Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg или Tfh (енг. *T-follicular helper*) ћелије. Свака подгрупа продукује медијаторе усмерене на друге ћелије које су важне у имунском одговору: неутрофиле, еозинофиле, мастоците, макрофаге, NK-ћелије (енг. *Natural killer*) и Б-лимфоците. У иницијалној фази АПЋ коже приказују антигене локалним Т-лимфоцитима и на тај начин их индукују према диференцијацији, те на њима долази до промене испољавања мембранских адхезивних структура, рецептора за хемокине и цитокине и врста цитокина које почињу да продукују након антигенске стимулације (IL17, IL22, IL26, IFN γ). У овој фази још нема псоријазних лезија на кожи. У наредној, фази мировања, даље се регрутују Т-ћелије у кожу и наставља се са њиховим активирањем. Последња, ефекторска фаза одликује се интензивним прожимањем коже имунским ћелијама, њиховом активацијом и одговором кератиноцита у виду хиперпролиферације услед деловања секретованих цитокина, што доводи до настанка псоријазне промене на кожи. Трансформација од наивних Th-ћелија у ефекторске и меморијске врши се у секундарним лимфним органима, у првом реду лимфним нодусима под утицајем ДЋ. Стимулација антигенима, уз костимулаторне сигнале упућене од ДЋ индукује поменуте промене у Th-ћелијама што им омогућава селективно миграње у ткива.

Једна подгрупа ефекторских Т-лимфоцита испољава специфичне адхезивне структуре на мембрани, што им омогућује селективну миграцију у кожу (CLA-1, енг. *cutaneous lymphocyte associated antigen*). То им омогућава везивање за ендотел крвних судова у кожи, те ефекторски и меморијски CLA-1+ Th-лимфоцити пролазе између ендотелних ћелија крвних судова коже у дерм. Није познат механизам којим ДЋ, који претходно мигрирају из коже у регионалне лимфне нодусе, индукују испољавање CLA-1 антигена на мембране активираних Т-ћелија.

Да би настала псоријазна промена на кожи неопходна је каскада сигналних путева коју могу да покрену механички стимулуси (траума: *Koebner*-ов феномен), деловање неких лекова (β -блокатори, нестероидни антиинфламаторни лекови, хлороквин, литијум, интерферон, тетрациклини) или инфекције (бактеријске или вирусне). Први корак је активација мирујућих ДЋ у кожи, што како је раније описано усмерава активност

локалних Т-ћелија које испољавају ефекторске функције. Било какво нарушавање баријерне функције коже, механичко или хемијско, покреће код генски подложних особа ослобађање већ преформираних цитокина и секрецију IL1, IL6 и TNF α (енг. *tumor necrosis factor*: фактор некрозе тумора) из кератиноцита, што води ка активирању Дћ. Активиране Дћ продуковаће цитокине IL12 и IL23, селективно ће мигрирати у регионалне лимфне чворове где ће приказати антиген/е наивним Т-лимфоцитима, што лимфоците активира и функционално опредељује према врсти цитокина које ће продуковати. Уз локалну продукцију IL12 и IL23, и Th1 профил цитокина мења кератиноците тако што индукује њихову активацију, хиперпролиферацију и промену секреторне активности, што се клинички испољава као псоријазна промена. Активирани кератиноцити секретују цитокине (IL1, IL3, IL6, IL7, IL8, IL10, IL16, TNF, IFN), хемокине и факторе раста. Хиперпродукцијом цитокина у псоријазној лезији, ствара се нова функционална подгрупа Th17 која селективно продукује IL17, што узрокује даље неконтролисано запаљење и одржавање поремећене регулације активности кератиноцита. Th1 и Th17 профили цитокина, односно њихова хиперпродукција ометају секрецију локалних противзапаљенских посредника какав је IL10, чиме се запаљенски процес одржава, уз даљу активацију и хиперпролиферацију кератиноцита. Локална продукција полиморфонуклеара доводи до њихове миграције у епидерм где секрецијом токсичних медијатора формирају микроапсцесе, а локална продукција васкуларног ендотелијалног фактора раста (VEGF, енг. *vascular endothelial growth factor*) и ангиопоетина из кератиноцита доводи до појаве ангиогенезе са настанком бројних нових крвних судова који су у блиском контакту са хиперпролиферисаним кератиноцитима базалног слоја, што представља пуну слику развијене псоријазне промене на кожи. Развој нових лекова из биолошке групе заснован је на истраживањима међусобне реакције и комплекса сигнала ових солубилних и целуларних елемената.^{16 17 18 19 21}

Псоријаза се данас убраја у имунски посредоване запаљенске болести, поред реуматоидног артритиса, анкилозирајућег спондилитиса, дијабетес мелитуса тип 1, атеросклерозе и кардиоваскуларних болести (КВБ), улцерозног колитиса, системског еритемског лупуса, увеитиса и астме, а повезује их сличан имунски механизам запаљења²². Концентрације акутних протеина плазме су значајно повећане код оболелих од

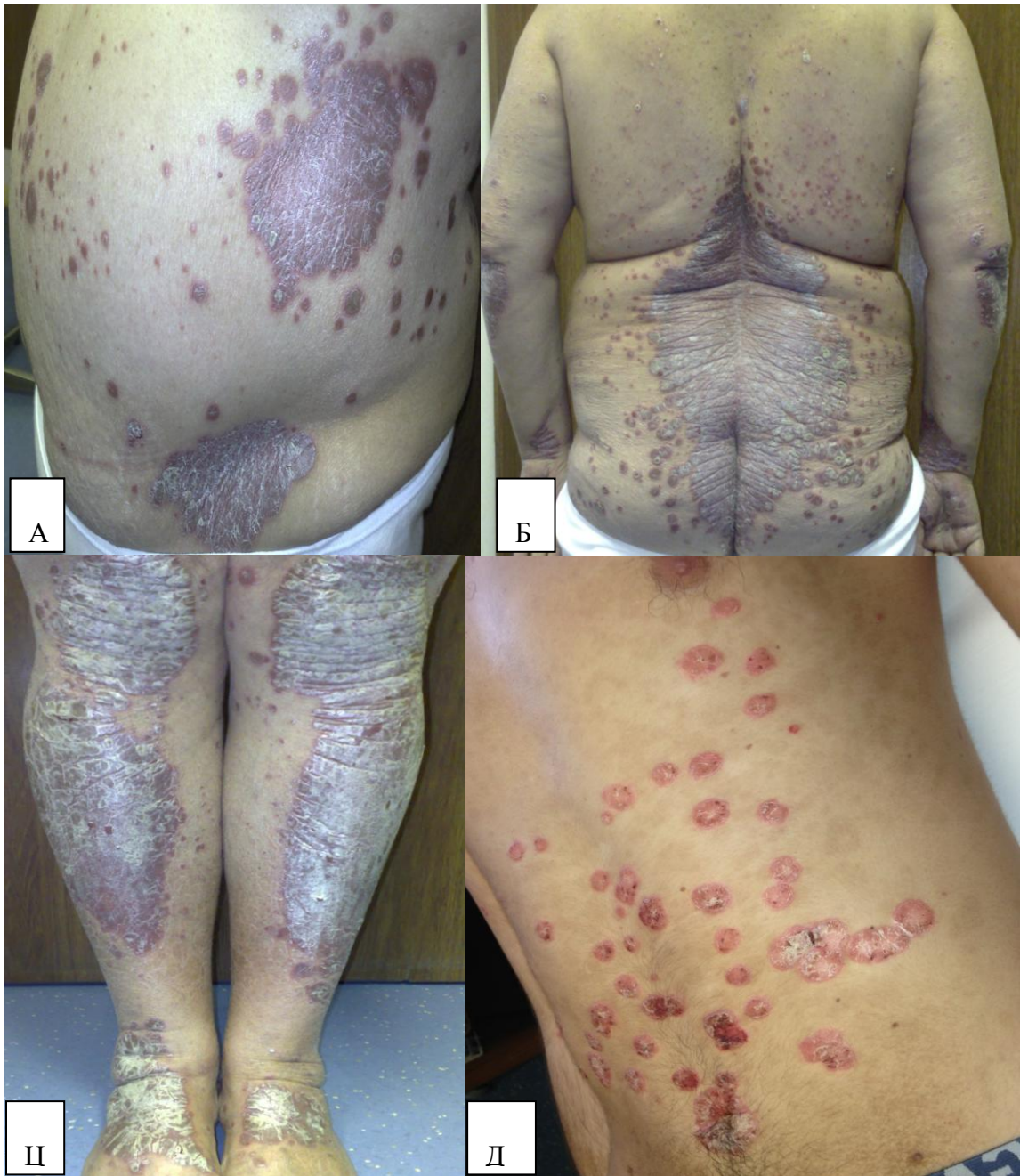
псоријазе, нарочито у акутној фази обољења.^{23 24} Хронична запаљенска природа псоријазе подржава претпоставку да иста предиспонира настанак КВБ, тако што одржава проинфламаторно односно протромботично стање.^{25 26}

1.2. КЛИНИЧКО ИСПОЉАВАЊЕ ПСОРИЈАЗЕ

Псоријаза се фенотипски испољава на кожи и ноктима. Обухвата морфолошки различите облике чије је испољавање у распону од благих до тешких и екстензивних форми, са одговарајућим негативним утицајем на квалитет живота.²⁷ Актуелна фенотипска класификација представља резултат консензуса Међународног већа за псоријазу (енг. *International Psoriasis Council*) из 2007. Године.²⁸

1.2.1. Хронична плак псоријаза (*Psoriasis vulgaris in placibus*)

Среће се код 80-90% оболелих, уз осећај свраба код њих до 60%. Лезија на кожи је еритематозна папула или плоча са беличастом слабо адхерентном љуспом (сквамом) преко, најчешће јасно ограничена од остале коже (Слика 2). Предилекциона места за настанак ове форме су лактови, колена, поглавина, умбиликална, глутеална и сакрална регија коже. Лезије могу бити појединачне или генерализоване, најчешће овалног облика (дискоидне), али и у облику прстена (ануларне), линије (линеарне), налик на географску мапу (*psoriasis geographica*). Ређе, после нагло прекинутог лечења потентним топијским стероидима поред типичних плак лезија могу се јавити и гнојанице (*psoriasis cum pustulationem*), а то је посебан облик генерализоване пустулозне псоријазе. Акутно погоршање може да води и у правцу еритродермијске форме болести, када је захваћена површина коже >90%.²⁸



Слика 2. Плак псоријаза код болеснице са израженом псоријазом (ПАСИ ≥ 10)(А,Б,Ц) и код болесника са благо израженом псоријазом (ПАСИ < 10)(Д)

Псоријаза прегипа (интертригиозна, инверзна). Испољава се на прегибним површинама (аксиле, ингвинуми, субмамарно) у виду минимално сквамозних или несквамозних еритематозних папула/плоча или дифузног еритема са влажењем, често

праћених сврабом. Окидач за настанак лезија може бити инфекција *Candidom albicans*, што се често дешава на прегибним и влажним површинама.²⁸

Псоријаза поглавине. Капилицејум је регија која је најчешће промењена код плак псоријазе. Код великог броја болесника је иницијална локализација. Промене су у виду дискретних плакова до захваћености целе површине капилицејума или дебелим плочама или сквамозним површинама које подсећају на себороични дерматитис. Предилекциона места су ретроаурикуларне површине и потиљак, често се промене шире и по ободу чела (*corona psoriatica*).²⁸

Себомпсоријаза. Назив сугерише морфолошку сличност и анатомску дистрибуцију као у случају себороичног дерматитиса, што подразумева назолабијалне бразде, образе, нос, ушне шкољке, обрве, део чела према косматом делу поглавине, космати део поглавине, престерналну и интерскапуларну регију. Препознају се као облик псоријазе једино када су удружени са типичним плак псоријазним лезијама на другим површинама коже.²⁸

Не-пустулозна псоријаза дланова и/или табана. Ова форма се испољава у виду (конфлуентног) еритема и десквamacије, танких плакова и слабо ограничених сквамозних површина са фисурама или конфлуентним плочама које се шире према зглобовима ручја односно скочним зглобовима и према сводовима дланова и табана.²⁸

1.2.2. Гутатна (капљична) псоријаза

Лезије су пречника до 10 милиметара, налик на капљице, обично се јављају код деце и младих, најчешће на трупу, у 2/3 случајева после стрептококног фарингитиса, а овај облик повезује се са повећаним ризиком за појаву плак псоријазе касније у животу.^{29 30} Јавља се и код особа које већ имају хроничну плак псоријазу уколико дође до стрептококне инфекције у међувремену (“*guttate flare*”).

1.2.3. Пустулозна псоријаза.

Јавља се у две форме, локализованој и генерализованој. Генерализована пустулозна псоријаза (ГПП) има 4 облика:

1. Генерализована пустулозна псоријаза *Von Zumbusch* типа, са појавом малих, мономорфних пустула на основи еритродермије или ширењем ивице инфламаторних плакова, уз грозницу и слабост. Ова форма може се јавити *de novo*, обично после наглог прекида терапије топијским стероидима или у присуству постојеће плак псоријазе (25) и често је удружена са артритисом.
2. Ануларна ГПП се испољава ануларним лезијама са еритемом, десквамацијом и пустулама по ободу, а лезије се шире центрифугално унутар неколико сати или дана, уз регресију централно.
3. Акутна ерупција ситних пустула које настају и регредирају унутар неколико дана у виду егзантематозне форме, што се дешава после инфекције или као реакција на лек (обично на литијум).
4. *Psoriasis cum pustulationem* подразумева појаву пустула на постојећим псоријазним плаковима, обично на ивицама.

Што се локализованих форми тиче, палмоплантарна пустулоза (ППП) се данас посматра као засебни ентитет, како због клиничке слике (пустуле на еритематозној основи са хиперкератозом које готово никад не прелазе на дорзалне површине коже), већ и због епидемиолошких, генетских и биолошких карактеристика³¹³². У 20% случајева ППП је удружена са плак псоријазом²⁸. *Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau* представља облик локализоване пустулозне псоријазе у акралној дистрибуцији, са дистрофијом ноктију шака и стопала, црвенилом, пустулама и отоком паронихијума и десквамацијом, често повезан са ППП или плак псоријазом.³³

1.2.4. Еритродермијски облик псоријазе

Псоријаза која захвата $\geq 90\%$ површине коже, у виду генерализованог еритема са десквамацијом до ексфолијације, назива се еритродермијском псоријазом. Најчешће се развија као последица неадекватног лечења вулгарне псоријазе, али се може развити и *de novo*.

1.2.5. Псоријаза ноктију

Јавља се код око 40-50% оболелих од псоријаза²⁸. Псоријаза ноктију без псоријазних лезија на кожи јавља се код 5-10% болесника. Патолошки процес захвата нокатно лежиште и структуре матрикса нокта што води ка клиничком испољавању у виду 4 абнормалности које се могу јавити било засебно било заједно : тачкаста улегнућа на нокатној плочи („*pitting*“), одвајање дисталног дела нокатне плоче од нокатног лежишта (онихолиза), светло смеђе трансlucentне промене под нокатном плочом („знак улане мрље“) и задебљање нокатне плоче са хиперкератозом нокатног лежишта (субунгвална хиперкератоза).^{34 35} Болесници са артритисом у већини имају промене на ноктима. Захваћеност нокта може бити „маркер“ за псоријазни артритис поготово одговарајућег дисталног интерфалангеалног зглоба.³⁴

1.3. КЛАСИФИКАЦИЈА ПСОРИЈАЗЕ У ОДНОСУ НА ВРЕМЕ ПОЈАВЕ

Henseler и *Christopher* су установили 2 типа не-пустулозне псоријаза у односу на животну доб у тренутку појаве болести, експресију HLA и породичну анамнезу.³⁶

Тип 1, који се јавља пре 40. године живота, што обухвата 75% болесника, код којих постоји јака веза са генима унутар MHC класе 1 на хромозому *бр* и то најчешће *HLA-Cw*0602*, уз позитивну породичну историју. Јавља се у просеку у 16. години код женског пола, а у 22. години код мушког пола.³⁶ Као егзогени „окидач“ може се јавити стрептококни фарингитис.³⁷

Тип 2, који се јавља после 40. године живота са пиком између 55-60 година (просечно у 60. години живота код женског пола и 57. години живота код мушког пола), учесталим присуством *HLA-Cw2* и негативном породичном анамнезом.

1.4. ПРОЦЕНА ПРОШИРЕНОСТИ И ИНТЕНЗИТЕТА ПЛАК ПСОРИЈАЗЕ

Објективна процена проширености и интензитета плак псоријазе, као и процена ефикасности терапије подразумевају заједно објективно и субјективно сагледавање, као и процена утицаја болести на квалитет живота болесника. Најчешћи, стандардизовани и широко прихваћени инструменти за евалуацију псоријазе су: *Body Surface Area* (BSA), *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) и *Physician's Global Assessment* (PGA).³⁸ PASI скор прецизније објективизује процену у односу на PGA, због чега је препоручен за клиничке студије.³⁹

Body surface area (BSA) одређује проценат површине коже захваћене псоријазом. Користи се површина длана оболеле особе заједно са површином скупљених прстију, што представља око 1% BSA.⁴⁰

Psoriasis area and severity index (PASI score) је најчешће коришћена скала за евалуацију плак псоријазе, а израчунава се помоћу формуле Фредриксона и Петерсона.⁴¹ Одређују се површина захваћене коже, интензитет еритема, инфилтрације (дебљина плака) и десквamacије, за 4 регије тела: глава, труп, горњи и доњи екстремитети (Прилог бр. 1). За процену ефикасности терапије, ПАСИ 50 означава 50% редукције скорa, ПАСИ 75 означава 75% редукцију скорa, а ПАСИ 90 за 90% редукцију скорa.⁴²

Physician's global assessment (PGA) представља просечну процену свих лезија независно од дистрибуције, базирану на степену еритема, десквamacије и индурације (степеновано од 0 до 4). На тај начин се псоријаза означава као непостојећа или готово непостојећа, блага, умерена и изражена.³⁹

1.4.1. ПРОЦЕНА ТЕЖИНЕ ПСОРИЈАЗЕ

За клиничку праксу и потребе епидемиолошких студија, као и оних клиничких студија које утврђују ефикасност лекова потребна је дефиниција тежине болести, односно дефиниција тешке псоријазе⁴²⁴³. Актуелни Европски консензус из 2011. године сугерише

следећу поделу: 1. блага псоријаза („*mild*“): BSA ≤ 10 и PASI ≤ 10 и DLQI ≤ 10 и 2. умерена до тешка („*moderate to severe*“): BSA > 10 или PASI > 10 или DLQI* > 10.⁴⁴

* (DLQI: енг. *Dermatology Life Quality Index*, метода одређивања психосоцијалног утицаја псоријазе)

1.5. ПСИХОСОЦИЈАЛНИ УТИЦАЈ ПСОРИЈАЗЕ

Квалитет живота болесника који је повезан са болешћу (псоријазом) (енг. *health related quality of life* - HRQoL) није у директној вези са објективним интензитетом болести, али показује снажну везу са депресивним понашањем, идејама о суициду, са анксивношћу и погоршањем друштвеног статуса.^{45 46} Нарушено психофизичко функционисање оболелих од псоријазе потпуно је поредиво са стањем које се може наћи код оболелих од канцера, КВБ, тешких форми артритиса, шећерне болести или депресије.⁴⁵ Степен клиничког побољшања који је потребан да се побољша HRQoL код оболелих од псоријазе је велик (≥PASI 75).^{47 48} Лош психосоцијални аспект здравља, те континуиран емоционални стрес који ови болесници трпе представљају факторе ризика за погоршање псоријазе, те се сматра да поступци усмерени ка побољшању тог аспекта здравља доприносе већој ефикасности терапије против псоријазе.^{49 50 51} Методе одређивања психосоцијалног утицаја псоријазе су бројне и јасно дефинисане: *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Skindex*, *Psoriasis Disability Index* и други.^{52 53}

1.6. ТЕРАПИЈА ПСОРИЈАЗЕ

1.6.1. ТОПИЈСКА ТЕРАПИЈА

Модалитети топијске терапије су бројни и најчешће довољни за већину од 80% оболелих од псоријазе са благо до умерено испољеном болешћу.^{54 55 56 57} Поред ове индикације, топијска терапија се прописује и уз системску терапију псоријазе укључујући фототерапију, као додатна. Не препоручује се као монотерапија код изражене или рекалцитрантне форме псоријазе. При томе је потребно водити рачуна о локализацији промена (поглавина, лице, прегибне површине коже, гениталије), облику лека (раствор,

гел, маст, крем, шампон, уље или спреј) и дужини примене. Следеће терапијске опције су на располагању:

Дитранол (антралин) и катрани. Делују кератолитички, а дитранол вероватно делује и блокадом активације Т-лимфоцита и инхибицијом проинфламаторних цитокина. Могу се примењивати дуготрајно и безбедно, са високом ефикасношћу.

Аналози витамина Д3 (калципотриол, такалцитол и калцитриол). Од поменутих, најефикаснији је калципотриол. Нормализује пролиферацију кератиноцита. Показали су у високу ефикасност у дечијем узрасту. Лекови су безбедни и могу се комбиновати са фототерапијом (П-УВА). Постоји ризик од хиперкалцемије ако се наноси у дози већој од 100 грама недељно.

Кортикостероиди (најзаступљенији су: хидрокортизон, алклометазон, мометазон, бетаметазон, флуоцинонид и клобетазол). Имају противупални, антипролиферативни, вазоконстриктивни и имуносупресивни ефекат. Високо су ефикасни, са бољим резултатом, али краћом ремисијом у односу на дитранол и катран. После прекида лечења чести су брзи рецидиви („*rebound*“ феномен), а дуготрајна примена, у зависности од потентности стероида, може да доведе до бројних нежељених ефеката као што су атрофија коже, хипертрихоза, стрије, телангиектазије, стероидне акне, глауком, тахифилаксија и прелазак плак псоријазе у пustuлозну форму.

Ретиноиди (тазаротен). Средње је ефикасности, ординира се код псоријазе где је *BSA* <20%, као монотерапија или уз топијски кортикостероид. Понекад, на месту примене могу се јавити свраб и жарење, црвенило и љуспање. Због тератогености не сме се користити током периода трудноће и лактације.

Калцинеурински инхибитори (такролимус, пимекролимус). Делују на псоријазне лезије локалним блокирањем проинфламаторних цитокина. Обично се прописују, са добрим ефектом, за псоријазу на лицу и за инверзне облике псоријазе, тј. на места где је кожа тања, ради лакше пенетрације и ефикасности.

Емолијенси. Употреба емолијентних масти и крема доприноси смањењу осећаја свраба, смањењу десквамације, уз појачање пенетрације диферентне антипсоријазне терапије.

Кератолитици (салицилна киселина). Смањују повезаност између кератиноцита и смањују рН вредност корнеалног слоја. Салицилна киселина се обично додаје кортикостероидном леку ради смањења хиперкератозе и десквамације, а доприноси бољој пенетрацији лека. Треба га избегавати код деце због могућег салицилизма у случају наношења на веће површине коже.

1.6.2 ФОТОТЕРАПИЈА

Базирана је на контролисаном излагању коже вештачким изворима УВА и УВБ зрачења у циљу повлачења псоријазних промена. Ултравиолетно зрачење доводи до оштећења ДНК и апоптозе кератиноцита и Т-лимфоцита у дерму, индукције имуномосупресивних цитокина и супресије инфламаторних цитокина.^{58 59}

П-УВА фотохемотерапија. Пре излагања коже УВА зрачењу таласне дужине око 365 нанометара орално се узима псорален (8-метоксипсорален, 5-метоксипсорален), као фотоактивна супстанција. Енергија УВА зрачења је потребна за пласирање псоралена у ДНК, што за резултат има иреверзибилну фотоинхибицију синтезе ДНК и инхибицију митозе. Цитостатско деловање је због дубине продирања УВА зрака ограничено само на епидерм. Терапија је врло ефикасна, код 75-100% болесника за 4-6 недеља постиже се PASI 75. Индикувана је код болесника са плак псоријазом где је BSA >10 и код палмоплантарне псоријазе, понекад у комбинацији са ретиноидима (ацитретин), 2-3 пута недељно. Контраиндикувана је код болесника који имају болест повезану са фотосензитивношћу (на пр. еритемски лупус), као и код оних који се лече са циклоспорином, код трудница и код жена у периоду лактације.

УВБ фототерапија. Данас се за лечење псоријазе користи тзв. ускоталасна УВБ фототерапија која емитује зрачење од 311 нанометара таласне дужине. Терапија је ефикасна, код 50-75% болесника, за 4-6 недеља постиже се PASI 75. Индикувана је код болесника са плак псоријазом где је BSA >10, код болесника са неефикасном топијском терапијом и код болесника са перзистентном гутатном псоријазом. Терапијске сеансе су од 2 до 5 пута недељно, а понекад се лечење УВБ фототерапијом комбинује са применом ацитретина. Контраиндикувана је код болесника који имају болест повезану са

фотосензитивношћу, код болесника са анамнезом о вишеструким немеланомским туморима или са меланомом.

1.6.3. КОНВЕНЦИОНАЛНА СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА

Класични системски лекови за лечење псоријазе су цитостатици (метотрексат), ретиноиди (ацитретин) и имуносупресиви (циклоспорин).^{60 61 62} Врло ретко, оправдана је употреба системских кортикостероида и то у случају пустулозне псоријазе у току трудноће.

Метотрексат. Овај високо ефикасан лек инхибише синтезу ДНК у кератиноцитима у деоби уз инхибицију хемотаксе полиморфонуклеара и блокаду активације макрофага. Индикуван је за болеснике са псоријазним артритисом, мада се ординира и код болесника који имају промене на великим површинама коже, код резистентних промена на мањој површини коже или код других облика (на пр. код палмоплантарне псоријазе или псоријазе поглавине) код којих друга терапија није дала добар терапијски одговор. Уобичајена доза износи од 0.2 mg/kg телесне масе, једном недељно. Контраиндикуван је код трудница, односно особа у репродуктивном периоду које планирају породицу (код мушкараца изазива реверзибилну олигоспермију). Метотрексат је мијелосупресиван и хепатотоксичан, може довести до фиброзе плућа и гастроинтестиналне токсичности, као и до реактивирања хроничних инфекција (на пр. туберкулозе).

Ацитретин. Ретиноиди редукују пролиферацију кератиноцита, уз регулацију диференцијације епидерма, имуномодулацију и противупално деловање. Индикуван је за генерализовану вулгарну псоријазу (без артритиса), еритродермијске и пустулозне облике псоријазе, као и за умерену плак псоријазу, псоријазу дланова и табана или псоријазу на поглавини, резистентне на топијску терапију, у случајевима када оболели нису кандидати за фототерапијско лечење. Лек испољава пуно дејство најраније за 3 месеца, а може се комбиновати са топијском терапијом, метотрексатом и фототерапијом (*Re PUVA*, *Re UVB*). Дозира се једном дневно уз оброк, 10-50 мг. Контраиндикуван је због тератогености код трудница и жена у репродуктивном периоду које желе да рађају (после завршетка терапије потребне су чак 3 године контрацепције), као и код тешких обољења јетре и бубрега. Ацитретин може довести до лезије јетре уз пораст трансминаза, хиперлипопротеинемije (нарочито хипертриглицеридемије), сувоће коже и слузокожа, као и погоршања ноћног и

колорног вида. Дуготрајна примена код деце може да доведе до превременог затварања епифиза, хиперостозе скелета и осификације лигамената.

Циклоспорин. Лек највероватније инхибише прву фазу активације Т-лимфоцита, те имуносупресивним деловањем смањује инфламацију. Индикуван је за лечење еритродермијске и генерализоване пустулозне псоријазе, код генерализоване плак псоријазе резистентне на друге облике лечења. Добар је избор за жене у генеративном периоду. Терапијски одговор је већ за неколико недеља (за 16 недеља постиже се PASI 75 код 80-90% оболелих), а лек се ординира у дози од 2.5 до 5 mg/kg телесне масе, у две дневне дозе, са постепеним снижавањем дозе по ремисији псоријазе. Лек је оптималан за краткотрајну примену, најдуже до 2 године, због нефротоксичности (ренална фиброза и ренална инсуфицијенција) и хипертензије.

