



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Milanka S Ljubenović

**ISPITIVANJE UČESTALOSTI NEKIH FAKTORA RIZIKAZA
POJAVU KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA KOD
OBOLELIH OD PLAK PSORIJAZE**

Doktorska disertacija

NIŠ, 2016



**UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE**



Milanka S Ljubenović

**EXAMINATION OF THE FREQUENCY OF SOME RISK
FACTORS
FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS
WITH PLAQUE PSORIASIS**

Doctoral dissertation

NIŠ 2016

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:

Prof dr Ivana Binić,
Lekar specijalista dermatovenerologije
Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet

Naslov:

**ISPITIVANJE UČESTALOSTI NEKIH FAKTORA RIZIKA
ZA POJAVU KARDIOVASKULARNIH OBOLJENJA KOD
OBOLELIH OD PLAK PSORIJAZE**

Rezime:

UVOD. Psorijaza je hronična, sistemska inflamatorna bolest, koja primarno zahvata kožu, i traje ceo život. Zahvata 1 – 3 % svetske populacije, a najčešća klinička forma je Psoriasis vulgaris (plaque – tip psorijaza, PV). Teški klinički oblici PV, udruženi su sa mnogim bolestima sa kojima deli slične patogenetske faktore.

CILJ. Utvrđivanje prisustva i učestalosti pojedinih faktora rizika (starost, nivo glikemije, arterijski pritisak, pušenje, Indeks telesne mase – BMI) za kardiovaskularne bolesti (KVB) kod pacijenata obolelih od PV. **METODE.** Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 150 pacijenata sa Psoriasis vulgaris, i 150 pacijenata sa dijagnozom drugog dermatološkog oboljenja, koji su činili kontrolnu grupu.

Prikupljeni su podaci u odnosu na postojanje pojedinih faktora rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti, a posebno su evidentirane štetne navike: pušenje i konzumiranje alkoholnih pića, kao i C – reaktivni protein i Indeks odnosa arterijskog pritiska na nadlaktici i skočnom zglobu (ABI), i izračunat je desetogodišnji faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti prema algoritmu razvijenom iz Framingam studije srčanih oboljenja .

REZULTATI. Nije nađeno češće prisustvo uobičajenih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa kliničkom slikom teške plak psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu

ispitanika.

Postoji statistički značajna pozitivna korelacija dužine trajanja PV sa Framingamovim rizik skorom za kardiovaskularne bolesti, što se objašnjava dugotrajnim prisustvom inflamatornog procesa u psorijaznim lezijama. ,

ZAKLJUČAK.Zbog svega nabrojanog smatramo opravdanim da se formira protokol, koji bi se primenjivao prilikom dijagnostikovanja Psoriasis vulgaris, radi potpunijeg uvida u težinu psorijaze i prisustvo komorbiditeta, kao i određivanje adekvatne terapije.

Naučna oblast:

Medicinske nauke

**Naučna
disciplina:**

Dermatovenerologija

Ključne reči:

psorijaza, PASI skor, Framingamov skor, komorbiditeti, kardiovaskularni rizik, antipsorijazna terapija

UDK:

616.1:616.517-056(043.3)

**CERIF
klasifikacija:**

B 630 Dermatologija, Venerologija

**Tip licence
Kreativne
zajednice:**

CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

**Doctoral
Supervisor:**

**Prof dr Ivana Binić, M.D., Ph.D.,
University of Niš, Faculty of Medicine**

Title:

**EXAMINATION OF THE FREQUENCY OF SOME RISK
FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS
WITH PLAQUE PSORIASIS**

Abstract:

INTRODUCTION.Psoriasis is a chronic, systemic inflammatory disease, which primarily affects the skin, and lasts for life. Psoriasis covers about 1 - 3% of the world population, and the most common clinical form of this disease is Psoriasis Vulgaris (plaque - type psoriasis, PV). Severe clinical forms of PV are associated with many other diseases which it shares similar pathogenetic factors.

AIM. To determine the presence and prevalence of certain risk factors (age, level of blood glucose, blood pressure, smoking, body mass index - BMI) of cardiovascular disease in our patients with PV, compared to the control group.

METHODS.The study involved 150 patients with Psoriasis vulgaris, and 150 patients with a diagnosis of other dermatological disorders, as control group.

The data related to the existence of certain risk factors for developing cardiovascular disease was collected, as well as harmful habits: smoking and drinking alcoholic beverages. The value of C - reactive protein (CRP), and the index of the ratio of blood pressure on the upper arm and ankle (Ankle - Brachial Pressure Index - ABI) were also registered, and a ten-year risk factor for cardiovascular disease was calculated, according to an algorithm developed from Framingham study of heart disease.

RESULTS. We did not find more frequent presence of common risk factors for cardiovascular diseases (hypertension, smoking, diabetes mellitus, obesity) in patients with clinical signs of severe plaque

psoriasis, compared to the control group.