1.6.4. БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА ПСОРИЈАЗЕ

Дејство ове високо ефикасне терапије заснива се на инхибицији различитих цитокина и молекула који блокирају сигналне путеве, што мења имунски одговор и каскаду запаљенског процеса, чиме се постиже терапијски одговор.^{63 64 65 66} У Европи су за лечење псоријазе са или без псоријазног артритиса одобрена 4 лека која припадају двома подгрупама биолошке терапије (анти-*TNF α* и анти-*IL12* лекови). Анти-*TNF α* блокирају везивање *TNF α* за рецепторе чиме ометају сигнални и запаљенски пут условљен поменутиим цитокином, чиме се супримира запаљење и активација Т-лимфоцита. Развијени су фузиони протеин (са суфиксом „цепт“ у називу) и моноклонска антитета (са суфиксом „маб“ у називу). У биолошку групу анти-*TNF α* лекова спадају етанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб. Анти *IL12/23* лек, устекинумаб, инхибира активацију и пролиферацију Т-лимфоцита у правцу субпопулације регулаторних лимфоцита (Th1 и Th17), чиме блокирају *IL12/23* цитокине, што успешно супримира запаљење. Индикација за ову врсту лекова је генерализована псоријаза или резистентне форме локализоване псоријазе, псоријаза дланова и табана, као и псоријазни артритис. Због високе цене лечења, примењују се као друга линија терапије псоријазе, уколико топијска, конвенционална системска и фототерапија нису дале задовољавајући терапијски одговор.

Контраиндикације су акутне тешке инфекције, латентна туберкулоза, тежак облик миокардиопатије и оштећења јетре, малигни тумори и демиелинизујуће болести ЦНС-а. Начелно, биолошки лекови су подношљивији у односу на класичну системску терапију, са мање нежељених дејстава, те се као најчешћа јављају акутне респираторне инфекције горњих дисајних путева, главобоља и свраб. Терапија је контраиндикувана код трудница и у периоду дојења.

1.7. ПСОРИЈАЗА И КОМОРБИДИТЕТИ

1.7.1. ОПШТИ АСПЕКТ

Коморбидитет се традиционално дефинише као стање које у актуелном тренутку коегзистира или је коегзистирало са примарним обољењем односно обољењем од примарног интереса. Потребно је јасно раздвојити од обољења која имају заједничку имунолошку патогенезу (мешовита болест везивног ткива и одговарајућа стања на кожи, на пример) или обољења коже која су у вези са специфичним интернистичким обољењима (нодозни еритем и саркоидоза, на пример).⁶⁷ Из угла превенције, обољење коже има значај могућег раног “маркера” системског обољења, што води ка правовременој идентификацији таквог пацијента. Затим, веза између дерматозе и коморбидитета води ка бољем разумевању патогенезе оба стања и условљава мултидисциплинарни приступ и лечење, мада неки коморбидитети могу бити контраиндикација за терапију обољења коже или терапија за коморбидитете може бити у интеракцији са терапијом за обољење коже.

Почетком овог века, псоријаза је од статуса обољења коже са могућим артритисом као једином препознатом системском манифестацијом, прешла у статус имунски посредованог проинфламаторног системског обољења са бројним коморбидитетима (табела 1), у првом реду кардиоваскуларним и метаболичким (уз малигнитете, психијатријска обољења и остеопорозу), те је тзв. “псоријазни марш” отворио даља питања за клиничку праксу и даља истраживања.⁶⁸ Од свих дерматолошких обољења највише су истраживане придружене болести управо код псоријазе.⁶⁹ ⁶⁷ Те студије су махом биле опсервационог типа, што не доводи до јасног раздвајања између повезаности и узрочности (каузалитета),

али доводи до претпоставки које подстичу даља истраживања вероватних заједничких основа (имуно)патогенезе.

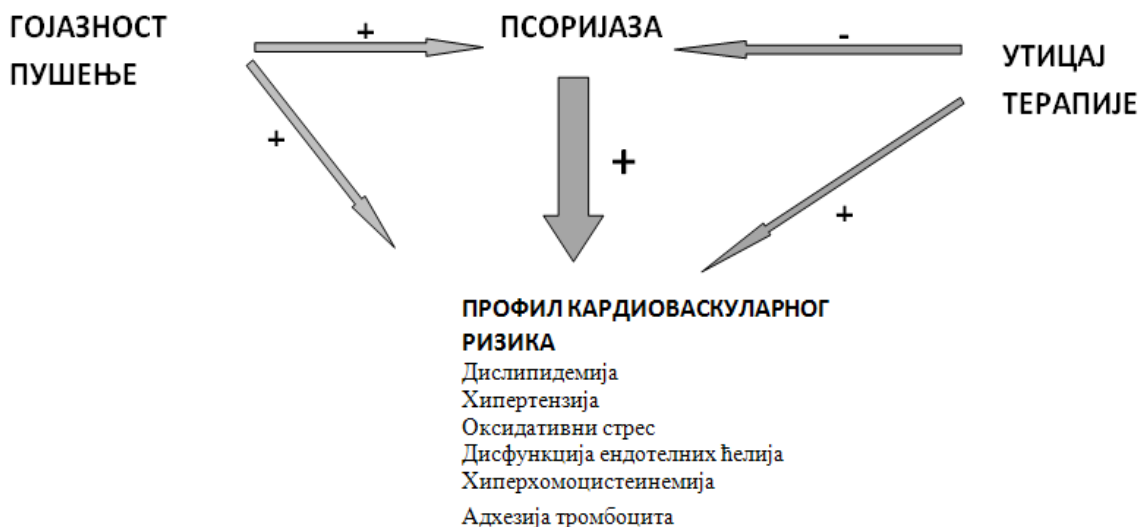
Табела 1. Коморбидитети повезани са псоријазом (преузето и адаптирано из: Wakkee M, Comorbidities in dermatology⁶⁷)

КОМОРБИДИТЕТИ ПОВЕЗАНИ СА ПСОРИЈАЗОМ
<i>КАРДИОВАСКУЛАРНЕ БОЛЕСТИ</i>
дијабетес мелитус хипертензија атеросклероза ангина пекторис инфаркт миокарда периферне васкуларне болести цереброваскуларни инсулт
<i>МАЛИГНИТЕТИ</i>
немеланомски канцери коже лимфом акутна промијелоцитна леукемија карцином плућа карцином панкреаса карцином дојке карциноми вулве, пениса и бешике карцином бубрега
<i>ИНФЕКЦИЈЕ</i>
<i>ДЕПРЕСИЈА</i>
<i>ОСТЕОПОРОЗА</i>
<i>ЗАПАЉЕНСКА БОЛЕСТ ЦРЕВА</i>
Кронова болест Целијакија
<i>ХРОНИЧНА ОПСТРУКТИВНА БОЛЕСТ ПЛУЋА</i>
<i>НЕ-АЛКОХОЛНА СТЕАТОЗА ЈЕТРЕ</i>

1.7.2. ВЕЗА ИЗМЕЂУ ПСОРИЈАЗЕ И КОМОРБИДИТЕТА

Стање хроничног запаљења представља директну везу између псоријазе и повезаних болести услед повећане концентрације TNF α , у првом реду. Постоје и други утицаји на ту везу (слика 3): с обзиром да псоријаза доводи до симптома депресије⁷⁰ уз погоршан

HRQL, може доћи до непожељног понашања које се испољава пушењем, повећаним уносом алкохолних пића, физичком неактивношћу и претераним уносом хране што доводи до гојазности, а поменути елементи таквог понашања представљају независне факторе ризика и за настанак и многих других болести. Насупрот томе, пушење и гојазност су препознати као фактори који повећавају ризик за развој псоријазе.^{71 6}



Слика 3. Псоријаза је стање системског запаљења са последицом у виду неповољног профила кардиоваскуларног ризика. Тај ризик се директно повећава због нездравог животног стила (гојазност, пушење) и индиректно због погоршања псоријазе. Системска антипсоријазна терапија смањује хронично запаљење, али уз могуће нежељене кардиоваскуларне ефекте.

Преузето и адаптирано из: Wakke M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities.⁷²

Затим, терапија псоријазе повећава ризик за настанак више коморбидитета, као што су КВБ, дислипидемије и остеопороза, док поједини лекови ординирани у циљу лечења коморбидитета могу индуковати или погоршати псоријазу, какви су на пример литијум и β-блокатори. Не треба заборавити ни „детекцијску грешку“, јер је очекивано да оболели од псоријазе чешће посећују лекара те је и већа могућност за детекцију до тада непрепознатих обољења, као што су остеопороза, хиперлипидемија и артеријска хипертензија.^{73 70}

Да би се резултат правилно интерпретирао потребно је да опсервационе студије буду на великом броју испитаника, међутим оне могу да детектују само везу између псоријазе и пратећих болести, али не доводе до каузалности.⁷³

1.7.3. ПСОРИЈАЗНИ АРТРИТИС

Први препознат коморбидитет псоријазе је ПсА, а за ту везу се зна од средине XIX века. Преваљенција ове серонегативне артропатије међу оболелим од псоријазе је од 6 до 40%,⁷⁴ међутим знатно већи број болесника се жали на болне зглобове.

Као засебан клинички ентитет ПсА је препознат 1964. године, од стране Америчког удружења за реуматизам (енг. ARA, American Rheumatism Association) Може се испољити на следећи наћин: као артритис дисталних интерфалангеалних зглобова, симетрични полиартритис, асиметрични олигоартритис, спондилитис или мутилантни артритис.⁷⁵

Тегобе са зглобовима јављају се од 7 до 10 година од појаве псоријазе, у око 10% случајева ПсА није удружен са манифестном псоријазом на кожи, а код $\frac{3}{4}$ оболелих појави ПсА претходи појава псоријазе. Пацијенти код којих се псоријаза јавила рано и изразита је, они који имају промене на ноктима и они који имају пустулозни облик псоријазе, имају највећу вероватноћу за појаву ПсА. Најједноставнији дијагностички критеријуми обухватају инфламаторни артритис, псоријазу и негативан серолошки налаз реуматоидног фактора (РФ), међутим сада су у употреби Класификациони критеријуми за ПсА (енг. CASPAR: classification criteria for psoriatic arthritis), уведени 1996. године (табела 2)⁷⁶ који укључују, између осталог, и породичну анамнезу о постојању псоријазе у породици, промене на ноктима и стварање јукстартикуларне нове коштане формације. Ток ПсА је прогресиван, са потенцијалним иреверзибилним оштећењем зглобова који доводе до губитка функције и инвалидитета, те је од највећег значаја рано постављена дијагноза и правовремено лечење.⁷⁷

Табела 2. CASPAR класификациони критеријуми за псоријазни артритис (адаптирано са: <http://www.rheumatologynetwork.com/psoriatic-arthritis/classification-criteria-psoriatic-arthritis-caspar>)

ДОКАЗ ЗА ПОСТОЈАЊЕ ПСОРИЈАЗЕ
А. Актуелно присуство промена на кожи ^а Б. Анамнестички податак о ранијем присуству псоријазних промена Ц. Податак о постојању псоријазе у породици
ПСОРИЈАЗНА ДИСТРОФИЈА НОКТА/НОКТИЈУ
НЕГАТИВАН НАЛАЗ РЕУМА ФАКТОРА (методом <i>ELISA</i> или нефелометријски)
ДАКТИЛИТИС (један од А. или Б.) актуелни дактилитис податак о ранијем постојању дактилитиса
РАДИОГРАФСКИ НАЛАЗ НОВЕ ЈУКСТААРТИКУЛАРНЕ КОШТАНЕ ФОРМАЦИЈЕ

^aАктуелно присуство псоријазних промена на кожи носи 2 поена; остали критеријуми по 1 поен; потребно је 3 или више поена за дијагнозу псоријазног артритиса, поред запаљења зглоба (ситни зглобови, кичма, ентезално)

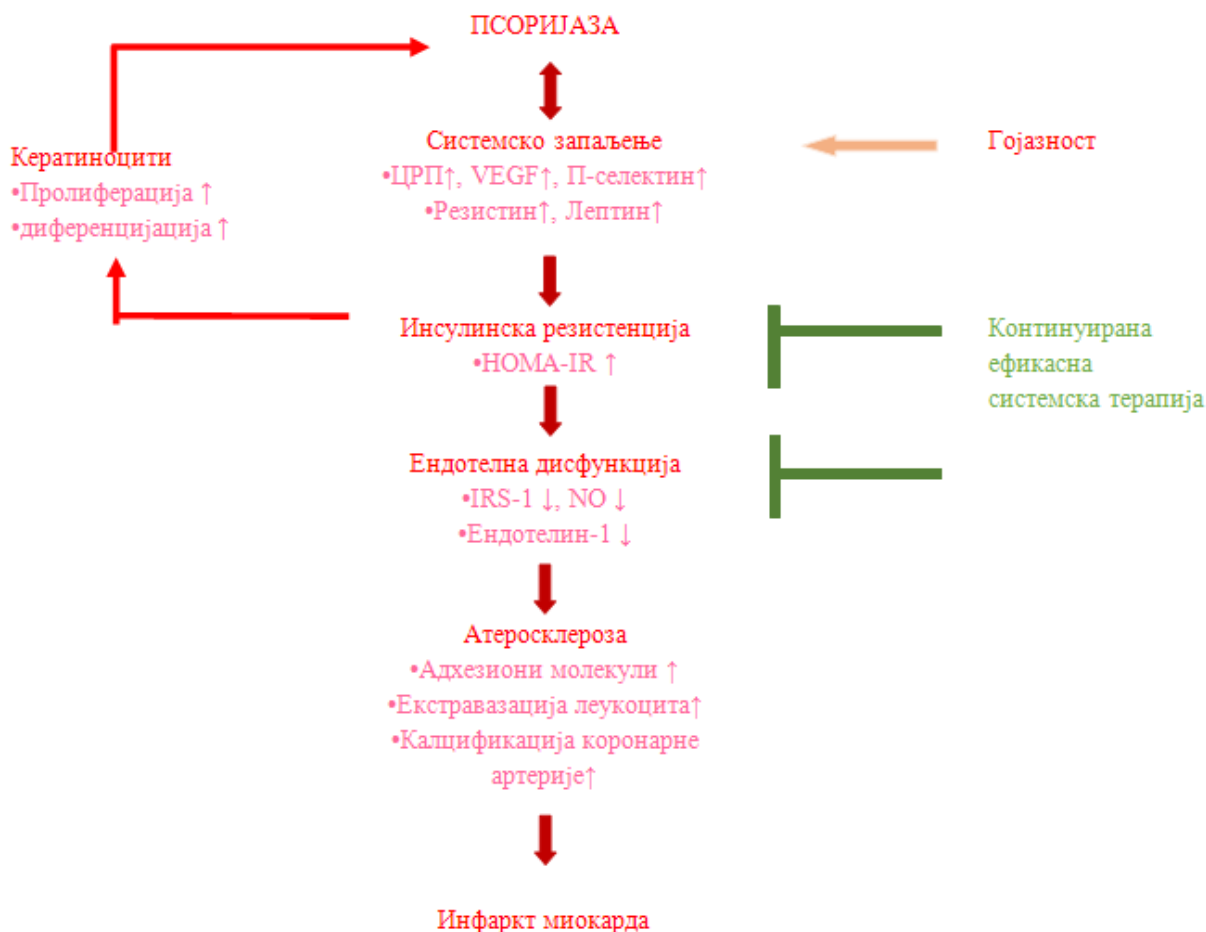
Студија Wong-а и сар. утврдила је да је ПсА повезан са повећаним морталитетом у односу на општу популацију.⁷⁸

1.7.4. ПСОРИЈАЗА И КАРДИОВАСКУЛАРНИ И МЕТАБОЛИЧКИ КОМОРБИТЕТИ

1.7.4.1. КОНЦЕПТ „ПСОРИЈАЗНОГ МАРША“

Концепт псоријазног марша нам представља узрочну везу између псоријазе и кардиоваскуларних болести. Термин уводе *Boehnke* и сар. 2011. године,⁶⁸ да би показали како системско запаљење доводи до инсулинске резистенције која провоцира дисфункцију ендотелних ћелија, што за исход има атеросклерозу са последицама у виду инфаркта срца и/или možданог удара. Наглашава се значај проширене и изражене псоријазе и њена веза са кардиоваскуларним болестима што за последицу има повећан морталитет. Аутори признају да овакав концепт једнодимензионалне каскаде води ка прекомерном поједностављењу узрочно-последичне везе и да нису сувише узимали у разматрање улогу тзв. генске суцептибилности. Ефикасна системска терапија може прекинути „псоријазни марш“ утицајем на инсулинску резистенцију и ендотелну дисфункцију.

Слика 5. Концепт „псоријазног марша“, преузето и адаптирано из: *Boehnke. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity.*⁶⁸



CRP (енг. *C reactive protein*), VEGF (енг. *Vascular Endothelial Growth Factor*: фактор раста васкуларног ендотела). HOMA-IR (индекс инсулинске резистенције), IRS-1 (енг. *Insulin receptore substrate-1*: сигнални протеин кодиран од стране IRS-1 гена), NO (азот оксид).

Више епидемиолошких студија потврдило је повећан кардиоваскуларни ризик код оболелих од тешког облика псоријазе.^{79 80} Такође, студијом пресека утврђене су веће концентрације биомаркера инфламације (ЦРП) и цитокина које продукују адипоцити (адипокини) у корелацији са већим ПАСИ скором, али не и са индексом телесне масе.⁸¹ И концентрације других биомаркера-индикатора системског запаљења у серуму били су значајно веће код оболелих од псоријазе поред Ц-реактивног протеина као што је васкуларни ендотелни фактор раста (VEGF)^{82 83} и П-селектин (индикатор активације тромбоцита).^{84 85} Међутим, нису само стандардни биомаркери системског запаљења нађени у серуму оболелих већ и поменути адипоцитокени као што су резистин и лептин који функционишу као антагонисти инсулина.^{81 86}

1.7.4.2. ИНСУЛИНСКА РЕЗИСТЕНЦИЈА И ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЈА

Системско запаљење индукује инсулинску резистенцију (ИР), која представља смањено преузимање глукозе од стране метаболички активних ћелија на које делује инсулин (масно и мишићно ткиво). Урођени фактори за настанак ИР укључују мутацију гена за инсулински рецептор и стварање антитела према том рецептору, док у стечене факторе спадају старији узраст, физичка неактивност, исхрана, глико- и липотоксичност.⁸⁷

Резистенција адипозног ткива на инсулин доводи до липолизе и ослобађања слободних масних киселина, а поменуто узрокује повећану синтезу триглицерида (ТГ) у јетри. Као последица, развијају се хипертриглицеридемија и не-алкохолни стетатохепатитис. ИР је централни догађај који је заједнички за гојазност, МС и дијабетес мелитус тип 2 (ДМ2)⁸⁸, али узрок није у потпуности јасан: претпоставља се да вишак ТГ који се нагомилава у јетри и мишићном ткиву индукује ослобађање интермедијерних супстанци (диацил-глицерол и/или церамид) које блокирају инсулинске рецепторе. На инсулинске рецепторе утичу и TNF α и IL-6 чија је повећана продукција регистрована код гојазних и оболелих од МС. С обзиром да макрофаги инфилтришу адипозно ткиво, интеракција макрофага и адипоцита води ка ослобађању адипоцитокина и других инфламаторних цитокина, чији део делује и на инсулинску активност.⁸⁹

Студијама пресека доказано је да код оболелих од псоријазе постоји ИР, односно да је ХОМА-ИР значајно већи код оболелих од псоријазе у односу на контролну групе испитаника.^{81 90 91} Важност инсулина је и у његовој функцији као вазоактивног хормона јер интравенски примењен појачава проток крви и вазодилатацију.⁹² Инсулин активира пут митоген-активирани протеин киназе (МАПК) у ћелијама ендотела, која има проатерогени учинак.⁹³ Дисфункција ендотелних ћелија представља поремећај баланса у ослобађању фактора вазодилатације (простациклин и азот-моноксид) и фактора вазоконстрикције (ендотелин-1 и ангиотензин-2).^{94 95} Ендотелин-1, према новим сазнањима, продукују кератиноцити и значајно је повишене концентрације код оболелих од псоријазе^{96 97}, што укупно узевши, као последица поремећеног баланса може водити ка накупљању леукоцита, расту глаткомишићних ћелија крвног суда, поремећају коагулације, васкуларном запаљењу, атеросклерози и тромбози.⁹⁸ Везу између ИР и

ендотелне дисфункције представља и ниска експресија ИРС-1, кључног протеина за инсулински рецептор са ефектом на преузимање глукозе у масним ћелијама и производњи азот-моноксида у ендотелним ћелијама, што је налаз код особа са израженом ИР, уз високе концентрације проинсулина и инсулина, а код истих је рана (субклиничка) атеросклероза потврђена налазом повећане дебљине каротидне интима-медије.⁹⁹ Налази сугеришу да стресор, какав је нпр. хипергликемија, доводи до оксидативног стреса заједно са дисрегулацијом IRS-1 у масним и ендотелним ћелијама, са ИР и дисфункцијом ендотелних ћелија као последицом⁶⁸. Ултрасонографском методом, каква је протоком посредована дилатација (енг. FMD: *flow mediated dilatation*), једноставно се проверава дисфункција ендотелних ћелија, а поремећај је забележен код оболелих од псоријазе у више студија.^{91 100 101}

1.7.4.3. АТЕРОСКЛЕРОЗА КАО СИСТЕМСКА ОДЛИКА ПСОРИЈАЗЕ

Атеросклероза се данас посматра као запаљенска болест¹⁰². Активација тромбоцита, екстравазација леукоцита, макрофагна инфилтрација, ослобађање цитокина и матриксне металопроотеиназе, са разградњом матрикса везивног ткива, представљају ране догађаје у патогенези атеросклерозе. Следи формирање фиброзне лезије са акумулацијом некротичног дебриса богатог липидима и глаткомишићних ћелија. У наставку патогенезе од фиброзног дебриса ствара се настабилни плак чија руптура доводи то тромбоемболијских акцидената на срцу и мозгу.⁶⁸ Постоји заједнички генетски фактор ризика за псоријазу и атеросклерозу, са улогом Th-17 ћелија и IL-12, а детектовани полиморфизам у IL-12B гену сугерише суцептибилност за псоријазу.¹⁰³ Обе болести имају јаку Th-1 и Th-17 поларизацију стеченог имунског одговора и дисрегулацију регулаторне функције Т-ћелија, уз то деле заједничке цитокине, хемокине и адипокине и механизме посредоване са TNF α , Ц-реактивним протеином и *Toll like*-рецептором.¹⁰

У Табели 3. приказана је сличност у обрасцима код псоријазе и атеросклерозе везано за цитокинске профиле, хемокине, адипокине, адхезионе и костимулаторне молекуле у процесу патогенезе.

Табела 3. Сличности у обрасцима код псоријазе и атеросклерозе. Преузето и адаптирано из Alexandroff AB. *More than skin deep – atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis.*¹⁰

	ПСОРИЈАЗА	АТЕРОСКЛЕРОЗА
ЦИТОКИНИ		
IL-2	+	+
IL-6	+	+
IL-15	+	+
IL-17	+	+
IL-18	+	+
IL-20	+	+
IL-23	+	+
IFN- α	+	+
IFN- γ	+	+
ОНКОСТАТИН	+	+
TNF- α	+	+
VEGF	+	+
ХЕМОКИНИ		
ФРАКТАЛКИН	+	+
GRO- α	+	+
IP-10	+	+
IL-8	+	+
MCP-1	+	+
MIG	+	+
АДИПОКИНИ		
Резистин	+	+
Лептин	+	+
РАI-1	+	+
АДХЕЗИОНИ И КОСТИМУЛАТОРНИ		
CD80, CD28	+	+
CD40/CD40L	+	+
ICAM/LFA-1	+	+
OX40/OX40L	+	+
VCAM-1/VLA-4	+	+
ЛЕУКОЦИТИ		
Th1/Th17	+	+
T _{reg}	+	+

IL: интерлеукин; IFN: интерферон; TNF: фактор некрозе тумора; VEGF: васкуларни ендотелни фактор раста; GRO- α : енг. Growth-regulated alpha protein; IP-10: енг. IFN- γ inducible protein; MCP-1: енг. Monocyte chemoattractant protein-1; MIG: енг. Monokine induced by interferon- γ ; PAI-1: инхибитор активатора плазминогена; ICAM-1: енг. intracellular adhesion molecule-1; LFA-1: енг. leukocyte function-associated antigen-1; OX: члан породице TNF рецептора; VCAM-1: енг. Vascular cell adhesion protein 1 also known as vascular cell adhesion molecule 1; VLA-4: енг. very late antigen-4 , alpha4beta1 integrin.

Лечење тешког облика псоријазе и осталих системских запаљенских обољења какво је реуматоидни артритис са метотрексатом и анти-TNF- α биолошким лековима доприноси смањењу КВ морталитета, док циклоспорин и ретиноиди који иначе изазивају хипертензију и дислипидемију, не повећавају ризик за КВ морталитет код оболелих од псоријазе.¹⁰⁴ Бројне болничке и епидемиолошке студије показују везу између псоријазе и атеросклерозе односно кардиоваскуларних обољења^{79 80 105 106 107 108 109}, а међу тим студијама, она Гелфанда и сарадника⁸⁰ показује ту везу као јаку, где је релативни ризик за инфаркт миокарда код 30-годишњих болесника са благо израженом псоријазом (RR 1.29) у односу на оболеле са израженом псоријазом (RR 3.10), те да болесници са псоријазом умиру млађи у односу на контролну групу испитаника. Из наведеног произилази потреба да се код оболелих од псоријазе на време открије субклиничка (рана) атеросклероза и учине скрининг тестови за коронарну артеријску болест и повезане факторе ризика, какви су повишен артеријски крвни притисак, дислипидемија, дијабетес и пушење, са могућом модификацијом поменутих фактора, односно промене навика болесника.¹¹⁰

1.7.4.4. ГОЈАЗНОСТ И ПСОРИЈАЗА

Када се говори о гојазности мисли се на тзв. висцералну гојазност која је важнија од субкутане гојазности јер су цитокини (Табела 4) из висцералног адипозног ткива усмерени на хепатичку циркулацију чиме директно делују на ћелије јетре, са могућим погоршањем инсулинске резистенције.¹¹¹ Висцерална гојазност најчешће претходи ИР.

Табела 4. Протеини продуковани од стране адипоцита који делују као сигнални молекули

Адипонектин	СМК (слободне масне киселине)
Лептин	Ангиотензиноген
Резистин	<i>Acylation stimulation protein</i>
<i>IL-6, IL-1, CRP, TNF-α</i>	САА (Серумски амилоид-А)
Висфатин	<i>MCP-1</i> (енг. <i>Monocyte chemoattractant protein</i>)
<i>PAI-1</i> (енг. <i>Plasminogen activator inhibitor type 1</i>)	<i>RBP-4</i> (енг. <i>Retinol binding protein 4</i>)
<i>TGF-β</i> (енг. <i>Transforming growth factor-β</i>)	<i>RAAS</i> (енг. <i>Rennin angiotensin aldosterone system</i>)

Патогенезну везу између псоријазе и гојазности представља проинфламаторна природа гојазности која узрокује имунску дисрегулацију. Абдоминално масно ткиво је заправо ендокрино активни орган, јер висцерални адипоцити секретују проупалне медијаторе, између осталих *TNF α* , *CRP*, *IL-6* и моноцитни хемиатрактантни протеин-1 (*MHC-1*)^{112 113}, протеине са потенцијалом за стимулисање ангиогенезе (*VEGF*), као и адипоцитокине као што су лептин, резистин, адипонектин, висфатин и инхибитор активатора плазминогена-1 (*PAI-1*), што представља везу између имунског и метаболичког одговора.^{114 115 116} Повишене серумске концентрације *PAI-1* узрокују склоност тромбози код гојазних особа и оболелих од ДМ.^{117 118} Ова инфламација представља „окидач“ за испољавање псоријазног фенотипа код генетски предиспонираних особа.⁶⁸ Прекомерна секреција *TNF- α* из масног ткива гојазних болесника била је 1993. године, прва доказана веза између гојазности, ИР и запаљенског процеса.¹¹⁹

Повећане концентрације серумског лептина пронађене су код оболелих од благе форме псоријазе и нађено да је хиперлептинемија независна од конвенционалних фактора КВ ризика, а верује се да је лептин одговоран за развој гојазности, ИР и МС код оболелих од псоријазе.^{86 120} Насупрот овоме, снижена концентрација адипонектина, анти-инфламаторног кардиопротективног хормона, нађена је код гојазних болесника са

псоријазом¹²¹. Концентрација адипокина у серуму оболелих од псоријазе слична је оној у стању пре-дијабетеса, што води ка развоју ИР¹²². У појединим студијама показано је да је гојазност независан фактор ризика за развој псоријазе који може претходити или поспешити појаву болести^{6 123} и да су прекомерна тежина и гојазност чешћи код оболелих од псоријазе у односу на контролне групе испитаника у више студија^{6 7 124 125}, као и да је повећан ВМІ у позитивној корелацији са интензитетом псоријазе.^{124 126} Подаци из појединих популационих студија, са друге стране, говоре у прилог томе да се повећан ВМІ јавља после појаве псоријазе, те да је гојазност секундарне природе у односу на псоријазу.⁷ Гојазност је у вези са осталим компонентама метаболичког синдрома и са повећаним ризиком за настанак кардиоваскуларних оболења, као и са неалкохолним стеатохепатитисом.¹²⁷ Управо веза између висцералне гојазности и кардиоваскуларног ризика (КВР) дефинише МС као збир метаболичких компликација гојазности.¹²⁸

Повећање телесне масе (приказано путем индекса телесне масе, *BMI*: енг. *Body mass index*) традиционално дефинише гојазност. Међутим, ради процене КВР много је важнија расподела телесне масти, те се висцерална (абдоминална) гојазност испољава повећаним обимом струка са изузетком особа код којих је $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$.¹²⁹ За европску популацију, критеријуми Светске здравствене организације (енг. WHO) идентификују два нивоа трбушне гојазности према КВР: ризик је повећан уколико је обим струка код мушкараца $>94 \text{ cm}$ и $>80 \text{ cm}$ код жена, а тај ризик је значајно већи ако је обим струка код мушкараца $>120 \text{ cm}$, а код жена $>88 \text{ cm}$.

1.7.4.5. ДИЈАБЕТЕС И ПСОРИЈАЗА

Поремећај метаболизма глукозе настаје услед потпуног или делимичног мањка инсулина или поремећаја у деловању инсулина. Предијабетесно стање се може дефинисати као зона између нормалне хомеостазе глукозе и дијабетеса (гликемија између 6.1 mmol/L и 7.0 mmol/L). Чак 75% особа са предијабетесом и 86% са ДМ2 испуњавају и друге карактеристике које их сврставају у оболеле од МС.¹³⁰ С обзиром на раније наведене податке о томе то да су оболели од псоријазе гојазнији у односу на општу популацију, те да је абдоминална гојазност повезана са развојем метаболичког синдрома и дијабетеса тип 2, онда се веза између псоријазе и ДМ не може сматрати неочекиваном.¹³¹ Повећана

преваленција дијабетес мелитуса тип 2 код оболелих од псоријазе утврђена је у више проспективних студија пресека, уз податак да жене чешће имају дијабетес него мушкарци.^{109 107 106 132 133} Према Сетију и сар. значајно је повећан OR (енг. *odds ratio*, омер изгледа) за развој дијабетеса међу оболелим од псоријазе оба пола између 35 и 55 година живота.⁷¹ Brauchli са сар. дошао је до резултата да је релативни ризик (RR) за развој дијабетеса 1.36 код оболелих од псоријазе у односу на болеснике који немају псоријазу, те да је OR за развој дијабетеса био 2.56 и да је ризик био у позитивној корелацији са интензитетом и проширеношћу псоријазе.¹³⁴ Ghiasi и сар. налазе значајно већу преваленцију ДМ код оболелих од псоријазе у односу на контролне испитанике (304 vs. 300), те да је OR 1.76 (95% CI 1.11-2.8).¹³⁴

Такође, повећана преваленција дијабетеса код оболелих од псоријазе била је независна од традиционалних фактора ризика за настанак дијабетеса као што су дислипидемија и гојазност, резултат је једне британске студије.¹²⁴ Cheng и сар. су 2012 године урадили мета-анализу података из чак 22 студије са преко 3.3 милиона субјеката која показује да оболели од псоријазе имају 1.42 пута повећан ризик за развој ДМ, односно да за развој ДМ постоји умерено повећани ризик.¹³⁵ Студијом пресека утврђено је и да постоји статистички значајна позитивна корелација између интензитета и проширености псоријазе са ИП у виду појачане инсулинске секреције и повећане серумске концентрације резистина.⁸¹ Пронађена је и позитивна корелација између дужине трајања псоријазе и инсулинске сензитивности.¹³⁶ Са друге стране, резултат студије Kim-а и сар. из 2012. године негира повећану преваленцију ДМ код оболелих од псоријазе ($p=0.132$), такође не налази повезаност псоријазе са артеријском хипертензијом и МС, док су значајно повишени ТГ и ВМI код оболелих од псоријазе.¹³⁷ У смислу значаја корекције поремећаја толеранције глукозе важан је податак добијен из студије MacIsaac-а и сар. да смањење гликолизованог хемоглобина (HbA1c) за 1% уједно снижава и ризик за развој акутног инфаркта миокарда за 14-16%.¹³⁸

1.7.4.6. ДИСЛИПИДЕМИЈЕ И ПСОРИЈАЗА

Новија истраживања везана су за састав липида псоријазног епидерма, утицај липида на оксидативни стрес, утицај системске терапије за псоријазу и других лекова, као и на везу

инфламаторног процеса и липидног профила.^{139 140} Неефикасна периферна липолиза представља најважнији узрок дислипидемије код метаболичког синдрома (МС). У појмовном смислу, хиперлипопротеинемија представља повећану концентрацију појединих липопротеина у крви, а дислипопротеинемија представља поремећај липидног профила, при чему укупна концентрација липида може бити иста, повећана или снижена. Атерогену дислипидемију, битну одредницу МС, која представља фактор ризика за КВ морбидитет и морталитет, чини тријада: повишене концентрација ТГ у плазми, снижена концентрација липопротеина велике густине (HDL: енг. *High-density lipoprotein*) и абнормалности у саставу и концентрацији липопротеина мале густине (LDL: енг. *Low-density lipoprotein*).⁸⁸ Инверзну везу са атеросклерозом има HDL-холестерол због својих антиинфламаторних, антиоксидантних и антитромботичних учинака.¹⁴¹ Једна од последица ИР је ослобађање слободних масних киселина (СМК) у циркулацији од стране масних ћелија-адипоцита. Наредни след догађаја представља реестерификацију највећег дела СМК у триглицериде (ТГ), чији је узрок ограничена могућност за оксидацију СМК у јетри, али уколико је овај процес недовољно ефикасан у јетри се акумулирају ТГ што доводи до хепатичке стеатозе. Иначе, вишак ТГ и аполипопротеина улази у циркулацију у облику липопротеина веома мале густине (VLDL: енг. *Very low-density lipoprotein*). Коначна последица ових патофизиолошких догађаја је атеросклероза, због настанка атерогеног липидног фенотипа.^{88 142}

Бројне студије доводе у везу псоријазу и атерогену дислипидемију која укључује повећане серумске концентрације триглицерида, укупног холестерола, LDL, VLDL и Апо А1 липопротеинима и ниже серумске концентрације HDL и Апо Б липопротеина, што представља већ утврђене факторе ризика за развој КВ болести.^{143 144 145 146 147 148 149} *Rocha-Pereira* и сар.¹⁴⁴ налазе повишене концентрације укупног холестерола, ТГ, LDL, VLDL, Апо А1 и Апо Б, као и снижене концентрације HDL код оболелих од псоријазе у поређењу са контролном групом (48 vs. 40), док оболели од псоријазе у ремисији имају ниже концентрације укупног холестерола, ТГ, VLDL и више концентрације HDL у поређењу са оболелим од псоријазе у егзацербацији. Селекцијом 10.669 испитаника са псоријазом и 22.996 испитаника у контролној групи без придружених КВБ и ДМ, *Dreither* и сар.¹⁵⁰ налазе повећану преваленцију дислипидемија код оболелих од псоријазе (OR 48, 95%, CI= 14.40-1.55).

Дислипидемија утврђена приликом појаве псоријазе код појединих болесника, од стране *Mallbrisa* и сарадника, сугерише да дислипидемија можда може претходити појави псоријазе.¹⁵¹ Јапанска студија из 2010. године¹⁵² показује да је дислипидемија значајно повезана са псоријазом (OR 2.73, 95% CI=1.59-4.69). Са друге стране, поједине студије не налазе значајне разлике у концентрацији липида код оболелих од псоријазе у поређењу са контролним групама.^{153 154} С обзиром на познату везу између псоријазе и гојазности, она сигурно доприноси дислипидемији, али прецизна веза дислипидемије и псоријазе остаје нејасна.¹⁵² Директна веза између псоријазе и поремећаја метаболизма липида још није утврђена. Оно што је познато представља чињеница да прекомерна продукција липолитичких запаљенских цитокина у адипоцитима, као што су TNF- α , IL-6 и лептин, индукује дислипидемију, односно поремећај у концентрацији слободних масних киселина, холестерола и свеукупно липида.^{155 156} Допринос гојазности дислипидемији подржава и резултат мале студије пресека на болесницима са псоријазом у Ирану, где су липидни профил и ВМІ >30 били слични код контролне групе болесника који нису имали псоријазу, претходно „упарених“ према полу, животној доби и ВМІ, сугеришући да без гојазности независна веза између псоријазе и дислипидемија не може бити установљена.

154

Табела 5. Метаболички поремећаји код оболелих од псоријазе

Аутори студија, година	Испитаници	Контрола придружених фактора	Резултати код оболелих од псоријазе у односу на контролне испитанике
<i>Akhyani</i> ¹⁵⁷ , 2006	50 болничких пацијената, 50 контролних испитаника	Доб, пол, ВМІ, критеријуми искључења за коморбидитете	↑укупни холестерол, ↑LDL, ↑триглицериди, али не и HDL
<i>Mallbris</i> ¹⁵¹ , 2006	200 болесника са тек постављеном дијагнозом, 285 здравих контрола	ВМІ, доб, пол, пушење, конзумирање алкохола, крвни притисак, лекови који утичу на липидни статус	↑укупни холестерол, VLDL, HDL и АпоА1; без значајне разлике у концентрацијама LDL, триглицерида и АпоБ
<i>Han</i> ¹⁵⁸ , 2006	3066 болесника са псоријазним артритисом, други болесници из базе података	Доб, пол	Чешће су периферне васкуларне и кардиоваскуларне болести, хипертензија, исхемијска болест срца, дијабетес мелитус и хиперлипопротеинија

<i>Farshchian</i> ¹⁵⁴ , 2007	30 болесника, 30 „упарених“ контролних испитаника	Доб, пол, <i>BMI</i> , искључење стања која потенцијално утичу на метаболизам глукозе и липида	Није нађена разлика у концентрацијама триглицерида, холестерола, липопротеина и глукозе наште. Значајна је позитивна корелација између дужине трајања болести и LDL.
<i>Gisondi</i> ¹¹² , 2007	338 болесника, 334 контролних испитаника	Доб, пол, критеријуми за укључење и искључење испитаника	Већа преваленција метаболичког синдрома, хипертриглицеридемије и абдоминалне гојазности. Није нађена разлика за хипертензију, HDL и гликемију;
<i>Cohen</i> ¹³² , 2007	340 болесника 6647 контролних испитаника (база података за дијабетес мелитус)	Доб, узраст, пушење	Чешћа појава дијабетес мелитуса, дислипидемије, гојазности и хипертензије
<i>Tekin</i> ¹⁵⁹ , 2007	84 нелечених болесника, 40 „упарених“ контролних испитаника	Коморбидитети који утичу на метаболизам липида	↑укупни холестерол, ↑триглицериди, ↑LDL
<i>Boechncke</i> ⁸¹ , 2007	39 болесника	-	Значајна позитивна корелација ПАСИ скорa са базалном инсулинемијом и концентрацијом резистина, као и између <i>BMI</i> и инсулинске резистенције

1.7.4.7. ХИПЕРТЕНЗИЈА И ПСОРИЈАЗА

Повишен артеријски крвни притисак је чешће уочен код оболелих од псоријазе у поређењу са контролним групама испитаника у више студија^{106 124 107 105}, а у студији *Sommer*-а и сар.¹³³ на 581 оболелом од псоријазе утврђен је повишен OR код оболелих од псоријазе у односу на контролне испитанике (OR 3.27). Са друге стране поједине студије (*Mallbris* и *Neimann* са сар.) нису показале везу између псоријазе и њеног интензитета са хипертензијом.^{151 124}

Поменути налази могу сугерисати да хипертензија можда није независно повезана са израженом псоријазом, а при томе процену повезаности отежава и полиетиолошки карактер хипертензије. Хипертензија је повезана и са осталим КВ ризицима као што су *BMI* и ДМ.⁸⁹ Фактори који доприносе развоју и одржавању хипертензије чешће су присутни код оболелих од псоријазе у односу на општу популацију, и то су емоционални

стрес, употреба дувана, нездрав животни стил праћен физичком неактивношћу и неодговарајућом исхраном.¹⁶⁰ Хипертензија значајно повећава КВ ризик, а нађено је да снижење дијастолног притиска са 90 на 80 mm Hg смањује тај ризик за чак 50% (студија *Hypertension Optimal Treatment*).¹⁶¹

1.7.4.8. МЕТАБОЛИЧКИ СИНДРОМ И ПСОРИЈАЗА

Метаболички синдром (МС) представља стање присуства липидних и нелипидних метаболичких фактора ризика за развој атеросклеротских КВБ и дијабетес мелитуса тир 2, а у чијој основи се налази инсулинска резистенција (ИР).¹⁶² Наведено подразумева конкомитантну појаву дислипидемије, смањену толеранцију глукозе, смањену биолошку ефикасност инсулина у виду инсулинске резистенције, гојазност и повишен артеријски крвни притисак.¹⁶³ Може се рећи да је ИР срж МС, а да је гојазност његова најважнија клиничка одлика.¹⁶⁴ Постоји мишљење да је потребно установити тзв. метаболички синдром плус, не би ли се обухватиле повећане серумске концентрације Апо Б и Ц, снижена серумска концентрација Апо А1 и хиперурикемија.¹⁶⁵

Са патофизиолошког становишта где МС представља поремећај метаболичких и васкуларних параметара што узрокују ИР, код МС су уочени следећи процеси: промене у хемодинамици (повећана симпатичка активност, задржавање натријума у бубрезима и хипертензија), протромбичко стање (повећање концентрације PAI-1, смањене концентрације кардиопротективног адипонектина и снижене концентрације фибринолитичких агенаса), ендотелна дисфункција и повишене концентрације серумских биомаркера инфламације (CRP, TNF- α , IL-1, резистин).

Поменути процеси воде ка раној (субклиничкој) атеросклерози, поремећају толеранције глукозе (и даље према ДМ), као и појави не-алкохолног стеатохепатитиса. МС се третира и као предиктор општег, кардиоваскуларног и дијабетесног морбидитета и морталитета. Код МС, у односу на пошту популацију, општи морталитет је већи за 6-7%, а КВ за 12-17%, док је ризик за развој ДМ2 већи за 5-7%.¹⁶⁶

Поред повећаног кардиоваскуларног ризика (КВР), оболели од МС имају већи ризик за појаву ДМ2, синдрома полицистичних јајника, стеатозе јетре, холестеричне холелитијазе, малигног тумора дебелог црева, опструктивне ноћне апнеје и депривације сна.^{167 168 169 170}

Критеријум за постављање дијагнозе МС који се најчешће употребљава је тзв. *NCEP/ATP III*¹⁴², једноставно је структурисан и не укључује директно одређивање ИР (табела 6).

Табела 6. Критеријуми *NCEP/ATP III*¹ за дијагнозу МС: потребно је бар 3 од 5 критеријума

Критеријуми	Граничне вредности
Повећан обим струка ²	>102 cm за мушкарце, >88 cm за жене
Триглицериди	>150 mg/dL (>1,7 mmol/l)
HDL холестерол	<40 mg/dL (<1,03 mmol/l) за мушкарце, <50 mg/dl (<1,29) за жене
Крвни притисак	≥130/≥85 mmHg или антихипертензивна терапија
Гликемија наше	≥100 mg/dl (5.6 mmol/L)

¹*NCEP/ATP III - National Cholesterol Education Program, Adult Panel III.*

²Обим струка мерен у нивоу линије између ивице ребараног лука и *crista illiaca*.

Потребно је потврдити постојање 3 од 5 следећих параметара да би се поставила дијагноза МС: абдоминална гојазност, повишена серумска концентрација гликемије наше, смањена серумска концентрација HDL холестерола, хипертриглицеридемија и артеријска хипертензија. Поред *NCEP/ATP III* критеријума постоје још 3, али нису у најширој употреби (WHO, IDF-АНА/NHLBI, EGIR).^{171 172 173 174}

У општој популацији, преваленција МС код Европљана износи 15-35%, у Северној Америци 25%, а примећено је да се значајно и нагло повећава у популацији старијој од 60 година.^{175 176} Према *ATP III*, основни разлог пораста преваленције МС је тзв. „епидемијска гојазност“.¹⁴² У досадашњем тексту наведене су везе између псоријазе и појединачних

компоненти метаболичког синдрома. Како је већ поменуто, већина Т-лимфоцита у псоријазним лезијама припадају Т-помоћничкој подгрупи (Th1) и продукују IFN γ и TNF α .¹⁷⁷ Аберантна активација ДТ, којој припада критична улогу у патогенези псоријазе, стимулише Th17 ћелије да продукују интерлеукине 17 и 22, при чему IL-22 индукује пролиферацију кератиноцита.^{178 179} Системско запаљење је повезано са бројним адипоцитокинима (TNF α , адипонектин, лептин и PAI-1), али међу њима TNF- α има главну улогу и код псоријазе и код MC.^{24 179 180}

Више студија потврдило је везу између псоријазе и MC. *Gisondi* и сар.¹¹² утврдили су већу преваленцију MC код оболелих од плак псоријазе у односу код оболелих од других дерматоза и после прилагођавања по полу и узрасту (30.1% vs. 20.6%, OR=1.65; 95% CI=1.16-2.35). *Sommer* и сар. су утврдили већу преваленцију MC код оболелих од псоријазе у односу на оболеле од меланома (OR=5.92; 95% CI=2.78-12.8), уједно показавши да је ризик повећан у старосној групи од 40 до 49 година, а да се то не објашњава чешћим пушењем или повећаним уносом алкохола,¹³³ Студија *Takahashi*-ја и сар.¹⁴³ такође потврђује повећану преваленцију MC код оболелих од псоријазе у поређењу са оболелима од других дерматоза (OR=1.72; 95% CI=0.98-3.01). Студијом пресека *Cohen*-а и сар.¹⁸¹ потврђена је такође веза између псоријазе и MC (OR=1.3; 95% CI=1.1-1.4), као и код *Love*-а и сар. (OR=1.96; 95% CI = 1.02-3.77)¹¹⁵. Резултати студија везаних за преваленцију MC код оболелих од псоријазе приказани су у Табели 7.

С обзиром на познату негативну везу између псоријазе и квалитета живота, појачава се друштвена стигматизација, емоционални стрес, депресивно стање, физичка ограничења, проблеми са запошљавањем и други социо-психолошки проблеми.¹⁸² То оболеле од псоријазе више „усмерава“ на повећану употребу дувана и алкохола, на мању физичку активност и немарност према повећаној телесној тежини или гојазности¹⁸². Те лоше навике могу независно допринети развоју компоненти MC (ИР, дислипидемије, гојазност) и развоју коморбидитета (ДМ2, КВБ), што чини везу између MC и псоријазе комплексом са повећаном учесталашћу.¹⁸³

Табела 7. Преваленција метаболичког синдрома (према АТР III) код болесника са псоријазом

Аутор, врста студије, година	Испитаници	Преваленција МС код оболелих од псоријазе у односу на контроле, OR и p-вредност
<i>Langan</i> ¹⁸⁴ <i>Cross-sectional</i> 2012	4065 болесника 40650 контролних испитаника у доби 45-65 година	34% вс. 26% OR 1.41, 95% CI 1.31–1.51
<i>Kim</i> ¹³⁷ <i>Case-control</i> 2012	490 болесника 682 контролних испитаника	10.3% вс. 12.8 % (<i>p</i> =0.200) <i>Без корелације МС са ПАСИ</i>
<i>Love</i> ¹¹⁵ <i>Cross-sectional</i> 2011	6549 болесника у доби 20 - 59 година	40% вс. 23% OR 2.16, 95% CI 1.16- 4.03
<i>Nisa</i> ¹⁸⁵ <i>Case-control</i> 2010	150 болесника 150 контролних испитаника	28% вс. 6% OR 6.09 (<i>p</i> <0.05)
<i>Mebazaa</i> ¹⁸⁶ <i>Case-control</i> 2010	164 болесника 216 контролних испитаника	35.5% вс. 30.8% OR 1.39 CI: 0.88-2.18 (<i>p</i> =0.095) МС је значајно чешћи код жена (47.4% вс. 30%), OR 1.89, CI: 1.11-3.21 (<i>p</i> =0.01)
<i>Cohen</i> ¹⁸¹ <i>Cross-sectional</i> 2008	16851 болесника 48681 контролних испитаника	OR 1.3, 95% CI = 1.1-1.4
<i>Gisondi</i> ¹¹² <i>Case-control</i> 2007	338 болесника 334 контролних испитаника са другим дерматозама	30.1% вс. 20.6%, OR 1.65, 95% CI 1.16-2.35 (<i>p</i> = 0.005)

1.7.4.9. КАРДИОВАСКУЛАРНЕ БОЛЕСТИ И ПСОРИЈАЗА

Први доказ за већу преваленцију оклузивних васкуларних болести код оболелих од псоријазе у односу на оболеле од других дерматоза даје студија *McDonalda* и *Calabresia*¹⁸⁷ из 1973 године (11.5% у односу на 5.0%). Оболели од псоријазе, како показују резултати епидемиолошких студија, имају повећану преваленцију тзв. традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика у поређењу са општом популацијом (ДМ, артеријска хипертензија, гојазност, МС и пушење)^{188 189 190 191 192} Оно што представља још значајнији резултат тих студија је податак о томе да је псоријаза повезана са значајно повећаним ризиком за развој КВБ (инфаркт миокарда (ИМ) и мождани удар) и сходно томе КВ морталитета чак и после прилагођавања за поменуте факторе КВ ризика (табела 8).^{193 194}

Табела 8. Кардиоваскуларни морталитет, инфаркт миокарда и мождани удар

ИСХОД	БРОЈ ИСПИТАНИКА	HR или RR (95% CI)	КОНТРОЛИСАНИ ПРИДРУЖЕНИ ФАКТОРИ
КАРДИОВАСКУЛАРНИ МОРТАЛИТЕТ			
Abuabara, 2010	Тешка псоријаза: 3.603 Контроле: 14.330	HR 1.57 (1.26-1.96)	Доб и пол
Ahlehoff, 2011	Тешка псоријаза: 2.793 Контроле: 4.478.926	RR 1.65 (1.33-2.05)	Доб, пол, коморбидитети, терапија и социоекономски статус
ИНФАРКТ МИОКАРДА			
Gelfand, 2006	Тешка псоријаза: 3.837 Контроле: 556.955	HR 7.08 (3.06-16.36)	Доб, пол, хипертензија, дијабетес, холестерол, пушење, претходни инфаркт миокарда, ИТМ
Mehta, 2011	Тешка псоријаза: 3.603 Контроле: 14.330	HR 1.53 (1.26-1.85)	Доб, пол, хипертензија, дијабетес, холестерол и пушење
Ahlehoff, 2012	Тешка псоријаза: 2.793 Контроле: 4.478.926	RR 1.45 (1.10-1.90)	Доб, пол и коморбидитети
МОЖДАНИ УДАР			
Gelfand, 2009	Тешка псоријаза: 3.603 Контроле: 14.330	HR 1.43 (1.10-1.87)	Доб, пол, хипертензија, дијабетес, холестерол, пушење и неуроваскуларна болест
Ahlehoff, 2012	Тешка псоријаза: 2.793 Контроле: 4.478.926	RR 1.65 (1.33-2.05)	Доб, пол, социјално-демографски подаци и коморбидитети

Преузето и адаптирано из: Psoriasis: Tores T. Psoriasis: the visible killer²⁰⁰. HR (енг. *Hazard ratio*), RR (енг. *Relative risk*)

Једна од последица наведеног је смањење очекиваног животног века код оболелих од тешке псоријазе у трајању од чак 6 година.²⁰¹ Gelfand и сар. налазе, на више од 130.000 оболелих од псоријазе, да RR за развој ИМ код тридесетогодишњака износи 1.29 (ЦИ 95%, 1.14-1.46) у поређењу са контролном групом, да би код оболелих од тешке псоријазе RR износио до 3.10 (ЦИ 95%, 1.98-4.86), и што је најважније ризик је и даље постојао и после прилагођавања за главне факторе ризика за ИМ.⁸⁰

Наведено говори у прилог томе да псоријаза сама по себи јесте независан фактор ризика за појаву ИМ, а на истим испитаницима поменути аутори налазе да је код оболелих од тешке псоријазе повећан ризик за КВ морталитет (ИМ, мождни удар, периферна васкуларна болест) који је такође био независан од традиционалних КВ фактора ризика (HR 1.57%, CI

95%, 1.26-1.96). Мехта и сар.¹⁹⁶ налазе да је релативни ризик за КВ морталитет, модификован према животној доби, већи код четрдесетогодишњака (RR 2.69, 95% CI, 1.45-4.99) у односу на шездесетогодишњаке оболеле од псоријазе (RR 1.92, 95% CI, 1.41-2.62). Наведено говори у прилог убрзаног развоја КВБ код млађих пацијената са тешким обликом псоријазе. Исти аутори у свом следећем раду¹⁹⁷ потврђују да тешка псоријаза има додатни апсолутни ризик (6.2%) за развој тешких кардиоваскуларних акцидентата у десетогодишњем периоду, у поређењу са општом популацијом, што упућује на даљу стратификацију кардиоваскуларних ризика, правовремене терапијске и мере превенције које су неопходне код болесника са тешком псоријазом.

1.7.5. ОСТАЛИ КОМОРБИДИТЕТИ ПСОРИЈАЗЕ

1.7.5.1. МАЛИГНИТЕТИ

Више епидемиолошких студија показује да оболели од псоријазе спадају у групу са повишеним ризиком за развој малигнух тумора дебелог црева, плућа, бубрега, јетре, гуштераче, мокраћне бешике, гркљана, једњака, женске дојке, вулве и пениса, лимфома и немеланомских тумора коже.^{202 203 204 205 206 207} Не треба заборавити да оболели од псоријазе могу више злоупотребљавати алкохол што је фактор ризика за развој тумора гркљана, једњака, јетре, гуштераче, плућа, дојке и бубрега.²⁰⁸ Иако хронично запаљење коже код оболелих од псоријазе теоретски може смањити ризик од канцера коже због појачаног кутаног имунског надзора, заправо се повећава инциденца планоцелуларног карцинома и у нешто мањој мери базоцелуларног карцинома коже.⁶⁷ Ипак, ризик за развој поменутих немеланомских тумора коже је у првом реду везан за излагање коже оболелих од псоријазе потенцијално карциногеној терапији у какву спада ПУВА фотохемотерапија у високим дозама (односно код оболелих који су примили веће дозе пероралног 8-метоксипсоралена), а у нешто мањој мери и УВБ фототерапија.^{209 210} Такође, терапија псоријазе са циклоспорином нарочито после ПУВА фотохемотерапије повећава ризик за развој немеланомских тумора коже.²⁰³ Ризик од појаве меланома расте са експозицијом ПУВА фотохемотерапији у већим дозама и у дужем временском периоду, што је резултат проспективне студије *Stern* -а и сар., у 15-годишњем периоду праћења.²¹¹ Студије

Гелфанда и Марголиса региструју појаву лимфома код оболелих од псоријазе, а ризик за развој лимфома расте пропорционално са тежином псоријазе.^{212 213 214} Највећа од поменутих студија, на 153.197 оболелих од псоријазе показује повећан ризик за развој кутаног лимфома Т-ћелија и Хоџкиновог лимфома (HR: 4.34; 95% CI: 2.89–6.52), али је потребна пажљива интерпретација поменутих података, јер поједини модалитети употребљене терапије псоријазе какви су циклоспорин или метотрексат повећавају ризик за развој лимфома код ове групе испитаника, а погрешно иницијално дијагностичко сврставање кутаног Т-ћелијског лимфома у псоријазу води ка нетачним случајевима „псоријазе са лимфомом“.²¹³

1.7.5.2. ЗАПАЉЕНСКЕ БОЛЕСТИ ЦРЕВА

Генетску везу између псоријазе и запаљенских болести црева (Кронова болест, улцерозни колитис) представљају заједнички локуси на хромозому *bp21*.²¹⁵ Заједнички патогенезни механизам је условљен са TNF- α као медијатором обе групе, уједно и лечење са анти-TNF- α биолошком терапијом даје резултате код обе групе.