There was a statistically significant positive correlation between duration of PV and Framingham risk score for cardiovascular disease respectively, which could be explained with the long-term presence of inflammation in psoriatic lesions.

CONCLUSION. Because of everything said, we deem that it would be right to form a protocol that would be applied in diagnosing Psoriasis Vulgaris, in order to get more accurate insight into the clinical picture, the possible presence of comorbidity and determining appropriate therapy .

**Scientific
Field:**

Medical sciences

**Scientific
Discipline:**

Dermatovenereology

Key Words:

psoriasis, PASI score, Framingham score, comorbidities, cardiovascular risk, anti-psoriatic therapy

UDC:

616.1:616.517-056(043.3)

**CERIF
Classification:**

B630 Dermatology, Venereology

**Creative
Commons
License Type:**

CC BY-NC-ND

SKRAČENICE:

PV	- Psoriasis vulgaris
KVB	- kardiovaskularne bolesi
FHS	- Framingham Hearth Study
CRP	- c reaktivni protein
ABI	- Ankle – Brachial Pressure Index
NPF	- National Psoriasis Foundation
HLA	- Humane Leucocyte Antigen
AP	- Arthritis psoriatica
GWAS	- Genome Wide Association Studies
IL	- Interleukin
NK	- Natural killer
NCEP	- National Cholesterol Education Program
IDF	- International Diabetes Foundation
PASI	- Psoriasis Area and Severity Index
BSA	- Body Surface Area
UV	- ultravioletno zračenje
PUVA	- Psoralen+UVA
BMI	- Body Mass Index (indeks telesne mase)
CDC	- Center for Disease Contrôle (Centar za kontrolu bolesi)
IBP	- Internacionalni biološki program
TM	- telesna masa
TV	- telesna visina
ESH-ESC Cardiology: ESH-ESC	- European Society of Hypertension, European Society of
NHLBI	- National Heart, Lung and Blood Institute
GRAPPA	- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

- IMPACT** - Identification and Management of Psoriasis Associated Comorbidity
- AHA** - American Heart Association
- FRS** - Framinghamov rizik skor
- DLQI** - Dermatology Life Quality Index – Dermatološki indeks kvalitete

SADRŽAJ:

1. UVOD 1

1.1 .	Istorijat.....	1
1.2.	Epidemiologija psorijaze.....	4
1.3.	Etiopatogeneza psorijaze.....	6
1.4.	Klinička slika psorijaze.....	14
1.5.	Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza psorijaze.....	22
1.6.	Komorbiditeti kod obolelih od psorijaze.....	27
1.7.	Terapija psorijaze.....	35
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA.....	43
2.1.	Uvod	43
2.2.	Cilj istraživanja	44
2.2.1.	Posebni ciljevi	44
2.3.	Naučno radna hipoteza	45
3.	ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	46
3.1.	Ispitanici.....	46
3.2.	Metode istraživanja.....	47
3.2.1.	Istorija bolesti.....	47
3.2.2.	PASI skor.....	48
3.2.3.	Štetne navike.....	50
3.2.4.	Antropometrijska merenja.....	51
3.2.5.	Indeks telesne mase.....	52
3.2.6.	Arterijski pritisak.....	53
3.2.6.	Biohemijski parametri.....	54
3.2.8.	Izračunavanje faktora rizika za nastanak KVD.....	55
3.2.9.	C – reaktivni protein.....	58.
3.2.10.	Indeks odnosa arterijskog pritiska na nadlaktici i skočnom zglobu (ABI).....	58
4.	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA.....	60
4.1.	Demografske i kliničke karakteristike u odnosu na ispitivane grupe.....	61
4.1.1.	Demografske karakteristike ispitivanih grupa.....	61
4.1.2.	Kliničke karakteristike ispitivane grupe.....	63
4.2.	Prisutnost štetnih navika u ispitaničkoj i kontrolnoj grupi.....	65
4.3.	Parametri vezani za Framingamov skor u ispitivanim grupama.....	65

4.4.	ABI i CRP u ispitivanim grupama.....	66
4.5.	Povezanost ispitivanih parametara kod pacijenata sa psorijazom.....	68
	4.5.1. Vrednosti PASI skora i dužine bolesti u odnosu na Framingamov rizik skor.....	68
	4.5.2. Vrednosti ispitivanih parametara kod obolelih od psorijaze u odnosu na pol.....	70
	4.5.3. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na težinu kliničke slike izražene kroz PASI skor.....	74
	4.5.4. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na dužinu trajanja bolesti ..	76
	4.5.5. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na primenjenu sistemsku terapiju za lečenje psorijaze.....	81
	4.5.6. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na vrednosti ABI.....	85
5.	DISKUSIJA.....	92
6.	ZAKLJUČAK.....	111

1. UVOD

1.1. ISTORIJAT

Psorijaza je bolest poznata čovečanstvu verovatno od njegovih početaka, i tragove o njenom postojanju arheolozi i istoričari medicine pronalaze u mnogobrojnim starim civilizacijama i kulturama. Ipak veoma dugo, praktično do devetnaestog veka nije postojala jasna definicija psorijaze kao posebne bolesti i često je mešana sa leprom, lihenom i sličnim dermatozama.