Студијом пресека *Lee* и сар., међу 136 оболелих од запаљенске болести црева налазе да је псоријаза чешћа међу члановима породице оболелих у односу на контролне испитанике (9.6% према 2.2%), а разлог томе може бити генетска веза са HLA B27 ових обољења.²¹⁶ Иста студија потврђује чешћу појаву псоријазе код оболелих од Кронове болести. Први рад који указује и на епидемиолошку везу, односно на већи ризик појаве Кронове болести код оболелих од псоријазе представља студија Персона и сар. из 1993. године.²¹⁷ Треба напоменути и то да блокада TNF α у терапији Кронове болести може бити „окидач“ за појаву псоријазе.²¹⁸

1.7.5.3. ПСИХИЈАТРИЈСКА ОБОЉЕЊА

Више радова указује на то да се међу оболелим од псоријазе у односу на оболеле од других дерматоза чешће јављају анксиозност, депресија, депривација сна и сексуална дисфункција.^{219 220 221} Претпоставке за патофизиолошку везу између депресије и псоријазе пружа више радова: повећане концентрације супстанце *P* и *TNF*, као и ниже

концентрације серотонина могу да буду у основи.^{222 223} Симптоме потиштености има 60% оболелих, док чак 25-30% оболелих има клиничку дијагнозу депресије, а при томе ремисија псоријазе, потпуна или делимична, не води увек ка излечењу депресије нити ублажењу њених симптома.^{221 224} Сасвим очекивано, *Gupta* и сар. налазе позитивну корелацију између тежине псоријазе и изражености депресивне симптоматологије.²²⁵

1.8. ЖИВОТНИ СТИЛ ОБОЛЕЛИХ

Утицај псоријазе на квалитет живота повезан са здрављем (eng. *Health related quality of life* – HRQL) је огроман. Пушење (укљ. прекомерно пушење), конзумација алкохола (укљ. прекомерну конзумацију), неадекватна исхрана која води ка прекомерној телесној тежини и гојазности, смањена физичка активност, друштвена изолација и стигматизација, чешћи су код оболелих у односу на општу популацију^{226 227}, а смањење менталних и физичких функција слична је као код оболелих од депресије, малигних тумора, артритиса, ДМ и КВБ.⁴⁵ Све наведено може погоршати ток псоријазе и коморбидитета, а уједно може бити узрок непотпуном придржавању датих лекарских препорука за лечење, а тиме и неадекватног исхода лечења.⁴⁵

2. ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу података изнетих у уводу, постављене су следеће хипотезе: код болесника са псоријазом у односу на контролне групе испитаника оболелих од генерализованог екцема и здраве особе

- већа је учесталост метаболичког синдрома и његових појединачних компоненти
- чешћа је повећана концентрација појединих биомаркера ризика за кардиоваскуларне болести и метаболички синдром
 - већа је учесталост субклиничке атеросклерозе према ултрасонографским параметрима протока на артеријама

Ради провере радних хипотеза, поставили смо следеће циљеве истраживања:

- одредити дескриптивне и клиничке карактеристике испитаника
- одредити концентрације кардиометаболичких биомаркера ризика
- одредити присуство метаболичког синдрома
- испитати ултрасонографске знаке субклиничке атеросклерозе на периферним артеријама, реналним артеријама и срцу (ехокардиографске карактеристике)

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Основни подаци о испитаницима

У студију је укључено 66 испитаника оба пола који болују од хроничне плак псоријазе, као и две контролне групе: 20 оболелих од хроничног екцема оба пола и 20 здравих испитаника оба пола. Испитаници са псоријазом и екцемом лечени су у Клиници за кожне и полне болести Војномедицинске академије (ВМА) у Београду, а здраве контроле су запослени у истој установи. Испитаници различитих група су уједначени по животној доби и полу.

Критеријуми за укључење оболелих од псоријазе су дијагноза хроничне плак псоријазе у трајању од најмање 6 месеци, узраст болесника између 18-60 година и одсуство раније дијагностикованих или актуелних кардиоваскуларних, метаболичких, бубрежних и инфективних обољења, болести јетре, малигнитета или других системских болести. Такође, болесници лечени системском терапијом (циклоспорин, метотрексат, ацитретин, биолошка терапија и фототерапија) нису укључени у истраживање.

Контролне групе чине 20 болесника са хроничним екцемом у трајању од најмање 6 месеци, што укључује генерализован нумуларни екцем, контактни дерматитис и атопијски дерматитис, а који захвата минимално 30% површине коже, такође без раније или актуелне дијагнозе кардиоваскуларних, метаболичких, бубрежних и инфективних обољења, болести јетре, малигнитета или било којих других системских болести, као и 20 здравих особа. У контролним групама такође није било млађих од 18 година, као ни старијих од 60 година. Сви испитаници су укључени у студију после усменог информисања, односно после читања и потписивања информисаног пристанка за учешће (Прилог 2).

3.1.1. Општи критеријуми за искључење

Код свих испитаника захтева се одсуство раније дијагностикованих или актуелних кардиоваскуларних, метаболичких, бубрежних и инфективних обољења или болести јетре, малигних болести, инфекција или других системских болести, сходно томе без употребе лекова за поменута стања.

3.1.2. Критеријуми за укључење испитаника са псоријазом:

1. дијагноза хроничне плак псоријазе која траје најмање 6 месеци
2. пацијенти који нису лечени системском антипсоријазном терапијом (циклоспорин, метотрексат, ацитретин, биолошка терапија и фототерапија)

3.1.3. Критеријуми за укључење испитаника са екцемом:

1. дијагноза хроничног генерализованог екцема у трајању од најмање 6 месеци (контактни алергијски, нумуларни или атопијски)
2. лечени системским кортикостероидима, метотрексатом, циклоспирином и фототерапијом нису кандидати за студију

3.2. ИСПИТИВАНЕ ВАРИЈАБЛЕ

3.2.1. Основни подаци, епидемиолошки подаци и артеријски крвни притисак који се добијају прегледом и анкетирањем испитаника: пол, године живота, податак о времену појаве и дужини трајања псоријазе (само за групу испитаника оболелих од псоријазе), подаци о употреби дувана, податак о физичкој активности испитаника (неактиван, умерено активан, интензивно активан), број рођака са акутним инфарктом миокарда пре и после 60. године живота, број рођака са акутним инфарктом миокарда и цереброваскуларним инсултом пре и после 60. године живота, артеријски крвни притисак (у mm/Hg; мерење стандардним апаратом у седећем положају испитаника, као пресек 2

узастопна мерења у размаку од 5 минута, а после претходног мировања испитаника у трајању од минимално 10 минута). Антропометријски подаци наведени су у Табели 9.

Табела 9. Антропометријски подаци

ВАРИЈАБЛА	МЕРЕЊЕ
висина	у центиметрима
тежина	у килограмима
индекс телесне масе	телесна тежина (<i>kg</i>) / висина (<i>cm</i>) на квадрат
обим струка*	у центиметрима

* мерен у нивоу линије између ивице ребарног лука и *crista illiaca*

Подаци о интензитету и проширеност псоријазе путем евалуационих тестова и наведени су кроз ПАСИ скор и проценат коже захваћен псоријазом. ПАСИ скор (енг. *PASI, Psoriasis area and severity index*) као показатељ проширености и интензитета болести (ПАСИ <10: блага псоријаза; ПАСИ \geq 10: умерена и тешка псоријаза) и проценат коже захваћен псоријазом (енг. *BSA, Body surface area*) - користи се површина длана испитаника заједно са површином скупљених прстију, што представља 1% BSA . Податак о постојању псоријазне артропатије (према стандардним критеријумима- *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR)*)

3.2.2. Лабораторијски параметри коришћени у истраживању

Параметри неспецифичног запаљења, кардиоваскуларног, цереброваскуларног и атеросклеротског ризика и хиперкоагулабилности из серума наведени су у Табели 10, параметри липидног статуса из серума наведени у Табели 11, параметри метаболизма глукозе у табели 12, док су параметри бубрежне функције наведени у Табели 13.

Табела 10. Лабораторијски параметри инфламације, хиперкоагулибилности и КВ ризика

ВАРИЈАБЛА	МЕРЕЊЕ	МЕТОДА
Седиментација еритроцита	mm/h	у временском интервалу-аутоматски
Фибриноген	g/l	фотооптичка коагулометрија
Ц-реактивни протеин	mg/l	РЕТ IA
Серумски амилоид А	mg/l	имунонефелометрија
Д-димер	mg/l	латекс имунотурбидиметрија
Мокраћна киселина	μmol/l	спектрофотометрија

Табела 11. Параметри липидног статуса и индекс атерогености

ВАРИЈАБЛА	МЕРЕЊЕ	МЕТОДА
Укупни холестерол	mmol/l	спектрофотометрија
ХДЛ холестерол	mmol/l	спектрофотометрија
ЛДЛ холестерол	mmol/l	рачунски
Триглицериди	mmol/l	спектрофотометрија
АПО А1 липопротеин	g/l	имунонефелометрија
АПО Б липопротеин	g/l	имунонефелометрија
Индекс атерогености	бројчано	АПО Б/АПО А1

Табела 12. Параметри метаболизма глукозе и биолошке ефикасности инсулина

ВАРИЈАБЛА	МЕРЕЊЕ	МЕТОДА
јутарња гликемија наше	mmol/l	спектрофотометрија
јутарња инсулинемија наше (базална)	mU/l	електрохемилуминисценца
серумски Ц-пептид	ng/ml	електрохемилуминисценца
ХОМА индекс инсулинске резистенције	бројчано	гликемија наше x базална инсулинемија / 22.5
ХОМА индекс инсулинске секреције	бројчано	20 x базална инсулинемија / гликемија наше - 3.5

Табела 13. Параметри бубрежне функције

ВАРИЈАБЛА	МЕРЕЊЕ	МЕТОДА
протеинурија у 24-h урину	g/24h	Биурет
микроалбуминурија	mg/l	имунонефелометрија
клиренс креатинина	ml/min	<i>Cockcroft-Gault</i> формула*

*140 - године живота x тежина (kg) x фактор (0.85 за жене, 1.00 за мушкарце) / 72 x серумски креатинин (mg/dL)

3.2.3. Присуство метаболичког синдрома је верификовано регистрањем 3 или више критеријума, према *National Cholesterol Education Program's Adult Panel III (ATP III)*, од следећих 5 приказаних у Табели 14.

Табела 14. Критеријуми за метаболички синдром

обим струка >102 cm код мушкараца или >88 cm код жена
хипертриглицеридемија >1.7 mmol/L
<i>high-density lipoprotein</i> (HDL) холестерол <1.0 mmol/L код мушкараца или <1.3 mmol/L код жена
гликемија наше >6.1 mmol/L
артеријски крвни притисак >135/85 mmHg

3.2.4. Ехокардиографске (ултрасонографске) варијабле

Учињено је ултрасонографско одређивање срчаних функција и димензија, као и степен валвуларних регургитација. Испитивање је обављено апаратом *GE medical systems Vivid 7 Proultrasound imaging system*, са испитаницима у левом латералном положају. Ехокардиографски параметри налазе се у Табели 15.

Табела 15. Ехокардиографски параметри

ВАРИЈАБЛА	МЕРЕЊЕ
дијаметар аорте у корену	у центиметрима
дијаметар леве срчане преткоморе	у центиметрима
дијаметар десне срчане коморе	у центиметрима
дебљина зида септума срца	у центиметрима
дебљина постериорног зида срца	у центиметрима
пик ране дијастолне брзине протока преко митралне валвуле (Е талас)	m/s
пик касне дијастолне брзине протока преко митралне валвуле (А талас)	m/s
однос Е/А*	бројчано
митрална регургитација	регистровање присуства
трикуспидна регургитација	регистровање присуства
систолни притисак у десној срчаној комори	mm/Hg
пречник леве коморе на крају систоле (ЛК-КС):	у центиметрима
пречник леве коморе на крају дијастоле (ЛК-КД)	у центиметрима
однос ЛК-КД/ЛК-КС	бројчано
ејекциона фракција леве коморе (ЕФ)	%

* налаз <1.1 одговарао би дијастолној дисфункцији леве коморе

3.2.5. Индекси резистенције на артеријама левог и десног бубрега одређени су ултрасонографски у циљу верификације субклиничке атеросклерозе апаратом *Toshiba Powervision 6000 ultrasound imaging system, 3.7 MHz convex transducer*. Налаз <0.7 сматран је уредним.

3.2.6. Ултрасонографско испитивање знакова субклиничке атеросклерозе на периферним артеријама (каротидна, феморална и брахијална) учињено је у циљу одређивања, апаратом *B-mode TOSHIBA AplioMX, 5-10 MHz linear array broad band transducer*. Испитивани параметри наведени су у Табели 16.

Табела 16. Ултрасонографски параметри појединих периферних артеријских крвних судова

ВАРИЈАБЛА	МЕРЕЊЕ
дебљина интима-медије заједничке каротидне артерије	у милиметрима
дебљина интима-медије површне феморалне артерије	у милиметрима
индекс резистенције површне феморалне артерије	бројчано
индекс резистенције брахијалне артерије	бројчано
пулсатилни индекс површне феморалне артерије	бројчано
пулсатилни индекс брахијалне артерије	бројчано
максимална брзина протока у површној феморалној артерији	cm/s
максимална брзина протока у брахијалној артерији	cm/s

3.3. Врста студије

Проспективна студија пресека, одобрена од Етичког комитета Војномедицинске академије. Испитаници који болују од псоријазе и генерализованог ексема пацијенти су Клинике за кожне и полне болести ВМА у Београду. Здраве контроле чланови су колектива ВМА.

3.4. Статистичка обрада

У статистичкој обради нумерички подаци су презентовани као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) или као медијана са интерквartilним опсегом (IQR) у зависности од нормалности расподеле података. Категоријалне варијабле су приказане у виду апсолутних бројева са процентима. У зависности од нормалности расподеле, која је проверена Колмогоров-Смирновљевим тестом, за поређење континуираних варијабли коришћена је параметарска једнофакторска нумеричка анализа варијансе (АНОВА) и Студентов t -тест за независне узорке (у зависности од броја поређених група) или непараметарска Крускал Валлис-ова анализа и Ман Витни тест (такође у зависности од броја поређених група). χ^2 тест и Фишеров тест тачне вероватноће су коришћени за упоређивање фреквенција категоријалних варијабли, у зависности од нумеричких ограничења за коришћење ових тестова. Предиктори субклиничке атеросклерозе су идентификовани униваријантном и мултиваријантном логистичком регресионом анализом. Статистички значајним сматрају се сви резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Добијени резултати истраживања су приказани табеларно и графички. Сви статистички прорачуни урађени су помоћу комерцијалног програмског пакета SPSS 21.0.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. ДЕСКРИПТИВНЕ, ЕПИДЕМИОЛОШКЕ И КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА

У студију је било укључено укупно 106 испитаника, 66 пацијената са хроничном пласморијазом (у даљем тексту: пласморијаза), као и контролне групе испитаника које чине 20 пацијената са генерализованим екцемом (у даљем тексту: екцем) и 20 здравих особа (у

даљем тексту: здрави). У Табели 17 приказане су основне дескриптивне и клиничке карактеристике свих испитаника.

Табела 17. Дескриптивне и клиничке карактеристике испитаника

Карактеристике испитаника	Псоријаза (<i>n</i> = 66) (%) <i>x</i> ± <i>sd</i>	Екцем (<i>n</i> = 20) (%) <i>x</i> ± <i>sd</i>	Здрави (<i>n</i> = 20) (%) <i>x</i> ± <i>sd</i>	<i>P</i>	<i>P</i> _{post hoc}
Пол					
Мушки	45 (68.2%)	10 (50%)	10 (50%)	0.176	
Женски	21 (31.8%)	10 (50%)	10 (50%)		
Σ	66 (100%)	20 (100%)	20 (100%)		
Животна доб	36.77±11.56	37.55±10.85	37.70±6.43	0.923	
Животна доб при појави болести	23.97±10.05	28.35±13.37		0.119	
Трајање обољења коже[†], године	10(18)	10(11)		0.935	
ПАСИ скор[†]	13.45(13.2)				
ПАСИ <10 (број, %)	23 (34.85%)				
ПАСИ ≥10 (број, %)	43 (65.15%)				
BSA[†]	21 % (33)				

[†]подаци презентовани као медијана (IQR); BSA (енг. *Body surface area*, површина захваћене коже изражена у процентима)

4.1.1. Полна и старосна структура испитаника

У групи оболелих од псоријазе било је 68.2% мушкараца и 31.8% жена. У контролним групама оболелих од ексама и здравих било је по 50% испитаника сваког пола. У укупном збиру, код свих испитаника било је 61.3% особа мушког пола и 38.7% особа женског пола. Није нађена значајна разлика према полној структури (*Pearson Chi-Square* тест: Value 3.471, *p*=0.176).

Анализом варијансе (*ANOVA* тест) утврђено је да не постоје значајне разлике између просечне старости испитаника у групама, $F=0.08$; $p=0.923$).

4.1.2. Животна доб при појави псоријазе и екцема и трајање болести

Није било значајне разлике у времену појаве обољења коже између две групе (*Pearson Chi-Square* тест, $p=0.119$). У групи оболелих од псоријазе, болест је просечно трајала од 1-38 година, а у групи оболелих од екцема од 1-23 године. Није било значајне разлике у трајању обољења коже између две групе (*Mann-Whitney U* тест, $p=0.935$).

4.1.3. Анализа интензитета и проширености псоријазе (ПАСИ скор, *BSA-енг. Body surface area*)

Оболели су имали плак псоријазу, од благог до умереног и тешког облика, са ПАСИ скором од 1.9 до 50. Медијана ПАСИ скорa (са IQR) била је 13.45 (13.2). Са ПАСИ < 10 (благо изражена псоријаза) било је 23 (34.85%) оболелих, а умерена и тешка псоријаза (ПАСИ ≥ 10) регистрована је код 43 (65.15%) оболела, при томе код 11 (47.8%) жена и 12 (52.2%) мушкараца са ПАСИ < 10, а код 34 (79.1%) мушкараца и 9 (20.9%) жена са ПАСИ ≥ 10 . Нађено је да постоји значајно већи број мушкараца са ПАСИ ≥ 10 (*Pearson Chi-Square* тест, Value 6.743, $p=0.009$). Према површини захваћене коже псоријазом налаз је био од 2 до 89%, а медијана *BSA* (са IQR) била је 21 % (33).

4.1.4. Псоријазни артритис

У групи оболелих од псоријазе било је 4 (6.07%) испитаника који су испуњавали критеријуме за псоријазни артритис (*CASPAR* критеријуми).

4.1.5. Епидемиолошке карактеристике испитаника

У Табели 18 приказани су подаци у вези навике пушења, физичке асктивности испитаника, крвни притисак, обим струка и индекс телесне масе.

Табела 18. Епидемиолошке карактеристике испитаника, подаци о телесној маси и крвном притиску

Карактеристике испитаника	Псоријаза (<i>n</i> = 66) (%) x±sd	Екцем (<i>n</i> = 20) (%) x±sd	Здрави (<i>n</i> = 20) (%) x±sd	<i>P</i>	<i>P</i> _{post hoc}
Пушачи (број, %)	25 (37.9%)	9 (45%)	3 (15%)	0.041	e-3
Систолни КП (mmHg)	123.79±10.26	119±6.6	121±5.282	0.088	
Дијастолни КП (mmHg)	77.88±6.44	76.75±5.68	78.5±4	0.634	
Обим струка (cm)	93.09±14.05	81.25±11.14	82.8±10.739	<0.001	p-e; п-3
<i>BMI</i>	26.868±5.22	23.715±3.326	24.41±3.7	0.012	p-e; п-3
Прекомерна тежина (<i>BMI</i> ≥25, број, %)	29 (43.9%)	3 (15%)	3 (15%)	0.009	p-e; п-3
Физичка активност (вежбање) број, %					
Без активности	42 (63.6%)	16 (80%)	11 (55%)	0.233	
Умерена	13 (19.7%)	1 (5%)	2 (10%)	0.163	
Изражена	11 (16.7%)	3 (15%)	7 (35%)	0.163	

† подаци презентовани као медијана (IQR); КП: крвни притисак; *BMI* (енг. *Body mass index*, индекс телесне масе); ^{p-e} значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу оболелих од ексама; ^{п-3} значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле; ^{e-3} значајна разлика код оболелих од ексама у односу на здраве контроле

Међу испитаницима било је 65.1% непушача и 34.9% пушача. Поређењем групе оболелих од псоријазе са оболелим од ексама и здравим нису нађене значајне разлике у броју

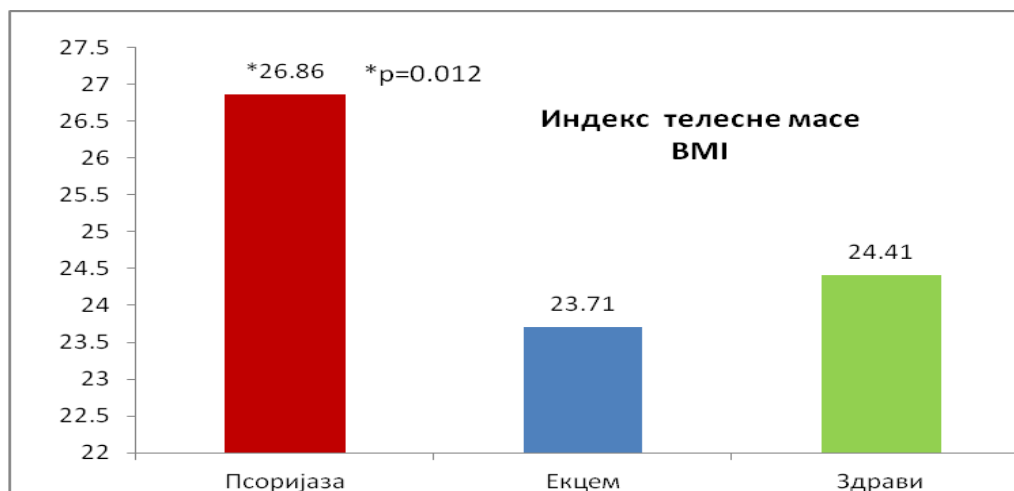
пушача (*Pearson Chi-Square* тест: $p=0.568$; $p=0.056$), али је нађено да су оболели од ексама значајно чешће пушачи у односу на здраве контроле ($p=0.041$). Није било значајне разлике између група у потпуној физичкој неактивности (*Pearson Chi-Square* тест, Value 2.914, $p=0.233$), као ни у умереној и израженој (*Pearson Chi-Square* тест, Value 6.530, $p=0.163$).

У групи оболелих са псоријазом 7.6% испитаника имало је хипертензију (ТА >135/85 mmHg), док међу контролним групама хипертензија није регистрована. Није било значајне разлике међу групама у вредности систолног (ANOVA тест, $F= 2.492$, $p=0.088$) нити дијастолног крвног притиска (ANOVA тест, $F= 0.458$, $p=0.634$).

Средња вредност обима струка била је значајно већа код оболелих од псоријазе у односу на обе контролне групе (ANOVA тест, $F= 9.107$, $p<0.001$).

Индекс телесне масе (BMI) је код оболелих од псоријазе био минимално 17.5, максимално 39.15, код оболелих од ексама минимално 17.30, максимално 29.86 и код здравих контрола минимално 17.30, а максимално 32.27. BMI је био значајно већи код оболелих од псоријазе у поређењу са обе контролне групе (ANOVA тест, $F= 4.613$, $p=0.012$), што је приказано у Графикону 1. Прекомерна тежина/гојазност ($BMI \geq 25$) регистрована је код 43.9% оболелих од псоријазе и код 15% испитаника у свакој контролној групи; ови подаци имају статистичку значајност (*Pearson Chi-Square* тест, Value 9.431, $p=0.009$).

Графикон 1. Разлике међу групама индексу телесне масе (BMI)



4.1. Подаци о броју блиских рођака са инфарктом миокарда (ИМ) и/или цереброваскуларним инсултом (ЦВИ) пре и после 60 година живота

Није било значајних разлика међу групама везаних за број блиских рођака са инфарктом миокарда ни пре ни после 60. године живота (*Pearson Chi-Square* тест, Value 1.449, $p=0.836$; *Pearson Chi-Square* тест, Value 1.761, $p=0.780$), као ни у броју рођака са инфарктом миокарда и цереброваскуларним инсултом ни пре ни после 60. године живота (*Pearson Chi-Square* тест, Value 1.432, $p=0.839$; *Pearson Chi-Square* тест, Value 4.761, $p=0.575$), што је приказано у Табели 19.

Табела 19. Подаци о инфаркту миокарда и цереброваскуларним инсултима међу блиским рођацима

	Псоријаза (n = 66) (%)	Екцеми (n = 20) (%)	Здрави (n = 20) (%)	P	P_{post hoc}
Број рођака са ИМ млађих од 60 година (број, %)					
0	53 (80.3%)	17 (85%)	18 (90%)	0.836	
1	12 (18.2%)	3 (15%)	2 (10%)		
2	1 (1.5%)	0	0		
Број рођака са ИМ од 60 година и старијих (број, %)					
0	58 (87.9%)	18 (90%)	17 (85%)	0.780	
1	6 (9.1%)	2 (10%)	3 (15%)		
2	2 (3%)	0	0		
Број рођака са ИМ и ЦВИ млађих од 60 година (број, %)					
0	52 (78.8%)	16 (80%)	17 (85%)	0.839	
1	12 (18.2%)	4 (20%)	3 (15%)		
2	2 (3%)	0	0		
Број рођака са ИМ и ЦВИ од 60 година и старијих (број, %)					
0	53 (80.3%)	13 (65%)	15 (75%)	0.575	
1	11 (16.7%)	6 (30%)	4 (20%)		
2	1 (1.5%)	1 (5%)	0		
3	1 (1.5%)	0	1 (5%)		

ИМ: инфаркт миокарда; ЦВИ: цереброваскуларни инсулт

4.2. Биомаркери инфламације и метаболичких поремећаја

4.2.1. Серумски параметри неспецифичног запаљења, кардиоваскуларног, цереброваскуларног и атеросклеротског ризика и хиперкоагулабилности

Учињено је одређивање седиментације еритроцита и концентрације фибриногена, Ц-реактивног протеина, амилоида А, мокраћне киселине и Д-димера, а резултати су приказани у Табели 20.

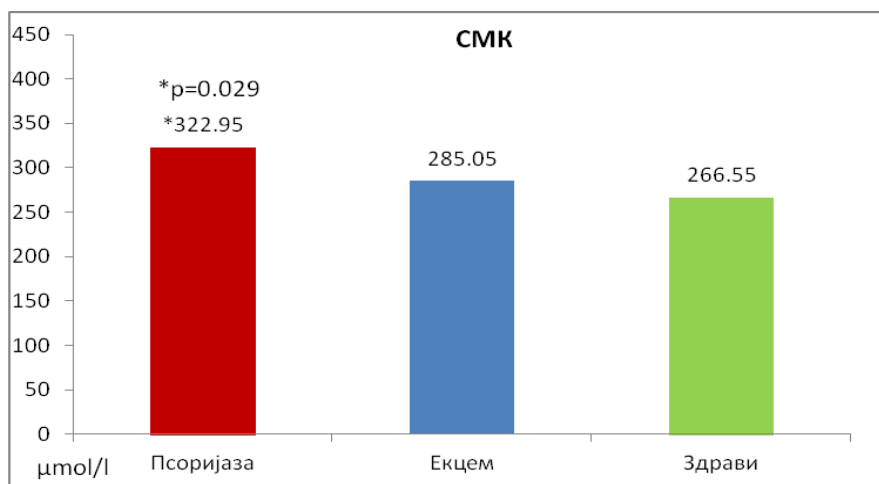
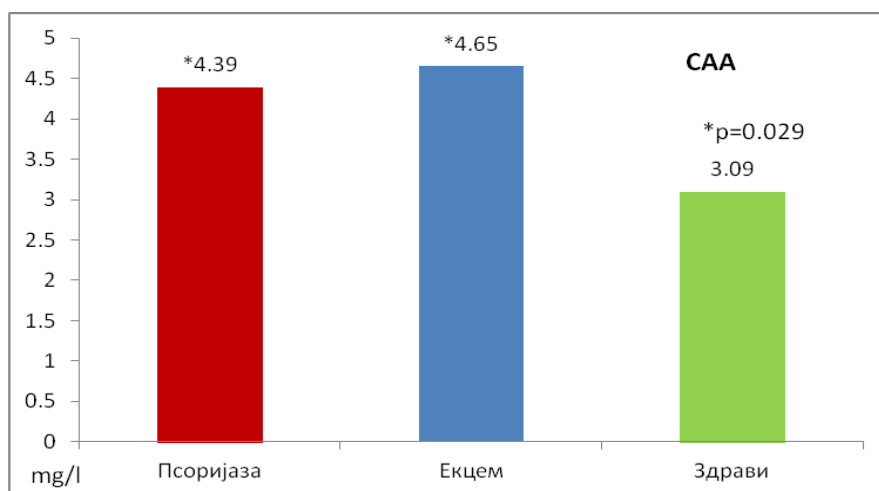
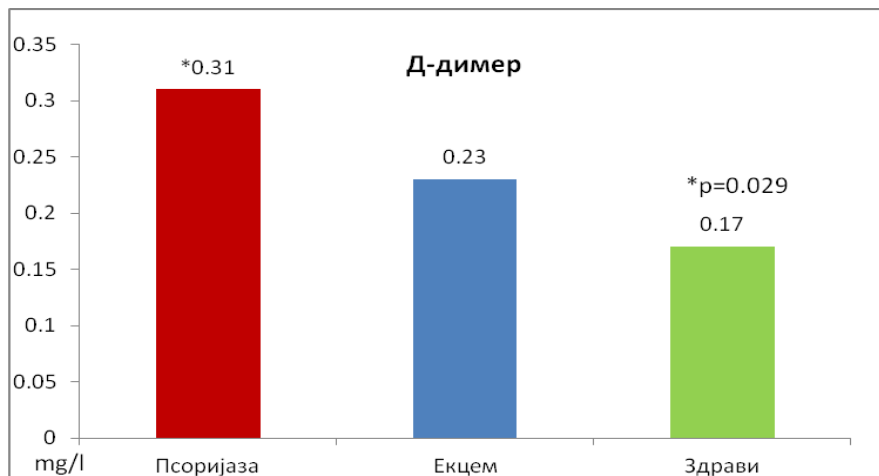
Табела 20. Биомаркери инфламације и васкуларних ризика

Биомаркери	Псоријаза x±sd	Екцеми x±sd	Здрави x±sd	P	P _{post hoc}
СЕ (mm/h) [†]	14(15)	13.5(11)	11(6)	0.456	
Фибриноген	3.585±1.152	3.487±1.08	3.65±0.673	0.308	
ЦРП [†]	3.47(2.85)	3.47(0)	3.47(0)	0.581	
САА [†]	4.395(5.2)	4.655(3.9)	3.090(1.3)	0.005	п-3; е-3
СМК	322.95±73.74	285.05±81.28	266.55±63.04	0.006	п-е; п-3
Д-димер [†]	0.31(0.30)	0.23(0.26)	0.17(0.12)	0.029	п-3

[†]подаци презентовани као медијана (IQR); СЕ: седиментација еритроцита; ЦРП: Ц-реактивни протеин; САА: серумски амилоид А; СМК: серумска мокраћна киселина; ^{п-}значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу оболелих од екцема; ^{п-3}значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле; ^{е-}значајна разлика код оболелих од екцема у односу на здраве контроле

Иако је медијана седиментације еритроцита код оболелих од псоријазе била већа него код контролних група није нађена значајна разлика (*Chi-Square test*, Value 1.572, df 2, p=0.456). Није било значајне разлике у концентрацијама фибриногена међу групама (*ANOVA test*, F= 1.190, p=0.308), као ни у концентрацијама ЦРП (*Chi-Square test*, Value 1.087, p=0.581). Нађена је значајно већа концентрација Д-димера код оболелих од псоријазе у поређењу са здравим контролама (*Chi-Square test*, Value 7.061, p=0.029). Резултати су приказани у Графикону 2.

Графикон 2. Разлике међу групама у концентрацији Д-димера, серумског амилоида А и серумске мокраћне киселине



Нађена је значајно већа концентрација серумског амилоида А (САА) код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле (*Mann-Whitney U* test, $p=0.002$), као и код екцема у

односу на здраве (*Mann-Whitney U* test, $p=0.017$). Нађена је значајно већа концентрација серумске мокраћне киселине код оболелих од псоријазе у односу на екцеме (LSD, $p=0.046$) и у односу на здраве контроле (LSD, $p=0.003$).

4.2.7. Биомаркери метаболизма глукозе

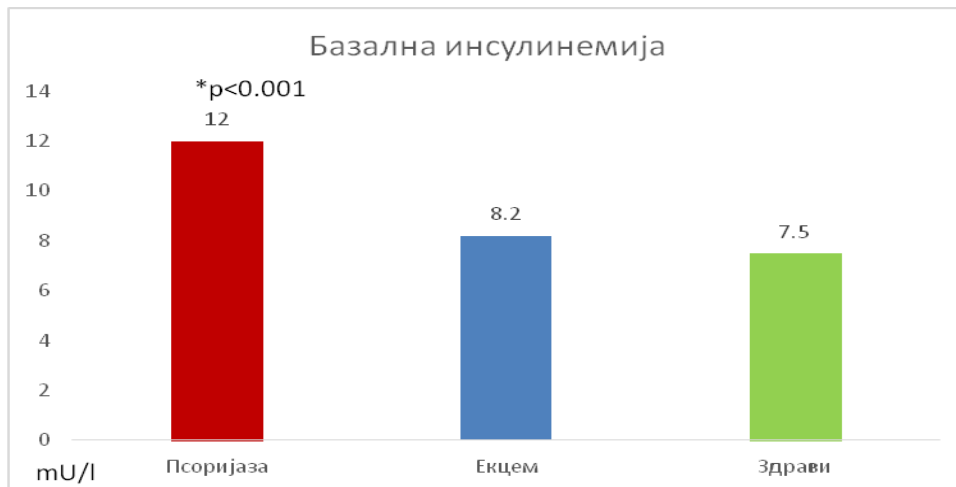
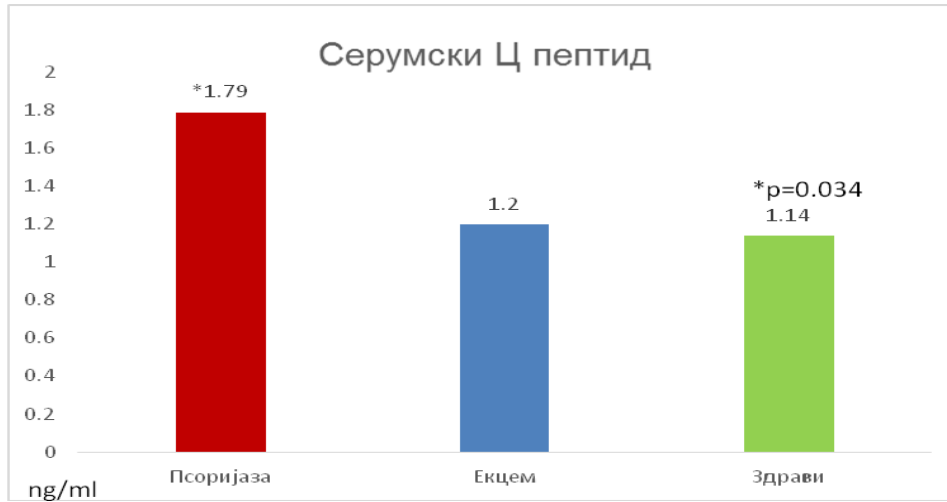
Одређиване су концентрације јутарње гликемије наште, базалне инсулинемије, Ц-пептида, као и индекси инсулинске резистенције и секреције. Није било значајних разлика међу групама у концентрацији јутарње гликемије (*ANOVA* тест, $F= 0.457$, $p=0.634$). Нађена је значајно повећана концентрација серумског Ц пептида у групи оболелих од псоријазе у поређењу са здравим контролама (*Mann-Whitney U* test, $p=0.016$), као и значајно већа концентрација базалног инсулина код оболелих од псоријазе у односу на оболеле од екцема (LSD, $p=0.018$) и здраве контроле (LSD, $p=0.004$). Нађен је значајно већи *HOMA IR* (индекс инсулинске резистенције) код оболелих од псоријазе био је значајно већи у односу на групу екцема (LSD, $p=0.049$) и здравих контроле (LSD, $p=0.016$), као и *HOMA β* ћелија (индекс инсулинске секреције) код оболелих од псоријазе у односу на екцеме (LSD, $p=0.004$) и здраве контроле (LSD, $p=0.030$). Налази су приказани у Табели 21.

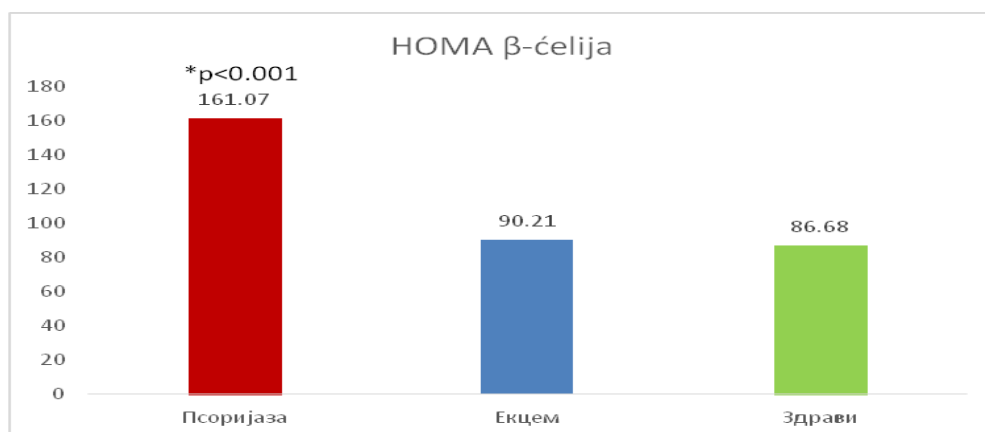
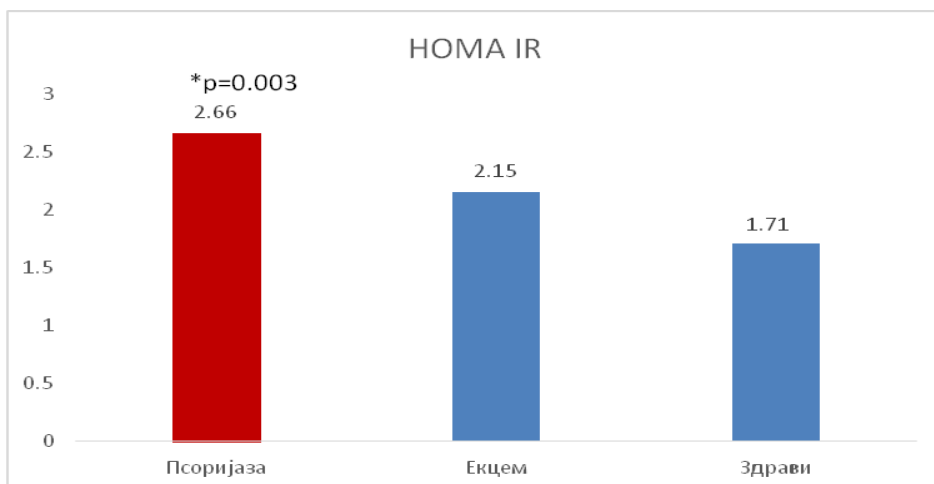
Табела 21. Биомаркери метаболизма глукозе

Биомаркери	Псоријаза $x \pm sd$	Екцеми $x \pm sd$	Здрави $x \pm sd$	<i>P</i>	<i>P</i> _{post hoc}
Инсулин [†]	12(11.8)	8.2(7.5)	7.5(4.9)	<0.001	п-е; п-з
Ц пептид [†]	1.79(1.27)	1.20(0.88)	1.14(0.63)	0.034	п-з
Гликемија	5.106 \pm 1.051	5.33 \pm 0.61	5.215 \pm 0.847	0.634	
<i>HOMA-IR</i> [†]	2.66(2.87)	2.15(1.84)	1.71(1.37)	0.003	п-е; п-з
<i>HOMA-β</i> ћ. [†]	161.07(183.93)	90.21(82.43)	86.68(61.15)	<0.001	п-е; п-з

[†]подаци презентовани као медијана (IQR); *HOMA-IR*: индекс инсулинске резистенције; *HOMA- β* ћ: индекс инсулинске секреције; ^{п-е}значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу оболелих од екцема; ^{п-з}значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле

Графикон 3. Приказ разлика међу групама код биомаркера метаболизма глукозе и ХОМА индекса





4.2.8. Липидни статус и индекс атерогености

Резлтати анализе биомаркера липидног статуса приказани су у Табели 22. Нађена је значајно већа концентрација триглицерида код оболелих од псоријазе у поређењу са здравим контролама (*Mann-Whitney U test*, $p=0.044$).

Није нађена значајна у концентрацијама холестерола између група (*ANOVA test*, $F= 0.160$, $p=0.852$). Нађена је значајно нижа концентрација ХДЛ холестерола код оболелих од псоријазе у односу на групу екцема (*Mann-Whitney U test*, $p=0.001$), а није нађена значајна разлика у концентрацији ЛДЛ холестерола између група (*ANOVA test*, $F=0.976$, $p=0.380$). Концентрација АПО А1 липопотеина била је значајно нижа код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу здравих испитаника (*ANOVA test*, $F= 4.478$, $p=0.014$), док није нађена значајна разлика у концентрацији АПО Б липопотеина између група (*ANOVA test*, $F= 1.549$, $p=0.217$). Индекс атерогеног потенцијала (однос АПО Б/АПО А1) био је значајно

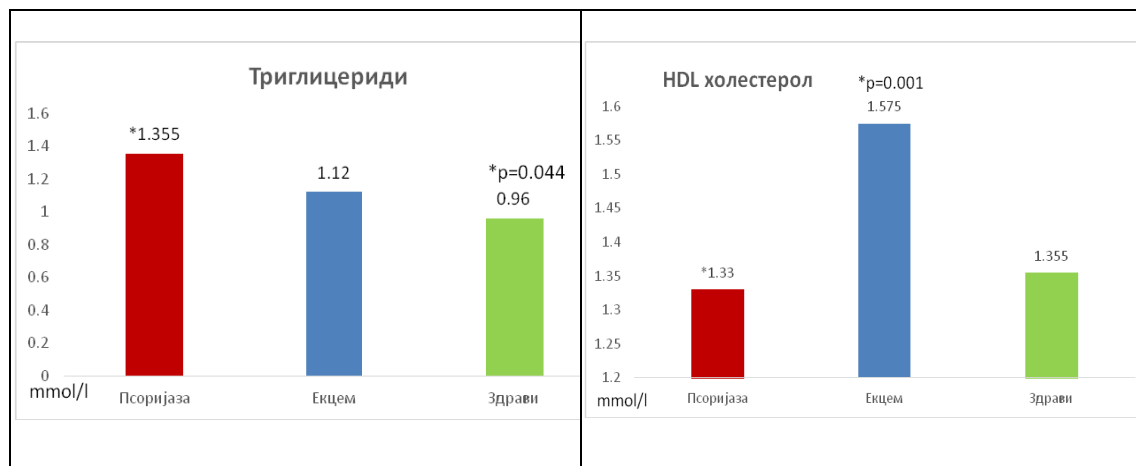
већи код оболелих од псоријазе у односу на екцеме (ЛСД, $p = 0.012$) и здраве контроле ($p = 0.010$).

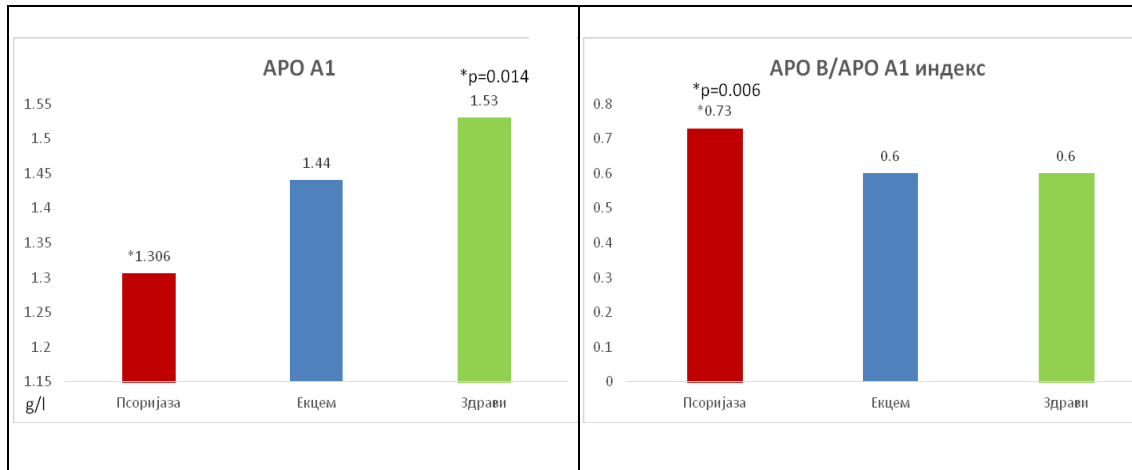
Табела 22. Биомаркери липидног статуса

Биомаркери	Псоријаза x±sd	Екцemi x±sd	Здрави x±sd	<i>P</i>	<i>P_{post hoc}</i>
Триглицериди [†]	1.355(0.81)	1.12(0.64)	0.96(0.80)	0.044	п-з
Холестерол	5.146±1.34	5.12±1.01	4.969±0.998	0.852	
HDL [†]	1.33(0.32)	1.575(0.39)	1.355(0.23)	0.001	п-е
LDL	3.298±1.152	3.084±0.856	2.945±0.912	0.380	
Апо А1	1.306±0.264	1.44±0.213	1.53±0.505	0.014	п-з
Апо Б	0.933±0.254	0.849±0.164	0.853±0.207	0.217	
Апо Б/АпоА1	0.73±0.21	0.60±0.14	0.60±0.20	0.006	п-е; п-з

[†] подаци презентовани као медијана (IQR); HDL (енг. *high density lipoprotein*, липопротеин високе густине); LDL (енг. *low density lipoprotein*, липопротеин мале густине); Апо (аполипротеин); ^{п-е} значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу оболелих од екцема; ^{п-з} значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле

Графикон 4. Приказ разлика међу групама у концентрацијама триглицерида, „доброг“ холестерола, Апо А1 и индекса атерогености





4.2.9. Параметри бубрежне функције

Параметри бубрежне функције који су анализирани су клиренс креатинина и концентрације протеина и микроалбумина у 24-часовном урину, а резултати су приказани у Табели 23.

Није нађена значајна разлика у клиренсу креатинина између група (*ANOVA* test, $F= 3.031$, $p=0.053$). Нађена је значајно већа концентрација беланчевина у 24-часовном урину код оболелих од екцема у односу на групу здравих контрола (*Mann-Whitney U* test, $p=0.007$). Такође, нађена је значајно већа концентрација микроалбумина у мокраћи код оболелих од псоријазе у односу на групу екцема (*Mann-Whitney U* test, $p<0.001$) и здраве контроле (*Mann-Whitney U* test, $p<0.001$). Налази протеина и микроалбумина нису били у патолошким концентрацијама у свим групама.

Табела 23. Параметри бубрежне функције

Биомаркери	Псоријаза x±sd	Екцеми x±sd	Здрави x±sd	<i>P</i>	<i>P_{post hoc}</i>
Клиренс креатинина	130.29±29.25	115.21±32.44	116.06±28.49	0.053	
Протеинурија [†]	0.1(0.06)	0.11(0.99)	0.075(0.065)	0.042	е-3
Микроалбуминурија [†]	11(1.5)	10(0)	10(0)	<0.001	п-е; п-3

[†]подаци презентовани као медијана (IQR); ^{п-е}значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу оболелих од екцема; ^{п-3}значајна разлика код оболелих од

псоријазе у односу на здраве контроле; ^{e-3}значајна разлика код оболелих од екцема у односу на здраве контроле

4.3. Преваленција метаболичког синдрома (МС) и његове карактеристике међу испитаницима

Међу оболелима од псоријазе укупно пет испитаника је испуњавало критеријуме за метаболички синдром према *АТР III*, што представља 7.6% од укупног броја оболелих (5/66). Учесталост метаболичког синдрома није била у позитивној корелацији са проширеношћу и интензитетом псоријазе (изражено ПАСИ скором), међу испитаницима са ПАСИ <10 регистрована је учесталост од 3 испитаника, одн. 60%, наспрам испитаника са ПАСИ ≥ 10 где су регистрована 2 испитаника, односно 40%. Међу оболелим од псоријазе који имају и псоријазни артритис није било оних који испуњавају критеријум за МС. Нађена учесталост МС код оболелих од псоријазе у добној групи ≥ 40 година живота у односу на <40 година је 3:2. У односу на полну структуру учесталост је била 4:1 (М:Ж). Испитаници са МС имали су просечну животну доб од 43.6 година, просечну појаву псоријазе у 28.8(± 5.01) години и просечно трајање псоријазе од 14.8(± 7.69) година. У контролним групама испитаника (екцеми и здрави) није било особа које испуњавају критеријуме за метаболички синдром.

4.4. Ултрасонографски налаз на периферним артеријама

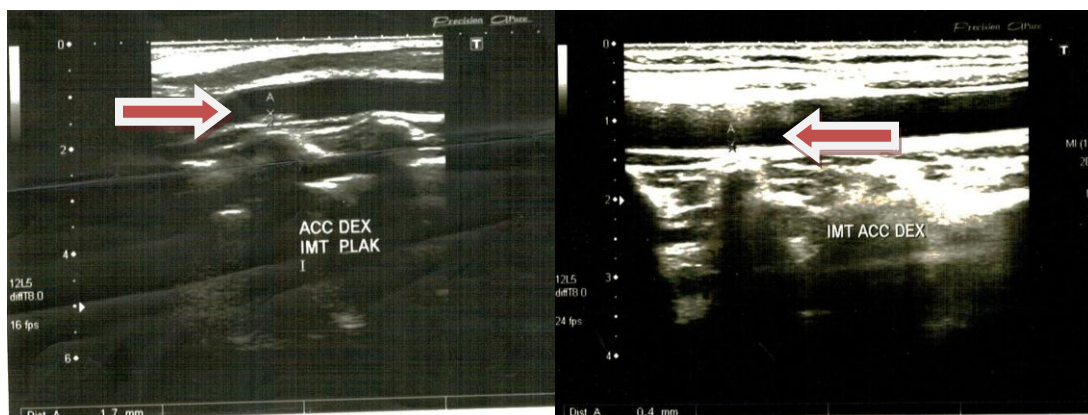
У циљу детекције потенцијалне субклиничке атеросклерозе учињена су мерења која показују стање на каротидној, феморалној и брахијалној артерији: одређена је дебљина интима медије каротидне и феморалне артерије, индекси резистенције и пулсације на феморалној и брахијалној артерији, као и максималне брзине протока у феморалној и брахијалној артерији. Налази су приказани у Табели 24.

Табела 24. Ултрасонографски налаз на периферним артеријама

	Псоријаза x±sd	Екцеми x±sd	Здрави x±sd	p	P _{post hoc}
Каротидна ИМ (mm) †	1.095(0.2)	0.7(0.6)	0.65(0.2)	<0.001	п-е; п-з
Феморална ИМ (mm) †	1.1(0.16)	0.7(0.4)	0.7(0.1)	<0.001	п-е; п-з
Брахијални ИР	0.99±0.105	1.029±0.093	1.0195±0.088	0.246	
Брахијални ИП	5.91±2.67	6.24±2.21	5.31±1.64	0.458	
Феморални ИР	1.00± 0.09	0.99±0.06	0.98±0.06	0.815	
Феморални ИП	7.66±2.98	6.69±1.61	6.528±2.259	0.157	
Брахијална V _{max} (cm/s)	115.765±39.71	148.6±70.276	146.335±65.22	0.017	п-е; п-з
Феморална V _{max} (cm/s)	112.75±33.637	114.045±34.	123.985±27.619	0.411	

† подаци презентовани као медијана (IQR); ИМ: дебљина артеријске интима-медије; ИР: индекс резистенције; ИП: индекс пулсације; V_{max}: максимална артеријска брзина протока; ^{п-е} значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу оболелих од екцема; ^{п-з} значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле;

Нађена је значајно већа дебљина интима-медије каротидне артерије код оболелих псоријазе у односу на групу екцема (*Mann-Whitney U test*, p=0.003) и здраве контроле (*Mann-Whitney U test*, p<0.001), као и дебљина интима-медије феморалне артерије у односу на групу екцема (*Mann-Whitney U test*, p<0.001) и здраве контроле (*Mann-Whitney U test*, p<0.001). Ултрасонографски налаз дебљине интима медије каротидне артерије приказан је на Слици 5.



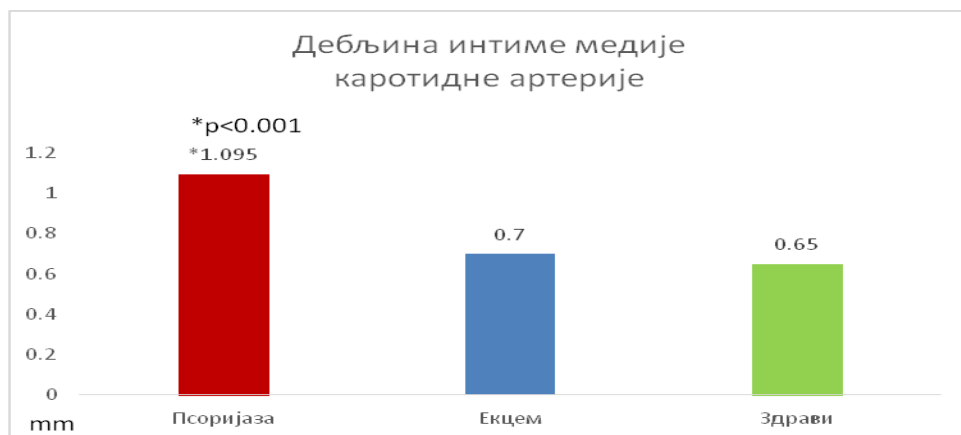
Слика 5. Дебљина интима медије каротидне артерије (1.7 мм) код мушкарца старог 47 године оболелог од псоријазе са ПАСИ \geq 10 (слика лево) и код здраве женске особе старе 51 годину (0.4 мм)(слика десно).

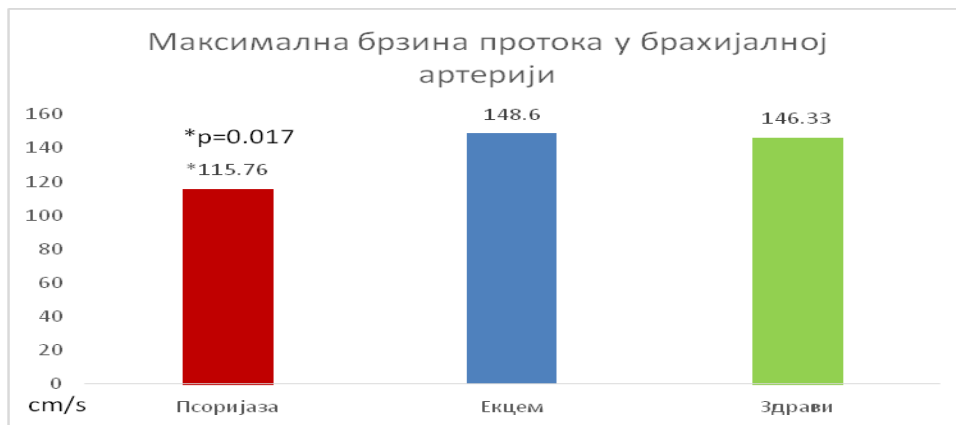
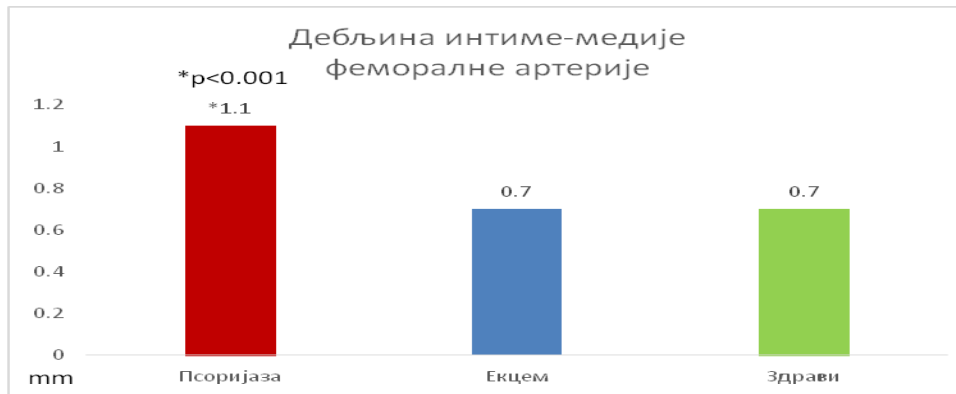
Није нађена значајна разлика у индексима резистенције између група на брахијалној артерији, (*ANOVA* test, $F=1.424$, $p=0.246$), као ни на феморалној артерији (*ANOVA* test, $F=0.205$, $p=0.815$), као ни значајна разлика у индексу пулсације између група на брахијалној артерији (*ANOVA* test, $F=0.787$, $p=0.458$), као ни на феморалној артерији (*ANOVA* test, $F=1.889$, $p=0.157$).

Утврђена је значајно мања максимална брзина протока у брахијалној артерији код оболелих од псоријазе у односу на групу екцема (*LSD*, $p=0.018$) и здравих контрола (*LSD*, $p=0.028$), док у брзини протока у феморалној артерији није нађена значајна разлика између група (*ANOVA* test, $F=0.899$, $p=0.411$).

Приказ разлике међу групама у вези дебљине интима медије артерија и максималне брзине протока у брахијалној артерији налази се у Графикону 5.

Графикон 5. Дебљина интима медије артерија и максималне брзине протока у брахијалној артерији код оболелих од проријазе и контролних група





4.5. Ултрасонографски одређени индекси резистенције на реналним артеријама

У циљу детекције субклиничке атеросклерозе учињено је одређивање индекса резистенције на реналним артеријама који представљају индиректни маркер атеросклерозе. Налаз индекса већи од >0.7 сматран је патолошким. Резултати су приказани у Табели 25.

Табела 25. Налаз индекса резистенције реналних артерија

ИР реналне артерије	Псоријаза x±sd	Екцеми x±sd	Здрави x±sd	p
Десни бубрег	0.608±0.047	0.604±0.057	0.613±0.027	0.830
Леви бубрег	0.602±0.048	0.592±0.053	0.681±0.025	0.203

ИР: индекс резистенције

Није било патолошке васкуларне резистенције у свим групама, а није ни нађена значајна разлика у индексима резистенције реналне артерије десног (*ANOVA* test, $F= 0.187$, $p=0.830$), као ни левог бубрега између група (*ANOVA* test, $F= 1.617$, $p=0.203$).

4.6. Ехосонографија срца

С обзиром да атеросклероза доводи до инфаркта миокарда, дилатативне миокардиопатије, смањене ејекционе фракције и валвуларних мана учињено је ултрасонографско одређивање срчаних функција и димензија, као и степен валвуларних регургитација. Налази су приказани у Табели 26.

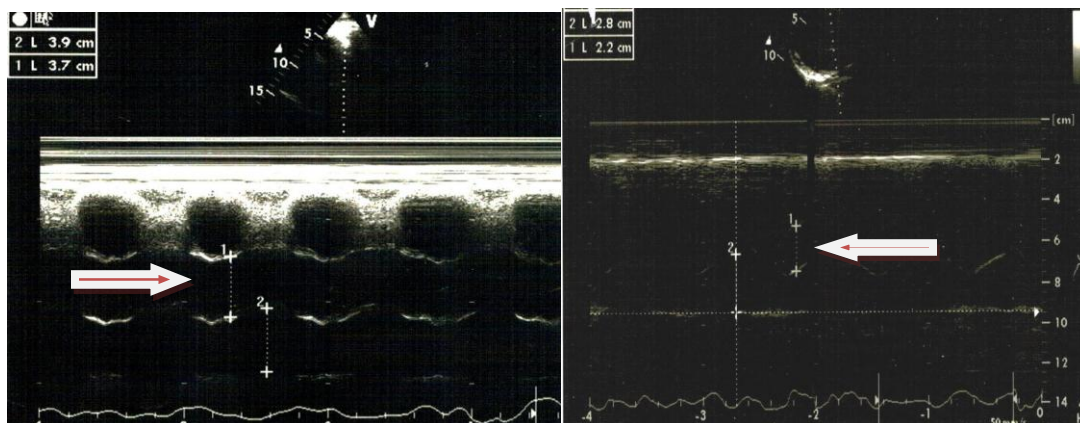
Табела 26. Налаз ехосонографског прегледа срца

Ехосонографске варијабле	Псоријаза x±sd	Екцеми x±sd	Здрави x±sd	<i>p</i>	<i>P_{post hoc}</i>
Аортни пречник (cm)	3.08±0.36	2.90±0.30	2.84±0.30	0.009	п-е; п-3
Дебљина септума (cm) [†]	1(0.13)	1(0.1)	0.914(0.2)	0.034	п-3
Дебљина задњег зида (cm) [†]	1(0.1)	0.975(0.1)	0.9(0.2)	0.019	п-3
Пречник леве преткоморе (cm) [†]	3.6(0.5)	3.4(0.6)	3.45(0.5)	0.077	
Пречник десне коморе (cm)	2.17±0.379	1.99±0.263	2.09±0.427	0.144	
Е талас	0.876±0.13	0.859±0.163	0.942±0.118	0.106	
А талас	0.687±0.127	0.659±0.135	0.696±0.168	0.656	
Е/А однос	1.314±0.294	1.364±0.418	1.344±0.338	0.820	
Митрална регургитација, број(%)	16(24.2%)	6(30%)	0(0%)	0.034	п-3
Трикуспидна регургитација, број(%)	32(48.5%)	9(45%)	3(15%)	0.027	п-3
СПДК (mmHg) [†]	29(3.25)	28(4.75)	28(2.75)	0.035	п-3
ЛК-КС (cm)	3.019±0.393	3±0.305	2.94±0.301	0.690	
ЛК-КД (cm)	4.98±0.461	4.815±0.381	4.855±0.364	0.227	
ЛК-КД / ЛК-КС однос	1.66±0.115	1.6±0.074	1.657±0.103	0.090	
ЕФ (%)	67.0±4.2	66.5±2.8	67.4±3.3	0.770	

[†]подаци презентовани као медијана (IQR); СПДК: систолни притисак у десној комори; ЛК-КС: пречник леве коморе на крају систоле; ЛК-КД: пречник леве коморе на крају дијастоле; ЕФ: ејекциона фракција леве коморе; ^{п-е}значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу оболелих од екцема; ^{п-3}значајна разлика код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле;

Утврђен је значајно већи пречник аорте код оболелих од псоријазе у односу на обе контролне групе (*ANOVA* тест, $F= 4.990$, $p=0.009$), значајно већа дебљина септума

(септалног зида) код оболелих од псоријазе у односу на групу здравих контрола (*Mann-Whitney U test*, $p=0.013$) и значајно већа дебљина задњег (постериорног) зида код оболелих од псоријазе у односу на групу здравих контрола (*Mann-Whitney U test*, $p=0.006$).



Слика 6. Пречник аорте код мушкарца старог 39 године оболелог од псоријазе са ПАСИ \geq 10 (3.7 цм) (слика лево) и код здраве женске особе старе 32 године (2.2 цм)(слика десно).

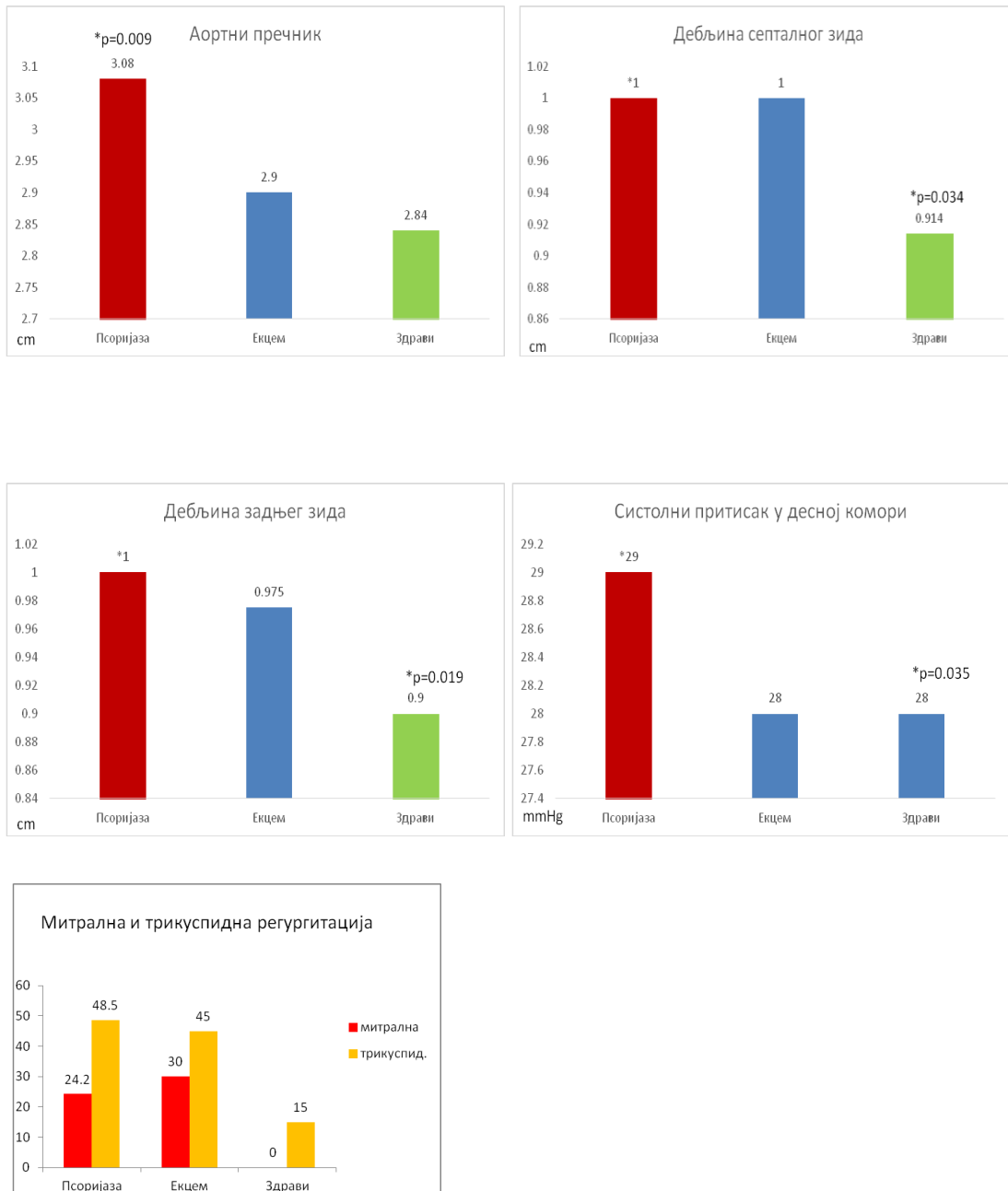
Нађен је значајно већи систолни притисак у десној комори код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу здравих особа (*Mann-Whitney U test*, $p=0.026$). Поменути параметри у свим групама нису одступали од референтних граница.

Није нађена значајна разлика у пречнику леве преткоморе између група (*Chi square test*, $p=0.077$), као ни у пречнику десне коморе (*ANOVA test*, $F=1.976$, $p=0.144$), пику ране дијастолне брзине протока преко митралне валвуле (Е талас) (*ANOVA test*, $F= 2.296$, $p=0.106$), пику касне дијастолне брзине протока преко митралне валвуле (А талас) (*ANOVA test*, $F= 0.424$, $p=0.656$), односу Е/А (индекс дијастолне дисфункције леве коморе) (*ANOVA test*, $F= 0.198$, $p=0.820$), пречнику леве коморе на крају дијастоле (*ANOVA test*, $F= 1.506$, $p=0.227$), пречнику леве коморе на крају систоле (*ANOVA test*, $F= 0.373$, $p=0.690$), однос ЛК-КД / ЛК-КС (*ANOVA test*, $F= 2.466$, $p=0.090$) и ејекционој фракцији леве коморе (ЕФ) (*ANOVA test*, $F=0.262$, $p=0.770$).

Нађена је значајно учесталија појава митралне (*Pearson Chi-Square test*, Value 5.957, $p=0.015$) и трикуспидне регургитације (*Pearson Chi-Square test*, Value 7.131, $p=0.008$) код

оболелих од псоријазае у односу на контролну групу здравих особа. Такође, нађена је значајно учесталија појава митралне (Fisher's Exact test, Value 7.059, $p=0.010$) и трикуспидне регургитације (Fisher's Exact test, Value 4.286, $p=0.041$) код контролне групе оболелих од екцема у односу на контролну групу здравих особа.

Графикон 6. Разлике међу групама у пречнику аорте, дебљини зида септума и задњег зида, систолном притиску у десној комори и учесталости регургитације



4.7. Разлике у вредностима испитиваних варијабли у односу на ПАСИ скор

Вредности следећих варијабли биле су значајно веће код оболелих од псоријазе са ПАСИ \geq 10 у односу на оболеле са ПАСИ $<$ 10: BSA (*Mann-Whitney U test*, $p<0.001$), године пушачког стажа (*T test*, $t=2.266$, $p=0.033$), ЦРП (*Mann-Whitney U test*, $p=0.031$), САА (*Mann-Whitney U test*, $p=0.007$), серумска мокраћна киселина (*t-test*, $t=2.627$, $p=0.011$), Апо В/Апо А1 (*t-test*, $t=2.203$, $p=0.047$), пречник аорте (*t-test*, $t=2.501$, $p=0.015$), дебљина септума срца (*Mann-Whitney U test*, $p=0.038$), дебљина задњег зида срца (*Mann-Whitney U test*, $p=0.005$), пречник леве срчане преткоморе (*Mann-Whitney U test*, $p=0.006$), пречник десне срчане коморе (*Mann-Whitney U test*, $p=0.005$) и ЛК-КД (*t-test*, $t=2.537$, $p=0.014$). Резултати су приказани у Табели 27. Налази сугеришу потенцијално израженију инфламацију (ЦРП), кардиоваскуларни (серумска мокраћна киселина, потенцијална миокардиопатија, дужи пушачки стаж) и метаболички ризик (Апо В/Апо А1, дужи пушачки стаж) код испитаника са умереном и израженом псоријазом.

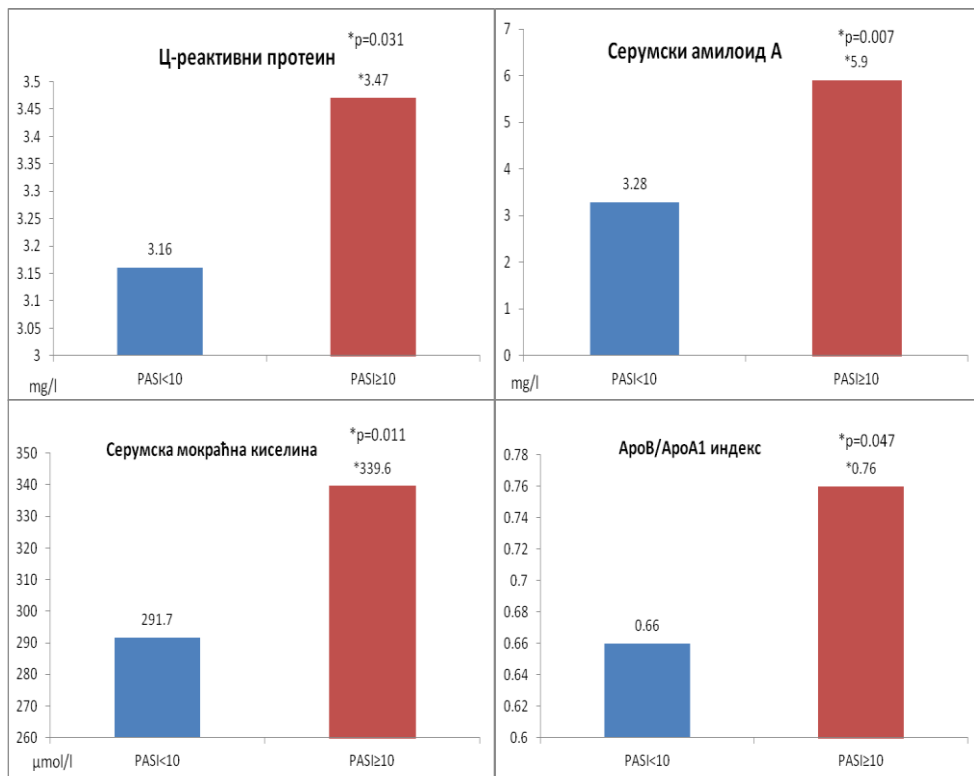
Табела 27. Статистички значајне разлике код свих испитиваних варијабли у односу на ПАСИ скор

	ПАСИ <10 <i>n=23</i> x \pm sd	ПАСИ ≥ 10 <i>n=43</i> x \pm sd	<i>p</i>
PASI	34.85%	65.15%	
BSA [†]	8%(5.5)	31%(40)	$p<0.001$
Пушачки стаж, године	9.89 \pm 5.94	18.9 \pm 9.98	$p=0.033$
ЦРП [†]	3.16(1.61)	3.47(5.77)	$p=0.031$
САА [†]	3.28(2.1)	5.9(8)	$p=0.007$
СМК	291.74 \pm 68.83	339.65 \pm 71.51	$p=0.011$
АпоБ/АпоА1	0.66 \pm 0.15	0.76 \pm 0.22	$p=0.047$
Аортни пречник (cm)	2.93 \pm 0.38	3.16 \pm 0.32	$p=0.015$
Дебљина септума срца (cm) [†]	0.95(0.1)	1(0.16)	$p=0.038$
Дебљина задњег срчаног зида (cm) [†]	0.9(0.2)	1(0.11)	$p=0.005$
Пречник леве срчане преткоморе (cm) [†]	3.4(0.6)	3.8(0.36)	$p=0.006$
Пречник десне срчане коморе (cm)	2.00 \pm 0.33	2.27 \pm 0.37	$p=0.005$
ЛК-КД (cm)	4.79 \pm 0.45	5.08 \pm 0.43	$p=0.014$

[†]подаци презентовани као медијана (IQR); BSA (енг. *Body surface area*, површина захваћене коже изражена у процентима); ЦРП: Ц-реактивни протеин; САА: серумски

амилоид А; СМК: серумска мокраћна киселина; Апо: аполипротеин; ЛК-КД: пречник леве коморе на крају дијастоле;

Графикон 7. Разлике међу оболелим од псоријазе у односу на ПАСИ скор: ЦРП, САА, СМК и индекс атерогености



4.8. Псоријаза као независни фактор ризика за развој субклиничке атеросклерозе (мултиваријантна регресиона анализа)

4.8.1. Псоријаза као предиктор дебљине интима медије каротидне и феморалне артерије

Мултиваријантном регресионом анализом, после прилагођавања за придружене варијабле (Табела 28), нађено је да псоријаза представља значајан предиктор дебљине интима-медије каротидне артерије и дебљине интима-медије феморалне артерије >0.8 милиметара (вредности веће од поменуте сматрају се патолошким налазом): $p < 0.001$; $RR = 11.886$; 95%

CI за RR 3.267-43.237 и $p < 0.001$; RR=15.955; 95%CI за RR 4.326-58.846 (CI, енг. *Confidence interval*, интервал поверења); RR, енг. *Relative risk*, релативни ризик)).

Табела 28. Мултиваријантна регресиона анализа: псоријаза као значајан предиктор дебљине интима медије каротидне и феморалне артерије

Варијабла	<i>p</i>_{CIMT}	<i>p</i>_{FIMT}
Група ПСОРИЈАЗА	<0.001	<0.001
Индекс телесне масе	0.920	0.533
Базална инсулинемија	0.497	0.807
Серумска мокраћна киселина	0.693	0.152
Триглицериди	0.352	0.233
АроВ/АроА1 индекс	0.752	0.514
Серумски Ц-пептид	0.928	0.711
Д-димер	0.080	0.519
Клиренс креатинина	0.085	0.492
ХОМА ИР	0.523	0.731
ХОМА β -ћелија	0.244	0.386

CIMT (енг. Carotid intima media thickness, дебљина интима-медије каротидне артерије), FIMT (енг. Femoral intima media thickness, дебљина интима-медије феморалне артерије) CI (енг. Confidence interval, интервал поверења); RR (енг. Relative risk, релативни ризик)

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Псоријаза: мултисистемска запаљенска болест праћена кардиометаболичким коморбидитетима

Псоријаза је хронична, рекурентна, имунски посредована запаљенска болест непознате етиологије која погађа око 2-3% светске популације, а карактеришу је и генотипска хетерогеност и фенотипска полиморфност. Перцепција псоријазе код лаика, па и код дела стручне јавности, на жалост, представља предрасуду како се ради о „искључиво кожној болести од које се не умире и са којом се умире“. Према актуелном броју становника Србије број оболелих је око 150.000. Од тог броја, претпоставља се да око 30% (42.000) оболелих има умерену, односно изражену псоријазу (ПАСИ \geq 10). То истиче значај како правилног и правовременог лечења тако и значај расветљавања свих мултисистемских аспеката псоријазе. Адекватним лечењем псоријазе смањује се социјална стигматизација оболелих, драстично поправља њихов квалитет живота и врши превенција коморбидних стања, чиме се значајно смањују или елиминишу и (потенцијални) трошкови здравствене службе.

Ово мултисистемско инфламаторно обољење углавном погађа кожу и зглобове. Интеракција више гена, имунски механизми и утицај животне средине играју улогу у патогенези псоријазе. Пре три и по деценије веровало се да је узрок псоријазе алтерација пролиферације кератиноцита са секундарним запаљенским инфилтратом у кожи, а данас се зна да централну улогу у патогенези псоријазе имају Т-функционалне подгрупе: Т помоћнички лимфоцити тип 1 (Th1) и тип 17 (Th17) који продукују проинфламаторне цитокине и одржавају хронично системско запаљење узроковано Т-ћелијама. Управо разумевање имунопатогенезе псоријазе померило је фокус са обичне дерматозе ка мултисистемској запаљенској болести.¹¹

Псоријаза је повезана са значајним и бројним коморбидитетима, између осталог и кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима, који могу утицати на скраћење животног века болесника. Коморбидитете можемо грубо поделити у две групе: на оне које

су везане за сличан патогенезни механизам (примери за то су псоријазни артритис и Кронава болест) и на оне везане за изражено хронично запаљење (кардиоваскуларне болести и метаболички синдром).⁶⁹

Основа могуће повезаности псоријазе и метаболичког синдрома је постојање хроничне Th1- и Th17- лимфоцитима посредоване инфламације која поред ефеката на епидермалну хиперплазију у псоријазу покреће продукцију и других проинфламаторних цитокина као што су фактор некрозе тумора (TNF- α), интерлеукин-6 (IL-6) који могу да посредују у развоју инсулинске резистенције, гојазности, тип 2 дијабетес мелитуса и атеросклерозе, односно експресији инфламаторних маркера на ендотелним ћелијама,²²⁸ што води ка даљим кардиоваскуларним догађајима, кави су инфаркт срца и цереброваскуларни инсулт. Поред тога, постојање генских локуса на хромозому 1q заједничких за псоријазу и метаболички синдром као што су PSORS2, PSORS3, PSORS4, додатно указују на повезаност псоријазе са метаболичким синдромом, дијабетес мелитусом тип 2, наследном хиперлипидемијом и кардиоваскуларним болестима.^{229 230 231 232 233 234 235 236 237}

Већина података о овој теми долази из великих епидемиолошких студија, као и студија које одвојено истражују лабораторијске биомаркере кардиоваскуларног ризика или ултрасонографске знаке субклиничке атеросклерозе, а рађено је и неколико студија са експлорацијом тих података у оквиру исте групе оболелих од псоријазе, без корелације са другим инфламаторним обољењима.^{238 239 240 241}

Оболели са умереном и израженом псоријазом (ПАСИ ≥ 10) је под већим ризиком за развој бројних коморбидитета јер постоји позитивна корелација између изражености псоријазе и коморбидитета уопштено, са већом преваленцијом фактора ризика као што су гојазност, дислипидемија и хиперхомоцистеинемија.^{6 7 8}

Ови налази подржавају идеју да је псоријазна инфламација детерминатор поменутих ризик фактора. Нађен је и повећан ризик за морталитет услед артеријске и венске тромбозе и повећан ризик за појаву инфаркта миокарда, нарочито код млађих пацијената са израженом псоријазом.^{79 80}

У епидемиолошким студијама утврђено је да пацијенти са псоријазом болују од коморбидитета који нарушавају квалитет живота и скраћују животни век за 3 до 4 године у односу на очекивано трајање код болесника са израженом псоријазом.²⁴²

Смањење дужине живота може бити чак до 20 година код болесника чија псоријаза почиње пре 25. године живота.²⁴³

Код оболелих од псоријазе нађена је већа преваленција стања и понашања која доприносе кардиоваскуларном ризику (прекомерна телесна тежина и гојазност, пушење, физичка неактивност, емоционални стрес, дислипидемија и хиперхомоцистеинемија).²⁴⁴

Поједина обољења која припадају групи аутоимунских обољења посредованих Th-1 ћелијама, каква су системски еритемски лупус и реуматоидни артритис, имају потенцијал за убрзани развој атеросклерозе, те повећан кардиоваскуларни морбидитет и морталитет.^{245 246}

Слично овим обољењима, псоријаза се сматра за независан фактор ризика за кардиоваскуларни морбидитет уопштено и инфаркт миокарда посебно,⁸⁰ а оболели од псоријазе су погођени системским запаљењем чак и ако немају главне кардиоваскуларне факторе ризика.²⁴⁷

Th-1 лимфоцитна средина и системска инфламација са повећаном концентрацијом ЦРП и активацијом тромбоцита код псоријазе, имају улогу у развоју атеросклерозе и инфаркта миокарда.^{84 102}

Запаљење, као кључни фактор за атерогенезу повезује атеросклерозу са хроничним инфламаторним имунским болестима,^{102 248} а оболели од псоријазе имају већи ризик за појаву друге запаљенске болести која може појачати атеросклерозу.

Из наведеног произилази да су коморбидитети код псоријазе и даље веома актуелна тема у дерматологији и интерној медицини, те их *GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)* у својим закључцима из 2011. године сврстава у 3 приоритета за даља истраживања.²⁴⁹

5.2. Преглед стања у подручју истраживања

Бројне досадашње, углавном епидемиолошке студије утврдиле су везу између псоријазе, кардиоваскуларних и метаболичких обољења, док је мањи број проспективних студија које су на истој серији оболелих испитивали и лабораторијске и ултрасонографске параметре субклиничке атеросклерозе. Епидемиолошке студије су углавном засноване на великим базама података и при томе су увек могуће грешке при селекцији испитаника. Поред тога, у тим студијама постоје разлике у дефинисању испитиваних варијабли, разлике у дефинисању референтних вредности испитиваних варијабли/параметара, разлике у инклузионим и ексклузионим критеријумима за испитанике, као и неуравнотежена анализа података, али велике кохорте указују на могуће везе између псоријазе и других стања. За разумевање, потврду тих веза, као и за узрочну повезаност потребне су проспективне студије пресека.²⁵⁰

Због епидемиолошких података из поменутих студија, актуелно је питање да ли псоријаза сама по себи представља фактор ризика за развој бројних кардиоваскуларних и метаболичких коморбидитета. Такође, недостају подаци о директном поређењу оболелих од псоријазе са другим инфламаторним дерматозама, каква је генерализовани екцем, односно о томе да ли и друге инфламаторне дерматозе услед системске инфламације бивају удружене са коморбидитетима као код псоријазе.

Нема објављених података који повезују системско запаљење, метаболичке поремећаје и атеросклерозу са генерализованим екцемом (атопијским дерматитисом, нумуларним или контактним екцемом). Међутим, недавни подаци из експерименталних модела показују како се атопијски дерматитис повезује са акумулацијом липида у јетри NC/Nga миша, што сугерише поремећај метаболизма липида и развој метаболичког синдрома. Шта више, најсвежији подаци указују на повећан ризик за развој исхемијског инсулта код оболелих од атопијског дерматитиса.²⁵¹

5.3. Актуелност значаја и циља истраживања

Овим проспективном студијом пресека проверава се хипотеза да ли постоји корелација између псоријазе и кардиоваскуларним и метаболичким факторима ризика за настанак метаболичког синдрома као што су централна гојазност, атерогена дислипидемија, интолеранција на глукозу и хипертензија, те да ли псоријаза као системско обољење доприноси развоју системске атеросклерозе, што све заједно представља предикторе за настанак кардиоваскуларних болести, можданог удара и дијабетеса. Доказивањем веће учесталости метаболичког синдрома и његових појединачних компоненти, повећаних концентрација биомаркера ризика за развој кардиоваскуларних и метаболичких обољења, као и присуства ултрасонографски потврђене субклиничке атеросклерозе на периферним и реналним артеријама код оболелих од псоријазе у односу на контролне групе, утврђује се системски запаљенски карактер псоријазе и ризик за развој одговарајућих коморбидитета. Значај овог истраживања је у правовременом откривању кардиоваскуларних и метаболичких фактора ризика, као и постојања субклиничке атеросклерозе како би се предузеле терапијске и превентивне мере које би спречиле развој поменутих обољења код оболелих од псоријазе.

5.4. Проспективна студија пресека: селекција испитаника

У овој проспективној студији пресека учињено је одређивање вредности кардиоваскуларних и метаболичких биомаркера ризика за развој кардиоваскуларних и метаболичких обољења-метаболичког синдрома код свих испитаника, а код којих поменута обољења раније нису дијагностикована, као и ултрасонографско одређивање предиктора субклиничке атеросклерозе на периферним и реналним артеријама, као и одређивање ехокардиографских карактеристика за потенцијални настанак кардиоваскуларних болести. Укључено је 106 испитаника (66 пацијената са псоријазом и као контролна група 40 испитаника: подгрупа од 20 пацијената са екцемом и подгрупа од 20 здравих особа). При одређивању испитаника контролне групе извршено је упаривање

(*matching*), ради минимизирања тзв. мешајућих или пратећих (*confounding*) варијабли какве су пол и старост испитаника.

Критеријуми за укључење оболелих од псоријазе били су хронична плак псоријаза у трајању од најмање 6 месеци (да би се елиминисале псоријазиформне ерупције), узраст болесника између 18-60 година (изнад горње границе могућа је појава субклиничке атеросклерозе и кардиометаболичких обољења независно од псоријазе) и одсуство раније дијагностикованих или актуелних кардиоваскуларних, метаболичких, бубрежних и инфективних обољења, болести јетре, малигнитета или других системских болести, сходно томе без лекова за поменута стања. Такође, испитаници са псоријазом лечени системском терапијом (циклоспорин, метотрексат, ацитретин, биолошка терапија и фототерапија) нису укључени у истраживање, јер би поменута терапија мењала вредности појединих испитиваних варијабли.

Контролну групу испитаника са хроничним екцемом у трајању од најмање 6 месеци (да би се елиминисале екзематиформне ерупције), што укључује генерализовани нумуларни екцем, контактни дерматитис или атопијски дерматитис, који захвата минимално 30% површине коже, такође без раније или актуелне дијагнозе кардиоваскуларних, метаболичких, бубрежних и инфективних обољења, болести јетре, малигнитета или било којих других системских болести, сходно томе без употребе лекова за поменута стања; такође, лечени системском терапијом (кортикостероиди, метотрексат, циклоспорин, фототерапија) нису укључени у истраживање из истог разлога као код оболелих од псоријазе. Другу контролну групу чини 20 здравих особа. У контролним групама такође није било млађих од 18 година, као ни старијих од 60 година, из истих разлога као и код оболелих од псоријазе.

5.5. Дескриптивни, епидемиолошки и клинички подаци

Међу нашим испитаницима није нађена значајна разлика према полној структури ($p=0.176$), као ни између просечне старости испитаника у групама ($p=0.923$). Нађено је да

постоји статистички значајно већи број испитаника мушког пола са ПАСИ \geq 10 ($p=0.009$). Није било статистички значајне разлике у времену појаве псоријазе и екцема ($p=0.119$), као ни значајна разлика у трајању обољења између ове две групе ($p=0.935$).

Медијана ПАСИ скорa (са IQR) била је 13.45(13.2). Са ПАСИ $<$ 10 (благо изражена псоријаза) било је 23 (34.85%), а са ПАСИ \geq 10 (умереном и тешком псоријазом) 43 (65.15%) испитаника. Медијана површине захваћене коже псоријазом-BSA (са IQR) била је 21 % (33). У подгрупи са ПАСИ $<$ 10, медијана БСА (са IQR) била је 8(5.5), а у подгрупи са ПАСИ \geq 10 била је очекивано већа-31(40), те је нађено да је статистички значајно већи BSA у подгрупи са ПАСИ \geq 10 у односу на подгрупу са ПАСИ $<$ 10 ($p<0.001$). Регистрована су и 4 (6.07%) од 66 испитаника који су испуњавали критеријуме за псоријазни артритис.

Већина радова указује на то да је хипертензија присутнија код оболелих од псоријазе у односу на контроне испитанике, те Сомер (*Sommer*) и сар. (2006) на 581 оболелом од псоријазе налазе повишен OR (3.27),²⁵² мада поједине студије (*Mallbris* и *Neimann*, 2006) нису показале везу између псоријазе и њеног интензитета са хипертензијом.^{151 124}

Код оболелих од псоријазе у односу на општу популацију чешћи су емоционални стрес, употреба дувана, нездрав животни стил праћен физичком неактивношћу и неодговарајућом исхраном, што може довести до развоја и одржавања хипертензије.¹⁶⁰

У нашој студији, у групи оболелих са псоријазом 7.6% испитаника имало је хипертензију (ТА $>$ 135/85 mmHg), а међу контролним групама хипертензија није регистрована. У средњим вредностима систолног и дијастолног крвног притиска по групама није било статистичке значајности ($p=0.088$; $p=0.634$).

Мерење обима струка, једног од критеријума за метаболички синдром, показало је да је средња вредност обима статистички значајно већа код оболелих од псоријазе у односу на обе контролне групе ($p<0.001$).

Интраабдоминална гојазност и њена сурогат-мера у виду индекса телесне масе (ВМІ) у директној су вези са метаболичким синдромом. Повећан ВМІ и повећан обим струка су у јакој позитивној корелацији са повећаним ризиком за настанак коронарног обољења, са или без метаболичког синдрома.²⁵³

Интраабдоминално масно ткиво се понаша као ендокрино активни орган који секретује адипоцитокине *TNF- α* , *IL-6* и инхибитор активације плазминогена тип 1 (*PAI-1*), подстичући и одржавајући инфламаторно стање, изазивајући поремећај метаболизма глукозе и биологије васкуларног ендотела односно ендотелну дисфункцију.²⁵⁴

Ендотелне ћелије, стимулисане повећаном серумском концентрацијом *TNF- α* , стварају адхезионе молекуле са последичном адхеренцијом моноцита, док *TNF- α* такође индукује пораст слободних масних киселина што појачава инсулинску резистенцију, те су поменути процеси важни у раном стадијуму развоја атеросклерозе. Са друге стране и *IL-6* може индуковати инсулинску резистенцију, ендотелне адхезионе молекуле, ослобађање фибриногена и ЦРП из јетре и потенцирати прокоагулантне ефекте на тромбоцитима, што опет исто за исход има атеросклерозу. Концентрација *TNF- α* је у позитивној корелацији са *PAI-1* који инхибише активност активатора плазминогена који представља антикоагулациони фактор, што води ка поремећеној фибринолизи односно неинхибисаној коагулацији.^{253 255 248}

У позитивној корелацији са повећаним *BMI*, прекомерна продукција *TNF- α* и *IL-6* доприноси инсулинској резистенцији и развоју дијабетес мелитуса тип 2.¹¹⁷

Гојазност, као проинфламаторно стање, потенцира запаљење код псоријазе „вођено“ са *TNF- α* и *IL-6* што за исход има оштећену регулацију глукозе, дислипидемију, ендотелну дисфункцију и хипертензију.²⁵⁶

Код наших испитаника *BMI* је био статистички значајно већи у оболелих од псоријазе у поређењу са обе контролне групе ($p=0.012$). Прекомерна тежина/гојазност (*BMI* >25) регистрована је код 43.9% оболелих од псоријазе и код 15% испитаника у свакој контролној групи, што има статистичку значајност ($p=0.009$).

У подацима прикупљеним из породичне анамнезе, није нађена значајна разлика између група у броју рођака са акутним инфарктом миокарда и/или цереброваскуларним инсултом пре и после 60-е године живота.

Животни стил испитаника: пушење и физичка активност

Према бројним студијама преваленција пушења међу оболелим од псоријазе износи од 13% до 45%, а податак у употреби дувана је важан јер пушење представља независан фактор ризика за развој кардиоваскуларних болести, уз напомену да на резултате студија утичу социјалне, економске, културолошке, географске и расно-етничке разлике.^{257 137 258}

186 112 185 120 124 181 Комбинација пушења и прекомерне телесне тежине, односно гојазности повећава концентрацију биомаркера кардиоваскуларног ризика као што је ЦРП и смањује концентрацију такозваног „доброг“ холестерола (HDL).²⁵⁹ Пушење је повезано са тежином болести и може бити ризик фактор за псоријазу.⁷ Једна студија показује да болесници који пуше >20 цигарета дневно имају два пута већи ризик за погоршање псоријазе, у поређењу са болесницима који пуше до 10 цигарета (OR: 2.2; 95% CI: 1.2–4.1).²⁶⁰

Међу нашим испитаницима у контролној групи са екцемом било је више пушача (45%) него у групи оболелих од псоријазе (37.9%) и контролној групи здравих особа (15%). Поређењем групе са псоријазом и контрола нису нађене значајне разлике у броју пушача, осим у поређењу групе екцема са здравим контролама ($p=0.041$). Средња вредност дужине пушачког стажа код група нема статистичку значајност ($p=0.467$). Није било статистичке значајности ни у вези броја утрошених цигарета по дану у свим групама ($p=0.401$). У групи оболелих од псоријазе, нађено је да статистички значајно дужи пушачки стаж имају оболели у подгрупи са ПАСИ \geq 10 у односу на подгрупу са ПАСИ $<$ 10 ($p=0.033$).

Физичку неактивност (вежбање) у групи испитаника са псоријазом пријавило је 63.6% оболелих, у контролној групи оболелих од екцема чак 80%, а код здравих контрола 55% испитаника (без статистичке значајности, $p=0.233$). Умерену физичку активност пријавило је 19.7% оболелих од псоријазе, 5% оболелих од екцема и 10% здравих особа. Интензивну физичку активност пријавило је 16.7% оболелих од псоријазе, 15% оболелих од екцема и 35% здравих особа (без статистичке значајности, $p=0.163$). Висок проценат оболелих од псоријазе и екцема који су физички неактивни сугерише даљи ризик за одржавање или настанак прекомерне телесне тежине односно гојазности као фактора ризика за кардиометаболичка обољења.

Метаболички синдром: преваленција и карактеристике код испитаника

Истовремено регистровање бар 3 од 5 следећих критеријума чини метаболички синдром према *World Health Organization, the National Cholesterol Education program's ATP III* и *European Group on Insulin Resistance*: смањена концентрација ХДЛ холестерола, хипертриглицеридемија, поремећај регулације глукозе, абдоминална гојазност и хипертензија, а то води ка хроничној системској инфламацији.^{171 261 262 263 264 165 265}

Бројне студије показују да су индивидуалне патофизиолошке компоненте метаболичког синдрома израженије у оболелих од псоријазе.^{133 124 80 144 6} Преваленција метаболичког синдрома код одраслих у општој популацији, у развијеним земљама (САД и ЕУ) варира од 15 до 35%,^{263 264} углавном због високоенергетске хране (храна са високим гликемијским индексом и масноће) и недовољне физичке активности. Метаболички синдром је јак предиктор за настанак кардиоваскуларних болести, цереброваскуларног инфаркта, дијабетес мелитуса и значајно повећава ризик од кардиоваскуларног морталитета у поређењу са индивидуалним факторима.^{165 265}

Сомер (Sommer) и сар. на 581 оболелом са умереном и израженом псоријазом налазе повећану преваленцију МС у односу на контролну групу (OR=5.29), а оболели од псоријазе су чешће имали хипертензију, дијабетес, хиперлипидемију и коронарну болест срца, уједно је међу њима било више пушача.²⁵²

Код наших испитаника, међу оболелима од псоријазе укупно 7.6% испитаника је испуњавало критеријуме за метаболички синдром према *ATP III*, док ниједан испитаник у контролним групама није испуњавао те критеријуме. Учесталост метаболичког синдрома није била у позитивној корелацији са проширеношћу и интензитетом псоријазе.

Кардиоваскуларни и метаболички маркери ризика

Концентрације протеина акутне фазе инфламације сензитивни Ц-реактивни протеин (ЦРП) и серумски амилоид А (САА) повишене су у запаљенским обољењима и они су широко прихваћени као предиктори ризика за развој кардиоваскуларних обољења.²⁶⁶

Повећане концентрације ЦРП у оболелих од псоријазе упућује на то да системско

запаљење ствара средину погодну за развој кардиоваскуларних и других коморбидитета, што потврђују резултати више студија.^{267 268 26}

Такође, позитивну корелацију између ЦРП и индекса телесне масе налази студија Охтсуке (Ohtsuka) и сар. из 2008. године.²⁶⁹

У студији Догана (Dogan) и сар.²⁷⁰ концентрације СЕ, ЦРП и САА биле су веће код оболелих од псоријазе негу у контролној групи и чак значајно повишене концентрације сеЦРП нађене су и код оболелих без главних фактора кардиоваскуларног ризика. Такође, највеће концентрације сеЦРП нађене су код пацијената са главним кардиоваскуларним ризик-факторима, уз значајну позитивну корелацију између индекса телесне масе и сеЦРП; аутори нису нашли корелацију између САА и индекса телесне масе, па верују да је САА специфичнији маркер у односу на ЦРП за евалуацију системског запаљења узрокованог искључиво псоријазом.

Код наших испитаника није било статистички значајне разлике у концентрацијама ЦРП у поређеним групама ($p=0.581$), а код оболелих од псоријазе нађена је статистички значајно већа концентрација ЦРП у серуму испитаника у подгрупи са ПАСИ ≥ 10 у односу на подгрупу са ПАСИ < 10 ($p=0.031$). У концентрацији САА нађена је статистички значајна разлика већа концентрација код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле ($p=0.005$), као и код оболелих од екцема у односу на здраве контроле (0.005), а код оболелих од псоријазе нађена статистички значајно већа концентрација САА у серуму испитаника у подгрупи са ПАСИ ≥ 10 у односу на подгрупу са ПАСИ < 10 ($p=0.007$). Ови налази ЦРП и САА код оболелих од псоријазе са ПАСИ ≥ 10 сугеришу већи степен инфламације, као и повећан кардиоваскуларни ризик код оболелих са умереном и израженом псоријазом у односу на благо испољавање болести.

У седиментацији еритроцита, неспецифичном фактору упале, није нађена статистички значајна разлика међу групама ($p=0.456$), што говори у прилог томе да је упутније због већег значаја одређивање ЦРП и САА.

Што се тиче коагулације и фибринолитичке активности код оболелих од псоријазе, подаци из студије Маронгија (Marongiu) и сар. о фибриногену и Д-димеру, продукту

дисолуције фибрина, показују да су концентрације обе варијабле биле повишене у групи оболелих од псоријазе са кардиоваскуларним обољењима и кардиоваскуларним факторима ризика у односу на оболеле од псоријазе без поменутих обољења и фактора ризика.²⁷¹

Код наших испитаника није било статистички значајне разлике у концентрацијама фибриногена између група ($p=0.308$), а поређењем концентрације Д-димера између група нађена је статистички значајна већа концентрација код оболелих од псоријазе у односу на здраве контроле ($p=0.029$), док између оболелих од псоријазе и ексема та разлика није нађена. Налаз може да сугерише да оболели од псоријазе имају већих ризик за настанак протромбичког стања у односу на здраву популацију.

Поједине студије указују да је повећана концентрација серумске мокраћне киселине у позитивној корелацији са предикторима метаболичких обољења као што су хипертензија, гојазност и дијабетес мелитус.^{272 273 274} Повишене концентрације мокраћне киселине су уобичајен налаз код оболелих од псоријазе, али су резултати студија о вези између изражености псоријазе и мокраћне киселине неконзистентни.²⁷⁵ Скорији подаци Куона (Kwon) и сар. из 2011. године показују да, иако мокраћна киселина није статистички значајно виша код оболелих од псоријазе у односу на здраву популацију, та концентрација јесте у позитивној корелацији са PASI скором, са екстензитетом псоријазе израженом путем BSA и индексом телесне масе, за оба пола независно. Аутори су такође нашли да су просечни PASI скор и BSA били виши код оболелих са хиперурикемијом него код оних са нормоурикемијом.²⁷⁶

Налаз концентрације серумске мокраћне киселине код наших испитаника био је значајно већи код оболелих од псоријазе у односу на контролне групе ($p=0.006$), а код оболелих од псоријазе, та концентрација је била значајно већа код испитаника у подгрупи са $PASI \geq 10$ у односу на подгрупу са $PASI < 10$ ($p=0.011$). Налаз је конзистентан са налазима из других радова, те сугерише већи кардиометаболички ризик код оболелих од псоријазе, нарочито код оболелих са $PASI \geq 10$.

Поремећај регулације глукозе са инсулинском резистенцијом (ИР) као консеквенцом хроничне инфламације, фаворизује дијабетес мелитус и атеросклерозу, а ту је и утицај

гојазности на ИР, што подржава концепт синергистичког ефекта хроничног запаљења условљеног гојазношћу и Th-1 ћелијама посредованог запаљења карактеристичног за псоријазу ИР,^{277 81} једна од кључних станица у „псоријазном маршу“, у позитивној је корелацији са PASI скором, закључак је студије Бенкеа (Boehncke) и сарадника.⁸¹ Евалуација ИР је веома значајна, не само због дијабетес мелитуса, јер је уједно и део патофизиолошког механизма и предиктор кардиоваскуларних болести, хипертензије, гојазности и других последица метаболичког синдрома и поремећаја инсулинске сензитивности односно биолошке ефикасности инсулина.²⁷⁸

Концентрације серумског Ц-пептида и инсулина су значајно повишене код оболелих од псоријазе, и у зависности од БМИ, а пораст њихових просечних концентрација после терапије псоријазе био је константан и независан од клиничког стадијума болести, закључак је Гжибовскија (Grzybowski) и сарадника.²⁷⁹

Код наших испитаника, није било значајне разлике код вредности јутарње гликемије наше међу групама ($p=0.634$); нађена је значајно већа концентрација серумског Ц-пептида код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу здравих особа ($p=0.034$); нађена је значајно већа концентрација базалне инсулинемије код оболелих од псоријазе у односу на обе контролне групе ($p<0.001$); такође нађени су значајно повишени индекси инсулинске резистенције (НОМА IR, $p=0.003$) и инсулинске секреције (НОМА β ћелија, $p<0.001$) код оболелих од псоријазе у поређењу са обе контролне групе. Ови налази јасно говоре у прилог поремећаја метаболизма глукозе односно смањене биолошке ефикасности инсулина.

Код особа које не болују од дијабетес мелитуса, ИР је прво удружена са хиперинсулинемијом, поремећајем толеранције глукозе, што је конзистентно и нашим налазима, као и хипертензијом и дислипидемијом у виду хипертриглицеридемије и смањене концентрације HDL холестерола.²⁸⁰ Гојазност и ИР образују основу патофизиолошког супстрата за развој дислипидемије, поремећену толеранцију на глукозу, хронично субклиничко запаљење и хипертензију у метаболичком синдрому.²⁷⁸

Већина студија показује да су значајно повећане серумске концентрације укупног холестерола, LDL холестерола и/или триглицерида и снижене концентрације HDL холестерола код оболелих од псоријазе у поређењу са здравим контролама; OR за дислипидемију код оболелих од псоријазе варира према тим студијама од 1.04 до 5.55.¹⁵⁷
281 282 283 147 284 Неконзистентни су подаци који се тичу аполипопротеина Апо А1, Апо Б и Апо Е: нађене су снижене, нормалне и повећане серумске концентрације код оболелих од псоријазе.^{151 285 286} Улога Апо А1 је у реверзном транспорту холестерола од периферних ћелија до јетре и снижена концентрација утиче на повећан ризик за развој атеросклерозе.²⁸⁷ Такав налаз је у корелацији са сниженим HDL холестеролом, посебно код старијих од 40 година.²⁸⁸ Повећана серумска концентрација Апо Б повезана је са повећаним ризиком за настанак атеросклерозе због улоге коју има у накупљању холестерола у ендотелијуму што иницира атероматозни процес, односно већа серумска концентрација Апо Б повезана је са већом инциденцијом атеросклерозе.²⁸⁸

Код наших испитаника, нађена је значајно повећана концентрација триглицерида код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу здравих ($p=0.044$); није нађена значајна разлика у концентрацији укупног холестерола код оболелих од псоријазе у односу на контролне групе ($p=0.852$), а нађена је значајно нижа концентрација HDL холестерола код оболелих од псоријазе у односу на обе контролне групе ($p=0.004$); није било значајне разлике у концентрацији LDL холестерола код оболелих од псоријазе у односу на контролне групе ($p=0.380$). Концентрација Апо А1 липопотеина била је статистички значајно нижа код оболелих од псоријазе у односу на контролну групу здравих испитаника ($p=0.014$); није нађена статистички значајна разлика у концентрацији Апо Б липопотеина између група ($p=0.217$). Нађено је да је индекс атерогеног потенцијала ($Apo\ B/Apo\ A1$ однос) значајно већи код оболелих од псоријазе у односу на контролне групе ($p=0.006$), те да је значајно већи индекс атерогеног потенцијала код испитаника у подгрупи са ПАСИ ≥ 10 у односу на подгрупу са ПАСИ < 10 ($p=0.047$). Налази липидног статуса јасно говоре у прилог атерогеног потенцијала код оболелих од псоријазе, који се појачава у групи оболелих са ПАСИ ≥ 10 .

Да обољење бубрега није у вези са хроничном плак псоријазом, резултат је више студија, укључујући и једну студију преваленције Касана (Cassano) и сар. 2011.⁹ У једној скоријој студији пресека Јанга (Yang) и сар. (2011) нађено је да је бубрежна слабост чешћа код оболелих од изражене псоријазе него код „упарених“ контрола према доби и полној структури: OR 1.59.²⁸⁹ У најскоријем раду, Ван (Wan) и сар. (2013) налазе да је умерена и изражена псоријаза у вези са повећаним ризиком за умерену и тешку хронично бубрежно обољење независно од традиционалних фактора ризика, шта више са повећаним релативним ризиком код млађих пацијената.²⁹⁰ Аутори предлажу праћење бубрежне функције код оболелих од псоријазе која захвата преко 3% површине коже, са рутинским прегледима серумског креатинина и урее, као микроалбуминурије. Повећана преваленција патолошке албуминурије и њена позитивна корелација са израженошћу псоријазе, што може бити знак субклиничке гломеруларне дисфункције, резултат је студије Дервисоглуа (Dervisoglu) и сар. на 45 оболелих од псоријазе.²⁹¹

У нашој студији, нађена је значајно повећана микроалбуминурија код оболелих од псоријазе у односу на обе контролне групе ($p < 0.001$), али није нађена патолошка протеинурија/албуминурија ни у једној групи испитаника, нити позитивна корелација са PASI скором. Постојао је тренд повећаног клиренса креатинина код оболелих од псоријазе у поређењу са обе контролне групе ($p = 0.053$). Интересантно, 24-часовна протеинурија је била значајно већа код оболелих од екса у поређењу са здравим контролама ($p = 0.042$), мада се то може објаснити малим бројем испитаника односно малим узорком.

С обзиром на чињеницу да је псоријаза запаљенско обољење са последицама на васкулатури (периферним артеријама), учињено је ултрасонографско испитивање морфофункционалних параметара:

Ултрасонографско одређивање индекса резистенције на реналним артеријама

На артеријама бубрега нису нађене значајне разлике између група у артеријским индексима резистенције (десно $p = 0.830$, лево $p = 0.203$). Патолошким налазом се третирао налаз индекса резистенције > 0.7 , али ни у једној групи налази нису прелазили ту границу. Резултат овог испитивања говори у прилог да нема знакова за субклиничку атеросклерозу на реналним артеријама.²⁹²

Ултрасонографска евалуација каротидне, брахијалне и феморалне артерије

Повећана дебљина интима-медије каротидне артерије, ултрасонографски сурогат-маркер макроваскуларне атеросклерозе у субклиничком стадијуму, код оболелих са хроничном псоријазом укзује да је хронична псоријаза у вези са субклиничком атеросклерозом и повећаним ризиком за развој кардиоваскуларних болести. Каротидна атеросклероза „иде под руку“ са коронарном атеросклерозом, те су дебљи каротидни плакови односно повећана дебљина каротидне интима-медије израженији код пацијената склоних каротидној артеријској болести.²⁹³ Показано је да оболели од псоријазе имају повећан ризик за кардиоваскуларну болест и атеротромбозу због развоја атеросклерозе услед хроничног системског запаљења, те повећан морталитет од кардиоваскуларних болести: индекс учесталости кардиоваскуларне смртности са благом, односно израженом псоријазом био је 1.14 (1.06-1.22) односно 1.57 (1.27-1.94), у студији са 37.000 оболелих (Ahlehoff и сар., 2011).²⁹⁴

Здраве особе достижу дебљину каротидне интима-медије од 0.78 мм у просеку са 76 година живота.²⁹⁵ У више студија нађено је да псоријаза представља независан фактор ризика за настанак субклиничке атеросклерозе дијагностиковане употребом бројних такозваних „сурогат маркера“ какви су одређивање дебљине каротидне интима-медије, одређивање артеријске крутости (енг. *arterial stiffness*), мерење протоком посредоване дилатације (енг. *flow-mediated dilatation*) и нитроглицерином индуковане дилатације (енг. *nitroglycerin-induced dilatation*) или одређивањем еластичитета аорте, а у поређењу са контролним испитаницима који нису боловали од псоријазе, контролисаним према животној доби, полу и традиционалним кардиоваскуларним факторима ризика.^{296 100 297}

Процену субклиничке атеросклерозе код оболелих од псоријазе који нису имали кардиоваскуларне ризик-факторе учинили су и Ел-Монги (El-Mongy) и сар. на 80 испитаника 2010. године.²⁴¹ Аутори су нашли значајно повећану дебљину каротидне интима-медије код оболелих од псоријазе него код „упарених“ здравих испитаника у контролној групи (0.9 ± 0.2 mm vs. 0.7 ± 0.1 mm, $p < 0.001$), а такође су нашли да је код

оболелих та дебљина у позитивној корелацији са узрастом испитаника, трајањем псоријазе и израженошћу болести.

У нашој студији, ради евалуације субклиничке атеросклерозе, учињено је испитивање следећих варијабли на периферним артеријама: дебљина интима-медије заједничке каротидне артерије (СІМТ) и површне феморалне артерије (FІМТ), индекс резистенције површне феморалне и брахијалне артерије, пулсатилни индекс површне феморалне и брахијалне артерије и максимална брзина протока у површној феморалној и брахијалној артерији. Нађено је да оболели од псоријазе имају значјно већи СІМТ (1.095(0.2) vs. 0.7(0.6) vs. 0.65(0.2)) и FІМТ (1.1(0.16) vs. 0.7(0.4) vs. 0.7(0.1)) у поређењу са обе контролне групе (обе варијабле $p < 0.001$).

Такође, нађена је значјно смањена максимална брзина протока у брахијалној артерији код оболелих од псоријазе у поређењу са обе контролне групе ($p = 0.017$). С обзиром да се сматра да су промене ендотела брахијалне артерије у корелацији са сличним променама на коронарним артеријама²⁹⁸, овај налаз сугерише потенцијални коронарни ризик код оболелих од псоријазе.

У студији Лудвига (Ludwig) и сар. из 2007. године²⁹⁹ псоријаза је везана са значјно повећаном учесталостју и интензитета коронарне артеријске калцификације, после „упаривања“ са контролама без псоријазе по доби, полу и познатим кардиоваскуларним факторима ризика (преваленција $p = 0.015$, интензитет калцификација $p = 0.019$), те је псоријаза идентификована као независан фактор ризика за коронарну артеријску калцификацију. Овакав налаз сугерише потребу за праћењем оболелих од псоријазе у правцу евентуалног развоја коронарне срчане болести.

У нашој студији, нису нађене значјне разлике међу групама у индексима резистенције и пулсатилности код брахијалне и феморалне артерије нити код максималне брзине протока код феморалне артерије. Код свих варијабли није нађена корелација са проширеношћу и интензитетом псоријазе (односно PASI скором).

Ехокардиографски налази

У циљу евалуације евентуалне срчане дисфункције и раних знакова атеросклерозе учињено је ултрасонографско испитивање следећих варијабли у свим групама испитаника: дијаметар аорте у корену, леве срчане преткоморе и десне срчане коморе, дебљина зида септума срца и постериорног зида срца, пик ране и касне дијастолне брзине протока преко митралне валвуле (Е и И талас), однос Е/А (налаз <1.1 одговара дијастолној дисфункцији леве коморе), митрална и трикуспидна регургитација, систолни притисак у десној срчаној комори, пречник леве коморе на крају дијастоле и систоле, као и однос та два параметра, као и и ејекциона фракција леве коморе.

Налази ехокардиографске студије Гонзалес-Хуанатија (Gonzales-Juanatey) и сар. који су укључивали 50 испитаника са псоријазним артритисом, без присутних фактора кардиоваскуларног ризика и актуелног кардиоваскуларног обољења говоре о већој преваленцији валвуларне регургитације и абнормалне дијастолне релаксације у поређењу са контролном групом „упарених“ испитаника.³⁰⁰

Студија Бијика (Biyük) и сар. налази чешће ехокардиографске абнормалности у виду хипертрофије леве срчане коморе, дијастолну дисфункцију леве коморе, абнормалности у покрету зида леве коморе, као и и пролапс митралне и трикуспидне валвуле, на 216 оболелих од псоријазе у поређењу са „упареним“ контролама, уз напомену да су испитаници са псоријазом имали значајно повишен крвни притисак у поређењу са контролним испитаницима. Друге студије не потврђују ове резултате на својим испитаницима са псоријазом.²⁴¹ Развој изражене трикуспидне регургитације доводи се у везу са повишеним концентрацијама инфламаторних маркера, а присуство значајне регургитације, чак и без присуства валвуларних нодула, повећава ризик за бактеријски ендокардитис.³⁰¹

Налази на нашим испитаницима показују да је код оболелих од псоријазе значајно већи дијаметар аорте у поређењу са обе контролне групе, а такође је нађена значајно већа дебљина септалног и постериорног зида код оболелих од псоријазе, али у поређењу са контролном групом здравих испитаника. Забележена је и фреквентнија појава трикуспидне

(48.5%) и митралне (24.2%) регургитације, као и повећан систолни притисак у десној комори код оболелих од псоријазе у поређењу са здравим контролама ($p=0.026$).

Ови налази потврђују да су ехокардиографски предиктори за рани развој атеросклерозе нађени код оболелих од псоријазе.

Такође, следеће варијабле су нађене значајно веће код испитаника са псоријазом у подгрупи са ПАСИ ≥ 10 у односу на подгрупу са ПАСИ < 10 : пречник аорте ($p=0.015$), дебљина септума ($p=0.038$), дебљина постериорног зида ($p=0.005$), пречника леве коморе ($p=0.006$), пречник десне коморе ($p=0.006$) и пречник леве коморе на крају дијастоле ($p=0.014$), али су сви налази били у физиолошким границама.

Псоријаза као независни фактор ризика за развој субклиничке атеросклерозе (мултиваријантна регресиона анализа)

У мултиваријантној анализи, нађено је да је најважнији предиктор за повећане вредности CIMT и FIMT псоријаза сама по себи (за обе варијабле $p < 0.001$), после прилагођавања за придружене варијабле. На овај начин, доказали смо да је псоријаза независан фактор за развој субклиничке атеросклерозе у оболелих код којих није било до тада верификованих кардиоваскуларних и метаболичких обољења.

Наш резултат одговара закључцима из студије Балчија (Balci) и сар. из 2009. године : повећана је дебљина интима медије медије каротидне артерије, уз оштећену ендотелну функцију код оболелих од псоријазе, а мултиваријантном регресионом анализом утврђено је да псоријаза представља независан фактор ризика за развој субклиничке атеросклерозе²⁹⁶ као и студијама Робатија (Robati) и сар. (2014) и Каролија (Karoli) и сар. (2013).^{302 240}

6. ЗАКЉУЧАК

На основу изнесених резултата могу се донети следећи закључци:

1. Рани ултрасонографски предиктори за развој субклиничке атеросклерозе представљени дебљином интима медије каротидне и феморалне артерије су у корелацији са псоријазом, али не са екцемом.
2. Псоријаза представља независан фактор ризика за развој субклиничке атеросклерозе на основу мултиваријантне анализе, јер најважнији предиктор за дебљину интима медије каротидне и феморалне артерије представља псоријаза сама по себи.
3. Повећане концентрације биомаркера инфламације и метаболичких поремећаја су у корелацији са псоријазом, али не са екцемом.
4. Већа је учесталост метаболичког синдрома код оболелих од псоријаза у односу на контролне групе.
5. Постоји позитивна корелација између концентрације биомаркера инфламације и метаболичких поремећаја су са степеном активности псоријаза изражене ПАСИ скором, али не и са ултрасонографским знацима ране атеросклерозе на периферним, реналним артеријама и срцу.
6. Смањена брзина протока у брахијалној артерији код оболелих од псоријаза указује на могућност повећаног ризика за настанак коронарне болести.
7. Ехокардиографски предиктори за рани развој атеросклерозе нађени су код оболелих од псоријаза у већој учесталости у односу на контролне групе.

На основу закључака, јасно је да је псоријаза системска запаљенска болест, у корелацији са повећаним концентрацијама биомаркера инфламације и метаболичких поремећаја, те да доприноси развоју системске атеросклерозе, што све заједно представља предикторе за настанак кардиоваскуларних и метаболичких обољења. Идентификација оболелих са раним ултрасонографским предикторима субклиничке атеросклерозе и повећаним

концентрацијама биомаркера инфламације и метаболичких поремећаја води ка правовременим превентивним и терапијским поступцима. На овај начин би се смањила стопа коморбидитета и смртности код оболелих од псоријазе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(2):126-127.
2. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314-320.
3. Schäfer T. Epidemiology of psoriasis: Review and the German perspective. *Dermatology.* 2006;212(4):327-337.
4. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):535-546.
5. Capon F, Burden AD, Trembath RC, Barker JN. Psoriasis and other complex trait dermatoses: from Loci to functional pathways. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):915-922.
6. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125(1):61-67.
7. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1527-1534.
8. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155(6):1165-1169.
9. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(5-6):319-323.
10. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RDR, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: Atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;161(1):1-7.
11. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850.

12. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113(12):1664-1675.
13. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
14. Bowcock AM, Cookson WOCM. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*. 2004;13 Spec No:R43-R55.
15. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):813-820.
16. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis.ref 55. *Exp Dermatol*. 2007;16(10):779-798.
17. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, Genovese A, Marone G. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo*. 2007;59(SUPPL. 1):28-39.
18. Ilkovitch D. Role of immune-regulatory cells in skin pathology. *J Leukoc Biol*. 2011;89(1):41-49.
19. Peternel S, Kaštelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: Focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23(10):1123-1127.
20. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(1 Suppl 1):S94-S100.
21. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJK. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*. 2007;83(978):251-260.
22. Williams JP, Meyers JA. Immune-mediated inflammatory disorders (I.M.I.D.s): the economic and clinical costs. *Am J Manag Care*. 2002;8(21 Suppl):S664-S681; quiz S682-S685.
23. Vanizor Kural B, Örem A, Çimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta*. 2003;332(1-2):23-30.
24. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;150(5):917-928.
25. 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(3):690-693

26. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):180-183.
27. Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1899-1912.
28. Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. In: *British Journal of Dermatology*. Vol 156. ; 2007:258-262.
29. 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(6):717-718.
30. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992;128(1):39-42.
31. Hagforsen E, Mustafa A, Lefvert AK, Nordlind K, Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: An autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol*. 2002;82(5):341-346.
32. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2003;120(4):627-632.
33. Sehgal VN, Verma P, Sharma S, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: Evolution of treatment options. *Int J Dermatol*. 2011;50(10):1195-1211.
34. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-212.
35. Tan EST, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: A review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):375-388.
36. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(3):450-456.
37. Weisenseel P, Laumbacher B, Besgen P, et al. Streptococcal infection distinguishes different types of psoriasis. *J Med Genet*. 2002;39(10):767-768.
38. Weisman S, Pollack CR, Gottschalk RW. Psoriasis disease severity measures: comparing efficacy of treatments for severe psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2003;14(3):158-165.
39. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):369-375.

40. Jose RM, Roy DK, Vidyadharan R, Erdmann M. Burns area estimation - An error perpetuated. *Burns*. 2004;30(5):481-482.
41. Fredriksson T, Pettersson U. *Severe Psoriasis--Oral Therapy with a New Retinoid*. Vol 157. 1978.
42. Anstey A V, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol*. 2006;45(8):970-975.
43. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(1):27-29.
44. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10.
45. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(3):401-407.
46. Unaeze J, Nijsten T, Murphy A, Ravichandran C, Stern RS. Impact of psoriasis on health-related quality of life decreases over time: an 11-year prospective study. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1480-1489.
47. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3 Pt 1):434-444.
48. Reich K, Griffiths CEM. The relationship between quality of life and skin clearance in moderate-to-severe psoriasis: lessons learnt from clinical trials with infliximab. *Arch Dermatol Res*. 2008;300(10):537-544.
49. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update. *Int J Dermatol*. 2011;50(7):783-792.
50. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, et al. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(1):27-36.
51. Consoli SM, Rolhion S, Martin C, et al. Low levels of emotional awareness predict a better response to dermatological treatment in patients with psoriasis. *Dermatology*. 2006;212(2):128-136.
52. Fernandez-Peñas P, Jones-Caballero M, Espallardo O, García-Díez A. Comparison of Skindex-29, Dermatology Life Quality Index, Psoriasis Disability Index and Medical

- Outcome Study Short Form 36 in patients with mild to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;166(4):884-887.
53. Jankovic S, Rznatovic M, Marinkovic J, et al. Health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 15(1):29-36.
 54. Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R, et al. Psoriasis: improving adherence to topical therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):1009-1016.
 55. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 4:3-8.
 56. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 4:15-20.
 57. Van de Kerkhof PCM, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(4):495-499.
 58. Iordanou E, Berneburg M. Phototherapy and photochemotherapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(7):533-541; quiz 540.
 59. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):936-949.
 60. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1179.
 61. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(6):925-946; quiz 947-948.
 62. Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJD. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):952-963.
 63. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10 Suppl 2:S1-S95.
 64. Smith CH, Anstey A V, Barker JNWN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):987-1019.
 65. Van Lümig PPM, Driessen RJB, Berends MAM, Boezeman JBM, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):283-291.

66. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665-1674.
67. Wakkee M, Nijsten T. Comorbidities in dermatology. *Dermatol Clin*. 2009;27(2):137-147, vi.
68. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-307.
69. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):529-534.
70. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):136-139.
71. 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*. 167(15):1670-1675.
72. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1601-1603
73. Dreier J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1643-1649.
74. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.
75. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78.
76. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673
77. Kavanaugh AF, Ritchlin CT. Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: an evidence based approach and basis for treatment guidelines. *J Rheumatol*. 2006;33(7):1417-1421.
78. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1868-1872.
79. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(3):225-230.

80. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735-1741.
81. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1249-1251.
82. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(12):1386-1394.
83. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med*. 1994;180(3):1141-1146.
84. Ludwig RJ, Schultz JE, Boehncke W-H, et al. Activated, not resting, platelets increase leukocyte rolling in murine skin utilizing a distinct set of adhesion molecules. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):830-836.
85. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D, et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2010;19(8):736-741.
86. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbaşı MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):820-826.
87. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 14(3-4):222-231.
88. Handelsman Y. Metabolic syndrome pathophysiology and clinical presentation. *Toxicol Pathol*. 2009;37(1):18-20.
89. Ma K, Jin X, Liang X, Zhao Q, Zhang X. Inflammatory mediators involved in the progression of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(5):388-394.
90. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):517-522.
91. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010;49(6):642-646.
92. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest*. 1994;94(6):2511-2515.

93. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-1904.
94. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*. 1997;100(9):2153-2157.
95. Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes*. 2004;53(8):2060-2066.
96. Zachariae H, Heickendorff L, Bjerring P. Plasma endothelin in psoriasis: possible relations to therapy and toxicity. *Acta Derm Venereol*. 1996;76(6):442-443.
97. Simeone P, Teson M, Latini A, Carducci M, Venuti A. Endothelin-1 could be one of the targets of psoriasis therapy. *Br J Dermatol*. 2004;151(6):1273-1275.
98. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(5):546-549.
99. Jansson P-A, Pellmé F, Hammarstedt A, et al. A novel cellular marker of insulin resistance and early atherosclerosis in humans is related to impaired fat cell differentiation and low adiponectin. *FASEB J*. 2003;17(11):1434-1440.
100. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology*. 2009;218(2):110-113
101. Ulusoy RE, Karabudak O, Yokusoglu M, Kilicaslan F, Kirilmaz A, Cebeci BS. Noninvasive assessment of impaired endothelial function in psoriasis. *Rheumatol Int*. 2010;30(4):479-483.
102. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-1695.
103. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007;80(2):273-290.
104. Alexandroff AB, Pauriah M, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. Atherosclerosis as a systemic feature of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(5):451-452.
105. 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(2):199-205.

106. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):982-986.
107. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica.* 1986;172(6):298-304.
108. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):271-276.
109. Shapiro J, Cohen AD, David M, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):629-634.
110. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, et al. AJC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1631-1643.
111. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):13-16.
112. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):68-73.
113. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190(1):1-9.
114. Lin H-W, Wang K-H, Lin H-C, Lin H-C. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):495-501.
115. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):419-424.
116. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S64-S73.
117. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111-1119.
118. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-867.
119. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259(5091):87-91.

120. Chen Y-J, Wu C-Y, Shen J-L, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*. 2008;144(12):1571-1575. doi:10.1001/archderm.144.12.1571.
121. 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(6):1364-1367.
122. Pietrzak A, Bartosińska J, Chodorowska G, Szepietowski JC, Paluszkiewicz P, Schwartz RA. Cardiovascular aspects of psoriasis: an updated review. *Int J Dermatol*. 2013;52(2):153-162.
123. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):416-422.
124. 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(5):829-835.
125. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559-1565.
126. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(2):140-144.
127. Jiang J, Torok N. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(1):1-7.
128. Després J-P, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039-1049.
129. Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(1):2-5.
130. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 13(6):322-327.
131. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2009;122(12):1150.e1-e9.
132. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(6):506-509.

133. 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(7):321-328.
134. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2008;159(6):1331-1337.
135. 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):119-125.
136. Reynoso-von Drateln C, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR, Bustos-Saldaña R, González-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(6):882-885.
137. Kim G-W, Park H-J, Kim H-S, et al. Analysis of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Korean patients with psoriasis. *Ann Dermatol.* 2012;24(1):11-15.
138. Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Heart Lung Circ.* 2011;20(10):647-654.
139. Pietrzak A, Chodorowska G, Szepietowski J, Zalewska-Janowska A, Krasowska D, Hercogová J. Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol Ther.* 23(2):160-173.
140. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:20.
141. Vaisar T, Tang C, Babenko I, et al. Inflammatory Remodeling of the HDL Proteome Impairs Cholesterol Efflux Capacity. *J Lipid Res.* May 2015.
142. Cholesterol N, Program E. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-3421.
143. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2009;54(1):61-63.
144. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2001;303(1-2):33-39.
145. Seishima M, Mori S, Noma A. Serum lipid and apolipoprotein levels in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130(6):738-742.

146. Uyanik BS, Ari Z, Onur E, Gündüz K, Tanülkü S, Durkan K. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(1):65-68.
147. 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 Chim Acta.* 2003;328(1-2):71-82.
148. Pietrzak A, Lecewicz-Toruń B. Activity of serum lipase [EC 3.1.1.3] and the diversity of serum lipid profile in psoriasis. *Med Sci Monit.* 2002;8(1):CR9-CR13.
149. Cimşit G, Orem A, Değer O, Alpay K, Kiran E, Orem C. The variation of serum lipoprotein (a) level with disease activity in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138(5):917-919.
150. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(6):561-565.
151. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):614-621.
152. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol.* 2012;39(3):212-218.
153. Toker A, Kadi M, Yildirim AK, Aksoy H, Akçay F. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct.* 2009;27(3):176-180.
154. Farshchian M, Zamanian A, Monsef AR, Mahjub H. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(6):802-805.
155. Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3005-3010.
156. Zhang HH, Halbleib M, Ahmad F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes.* 2002;51(10):2929-2935.
157. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(10):1330-1332
158. Han C, Robinson DW, Hackett M V, Paramore LC, Fraeman KH, Bala M V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2167-2172.

159. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:78454.
160. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):861-867.
161. Avanzini F, Marchioli R, Alli C, Tognoni G. Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet.* 1998;352(9127):571-572; author reply 574-575.
162. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;14(3):173-194.
163. Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(4):202-208.
164. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261-286.
165. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 165(22):2644-2650.
166. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-2716.
167. Melo AS, Macedo CSV, Romano LGM, Ferriani RA, Navarro PA de AS. [Women with polycystic ovary syndrome have a higher frequency of metabolic syndrome regardless of body mass index]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(1):4-10.
168. Shebl FM, Andreotti G, Meyer TE, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in relation to biliary tract cancer and stone risks: a population-based study in Shanghai, China. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1424-1429.
169. Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: is metabolic syndrome the link? *Angiology.* 2012;63(8):569-573.
170. Kaneko R, Sato Y, An Y, et al. Clinico-epidemiologic study of the metabolic syndrome and lifestyle factors associated with the risk of colon adenoma and adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(4):975-983.
171. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553.

172. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 366(9491):1059-1062.
173. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(1):1-6.
174. Seo MH, Rhee E-J, Park SE, et al. Metabolic syndrome criteria as predictors of subclinical atherosclerosis based on the coronary calcium score. *Korean J Intern Med*. 2015;30(1):73-81.
175. 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):356-359.
176. Reaven GM. Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit? *Diabetes Care*. 2004;27(4):1011-1012.
177. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(1):1-23; quiz 23-26.
178. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113(12):1664-1675.
179. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(4):331-337.
180. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol*. 2000;9(1):1-10.
181. 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):152-155.
182. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(6):383-392.
183. Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther*. 23(2):137-143.
184. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):556-562.

185. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 76(6):662-665.
186. Mebazaa A, El Asmi M, Zidi W, et al. Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(6):705-709.
187. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med.* 1973;288(17):912.
188. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654-662.
189. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):486-495.
190. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2:e54.
191. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens.* 2013;31(3):433-442; discussion 442-443.
192. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology.* 2013;149(1):84-91.
193. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.
194. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):586-592.
195. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(2):147-157.
196. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31(8):1000-1006.
197. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* 2011;124(8):775.e1-e6.

198. Ahlehoff O, Gislasen GH, Jørgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2054-2064.
199. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2411-2418.
200. Torres T, Bettencourt N. Psoriasis: the visible killer. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(2):95-99.
201. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1493-1499.
202. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006;142(9):1132-1135.
203. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120(2):211-216.
204. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295(19):2275-2285.
205. Olsen JH, Møller H, Frenzt G. Malignant tumors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(5 Pt 1):716-722.
206. Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*. 2001;117(6):1531-1537.
207. Frenzt G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):237-242.
208. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):212-217.
209. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet*. 2001;358(9287):1042-1045.
210. Nijsten TEC, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;121(2):252-258.
211. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997;336(15):1041-1045.

212. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003;139(11):1425-1429.
213. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2194-2201.
214. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):778-783.
215. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1704-1712.
216. Lee FI, Bellary S V, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(8):962-963.
217. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, Hellers G, Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol*. 1993;22(2):268-272.
218. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(2):100-108.
219. Sharma N, Koranne R V, Singh RK. Psychiatric morbidity in psoriasis and vitiligo: a comparative study. *J Dermatol*. 2001;28(8):419-423.
220. 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):694-699.
221. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. 2006;212(2):123-127.
222. Bouguéon K, Misery L. [Depression and psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135 Suppl :S254-S258.
223. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(2):201-217.
224. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.
225. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1993;32(3):188-190.

226. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 1993;32(8):587-591.
227. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol*. 1997;36(4):259-262.
228. Lowes M a, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1207-1211.
229. Elder JT. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun*. 2009;10(3):201-209.
230. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):416-422.
231. Bowden DW, Rudock M, Ziegler J, et al. Coincident linkage of type 2 diabetes, metabolic syndrome, and measures of cardiovascular disease in a genome scan of the diabetes heart study. *Diabetes*. 2006;55(7):1985-1994.
232. Das SK, Elbein SC. The search for type 2 diabetes susceptibility loci: the chromosome 1q story. *Curr Diab Rep*. 2007;7(2):154-164.
233. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet*. 2008;45(2):114-116.
234. Ng MCY, Miyake K, So WY, et al. The linkage and association of the gene encoding upstream stimulatory factor 1 with type 2 diabetes and metabolic syndrome in the Chinese population. *Diabetologia*. 2005;48(10):2018-2024.
235. Parker A, Meyer J, Lewitzky S, et al. A gene conferring susceptibility to type 2 diabetes in conjunction with obesity is located on chromosome 18p11. *Diabetes*. 2001;50(3):675-680.
236. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med*. 2006;38(5):337-351.
237. Steinhorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2007;39(6):770-775.
238. Jensen PR, Zachariae C, Hansen P, Skov L. Normal endothelial function in patients with mild-to-moderate psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):516-520.
239. Asha K, Sharma SB, Singal A AA. Association of carotid intima-media thickness with leptin and apolipoprotein b/apolipoprotein a-I ratio reveals imminent predictors of subclinical atherosclerosis in psoriasis patients. *Acta Medica (Hradec Kral*. 2014;57(1):21-27.

240. Karoli R, Fatima J, Shukla V, et al. A study of cardio-metabolic risk profile in patients with psoriasis. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(11):798-803.
241. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz a., et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: A potential association. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(6):661-666.
242. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 2:3-11.
243. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79 Suppl 7:S10-S17.
244. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190(1):1-9.
245. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3045-3053.
246. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(2):99-106.
247. Dogan S, Atakan N. Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis? *Br J Dermatol*. 2010;163(4):895-896.
248. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining How “High-Grade” Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957-2963.
249. Armstrong AW, Callis Duffin K, Garg A, et al. Exploring priority research areas in psoriasis and psoriatic arthritis from dermatologists’ perspective: a report from the GRAPPA 2011 annual meeting. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2204-2210.
250. Stern RS, Nijsten T. Going beyond Associative Studies of Psoriasis and Cardiovascular Disease. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):499-501.
251. Su VY-F, Chen T-J, Yeh C-M, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Ann Med*. 2014;46(2):84-89.
252. 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;298:321-328.

253. Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(3):295-304.
254. W S, BE S, A M. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007;157:649-655.
255. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(4):355-365.
256. 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(4):649-655.
257. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 1):556-562.
258. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):419-424
259. Akbartabartoori M, Lean MEJ, Hankey CR. Smoking combined with overweight or obesity markedly elevates cardiovascular risk factors. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2006;13(6):938-946.
260. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1580-1584.
261. Balkau B, Charles M a. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-443.
262. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Arch Intern Med.* 2002;(6):284.
263. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med.* 2005;56(3):45-62.
264. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):351-375.

265. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2906-2912.
266. Choudhury RP, Leyva F. C-Reactive protein, serum amyloid A protein, and coronary events. *Circulation.* 1999;100(15):e65-e66.
267. Sergeant A, Makrygeorgou A. C-reactive protein in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):417-419.
268. Strober B, Teller C, Yamauchi P, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):322-330.
269. Ohtsuka T. The relation between high-sensitivity C-reactive protein and maximum body mass index in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158:1141-1143.
270. Dogan S, Atakan N. Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis? (correspondence). *Br J Dermatol.* 2010;160:895-896.
271. All. MF et. Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis in psoriasis. *Dermatology.* 1994;189(1):32-37.
272. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E-I, Nagai R, Yamakado M. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):1038-1044.
273. Daniel I. Feig, M.D., Ph.D.1, Duk-Hee Kang, M.D.2, and Richard J. Johnson MD. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-1821.
274. Gonzalez-Gay M a., Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Asymptomatic Hyperuricemia and Serum Uric Acid Concentration Correlate with Subclinical Atherosclerosis in Psoriatic Arthritis Patients Without Clinically Evident Cardiovascular Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(3):157-162.
275. Scott JR, Stodell MA. Serum uric acid levels in psoriasis. *AdvExp Med Biol.* 1984;165:283-285.
276. Kwon HH, Kwon IH, Choi JW, Youn JI. Cross-sectional study on the correlation of serum uric acid with disease severity in Korean patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36(5):473-478.
277. Hamminga E a, van der Lely a J, Neumann H a M, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses.* 2006;67(4):768-773.
278. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes.* 2010;1(2):36-47.

279. Grzybowski G, Fafara I, Zaba R, Wierusz-Wysocka B. [Evaluation of glucose, insulin, C-peptide uric acid serum levels in patients with psoriasis]. *Pol Merkur Lek.* 2001;11(66):495-498.
280. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607.
281. Z. Javidi, Meibodi NT, Nahidi Y. Serum lipids abnormalities and psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2007;52 no 2:89-92.
282. Bajaj DR, Mahesar SM, Devrajani BR, Iqbal MP. Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(8):512-515.
283. Reynoso-von Drateln C, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR, Bustos-Saldaña R, González-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(6):882-885.
284. Coimbra S, Oliveira H, Reis F. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J Dermatol Sci.* 2009;vol. 55, n:pp. 202-204.
285. Tam LS, Tomlinson B, Chu TTW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls - The role of inflammation. *Rheumatology.* 2008;47(5):718-723.
286. Karpouzis A, Caridha R, Tripsianis G, Michailidis C, Martinis G, Veletza SV. Apolipoprotein e gene polymorphism in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(6):405-410.
287. Frank PG, Marcel YL. Apolipoprotein A-I: structure-function relationships. *J Lipid Res.* 2000;41(6):853-872.
288. Pietrzak A, Chodorowska G SJ, Zalewska-Janowska A KD, J. H. Psoriasis and serum lipid abnormalities. *Dermatol Ther.* 23:160-173.
289. Yang Y-W, Keller JJ, Lin H-C. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1037-1043.
290. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ.* 2013;347(October):f5961.
291. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:509-514.

292. Viazzi F, Leoncini G, Derchi LE, Pontremoli R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens.* 2014;32(1):149-153.
293. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-1115.
294. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: A Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(2):147-157.
295. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III33-I38.
296. Balci DD, Balci a, Karazincir S, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(1):1-6.
297. Bicer A, Acikel S, Kilic H, et al. Impaired aortic elasticity in patients with psoriasis. *Acta Cardiol.* 2009;64(5):597-602.
298. Schiffrin EL. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertens.* 2002;15(10 Pt 2):115S - 122S.
299. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock a, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):271-276.
300. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Filloo J a, et al. Lack of echocardiographic and Doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35(5):333-339.
301. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation.* 2007;116:2346-2355.
302. Robati RM, Partovi-Kia M, Haghhighatkah HR, Younespour S, Abdollahimajd F. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: Is psoriasis associated with atherosclerosis? *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:642-648.

Прилог 1.



СЕРТИФИКОВАН ИМБ
ISO 9001, ISO 14001,
ОНВАБ 18001, ISO 22000

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

www.vma.mod.gov.rs

e-mail: vma@mod.gov.rs

КЛИНИКА ЗА КОЖНЕ И ПОЛНЕ БОЛЕСТИ

ПАСИ СКОР

Презиме и име _____

Датум _____ Лекар _____

	Еритем	Инфилтрација	Десквамација	Површина
Без	0	0	0	1 < 10%
Благ	1	1	1	2 10-30%
Умерен	2	2	2	3 30-50%
Изразит	3	3	3	4 50-70%
Јак	4	4	4	5 70-90%
Јакост	4	4	4	6 >90%

ГЛАВА (+ +) X 0,1 X	=
ТРУП (+ +) X 0,3 X	=
РУКА (+ +) X 0,2 X	=
НОГА (+ +) X 0,4 X	=

Σ

ПАСИ СКОР	
-----------	--

Прилог 2.

ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ЗА ИСПИТАНИКА

ИНФОРМАЦИЈА ЗА ИСПИТАНИКА

ИСТРАЖИВАЧ

Обавештавам испитаника да је ово проспективна студија под називом „Биомаркери инфламације и метаболичких поремећаја и ултрасонографски налаз субклиничке атеросклерозе у болесника са псоријазом“. У студију ће бити укључени испитаници који дају добровољни писани пристанак.

УВОД

Псоријаза представља системску болест која је, поред захватања коже, праћена бројним коморбидитетима који негативно утичу на укупно преживљавање болесника.

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Утврдити постојање кардиоваскуларних и метаболичких ризика, као и детекција субклиничке атеросклерозе.

ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА

Потребно је прикупити основне и епидемиолошке податке, антропометријска мерења, узети узорак крви и урина за лабораторијске претраге у учинити ултразвучне прегледе срца, трбуха и артеријских крвних судова врата.

ТАЈНОСТ ПОДАТАКА

Сви подаци и налази од испитаника укључени у студију биће чувани у тајности. Подаци и налази биће чувани и у компјутерској бази.

Учешће испитаника у овом истраживању је добровољно и повлачење з истраживања је могуће у сваком тренутку. Испитаници укључени у ово истраживање немају никакве финансијке обавезе, као ни трошкове везано за истраживање.

РИЗИК

Испитаници немају никакав ризик по здравље везан за ово истраживање. Уобичајене непријатности повезане са узимањем крви из вене су благи убод у моменту када стерилна игла продире кроз кожу и евентуално стварање мањег крвног подлива на месту убода. Ултразвучне претраге су неинвазивне природе и не представљају неугодност за испитаника.

САДРЖАЈ ПРИСТАНКА ИСПИТАНИКА

1. У оквиру понуђеног Информисаног пристанка за испитаника у потпуности ми је објашњена врста и циљ, извођење истраживања, као и његови ризици и користи.
2. Потврђујем да ми у погледу исхода процедура нису дате никакве гаранције.
3. Прочитао/ла сам Информисани пристанак за испитаника који је јасан и пружа ми довољно информација о предложеном испитивању. Била ми је дата могућност да поставим питања у вези истраживања и да добијем одговоре.
4. Добровољно пристајем на све процедуре наведене у плану истраживања наведеног у оквиру Информације за испитаника. не одричем се својих законских права потписом овог информисаног пристанка.

1. ИСПИТАНИК

.....

име и презиме

потпис

датум

2. ИСТРАЖИВАЧ

.....

име и презиме	потпис	датум
---------------	--------	-------

3. СВЕДОК*

.....

име и презиме	потпис	датум
---------------	--------	-------

*Сведок није обавезан осим у случају када испитаник није у стању да чита (слепило, неписменост, ментална ретардација) и неопходно је да сведок надгледа цео поступак.