Najraniji opisi promena na koži koji mogu da odgovaraju psorijazi nalaze se u staroegipatskim papirusima, hebrejskim i grčkim spisima. U Starom zavetu nalazi se opis bolesti *tsaraat*, ili *zaraath* za koju se veruje da može da se odnosi na psorijazu ili lepru(1), a u ajurvedskim spisima opisana je bolest *Khusta*, za koju se veruje takođe da se odnosi na psorijazu ili lepru (2)

Hipokrat, jedan od očeva medicine, opisivao je brojne kožne bolesti, i koristio je reč *lopoi* za suve, perutave, upadljive promene na koži koje su se verovatno odnosile na psorijazu, lepru, a možda i druge eritemskvamozne, inflamatorne bolesti kože.

Mnogi istoričari medicine veruju da je rimski lekar Celzus bio prvi koji je dao klinički opis papuloskvamoznih promena na koži koji može da se odnosi na psorijazu, dok je Galen bio prvi koji je upotrebio termin *psoriasis*, mada opis promena pod ovim imenom više upućuje na to da se radilo o seboroičnom dermatitisu (2).

U veoma dugom istorijskom periodu smatralo se da je lepra neka vrsta božije kazne, a kako nije pravljena razlika između psorijaze i lepre, oboleli od ovih bolesti su trpeli izopštavanje iz zajednice, uz veoma veoma surovo postupanje i mukotrpan život.

Tokom srednjeg veka malo je bilo napretka u opisima i lečenju kožnih bolesti, a lečenje je bilo mešavina molitava, sujevernih procedura, vradžbina, biljnih i narodnih lekova.

Renesansa, kao veliki evropski naučni i umetnički zamah, donela je napredak i u medicini, pa i u shvatanju kožnih bolesti. Hijeronimus Merkurialis, profesor medicine na Univerzitetu u Padovi i Bolonji u šesnaestom veku, napisao je 1572. knjigu „*De morbis cutaneis et omnibus corporis humani excrementis*“ u kojoj je opisao psorijazu pod imenom „*lepra grecorum*“.

U osamnaestom veku (1714), Danijel Turner, hirurg i profesor medicine sa Jejla napisao je knjigu «*De morbis cutaneis, a treatment of diseases incident to the skin*», u kojoj je dao precizan opis psorijaze, koju je nazvao „grčka lepra“, dok je pravu lepru nazvao „arapska lepra“ (1,2).

Sa napretkom nauke i odbacivanjem zastarelih dogmi tokom osamnaestog veka sve više lekara i naučnika je davalo svoj doprinos razvoju i boljem poznavanju kožnih bolesti, te su se u ovo vreme pojavili sve precizniji opisi psorijaze, praćeni rudimentarnim shvatanjima o nastanku bolesti i njenom toku.

Engleski lekar Robert Vilan je 1798. Objavio knjigu «*On cutaneous disease*» u kojoj je razvio jednostavniju klasifikaciju kožnih bolesti, lakšu za korišćenje, sa podelom koja se bazirala na vrsti lezija na koži. U odeljku o bolestima kod kojih dominiraju skvame nabrojao je psorijazu, lepru, pitirijazu i ihtiozu, i delimično je razdvojio psorijazu od lepre. Takođe je zapazio da psorijaza započinje na laktovima i kolenima, a opisao je i različite forme psorijaze (guttata, diffusa, gyrata, palmaria, unguium, inveterata).

Početak devetnaestog veka, veliki bečki dermatolog Ferdinand fon Hebra definitivno je odvojio psorijazu od lepre, i počeo je da primenjuje preparate arsena u njenom lečenju, a njegov rad je nastavio i njegov učenik Moric Kapoši.

U devetnaestom veku razvoj medicine (pa i dermatologije) je bio intenzivan, a klasičnim opisima bolesti pridodata je histopatološka slika i klasifikacija. Opisima psorijaze pridodati su opisi udruženosti psorijaze i artritisa (Aliber, 1922), Kebnerovog fenomena (Kebner, 1872) i Auspicovog fenomena ili znaka krvave rose (2).

Za ovima su usledili i opisi specifičnih mikromorfoloških manifestacija (prisustvo parakeratoze, akantoze i dr).

Zakoračivši u dvadeseti vek dobili smo sve minucioznije detalje vezane za morfologiju, citologiju i genetiku psorijaze. Kogoj je 1927. opisao spongiformnu pustulu kod pustulozne psorijaze, uočen je veliki broj mitozna i skraćen ćelijski ciklus uz skraćeni ćelijski „turnover“ u psorijatičnim lezijama, proučavanja genetskih alteracija otkrila su učešće većeg broja gena u nastanku psorijaze, uspostavljena je uloga spoljašnjih faktora u razvitku bolesti. Najaktuelnija izučavanja psorijaze fokusirana su na veliku i veoma kompleksnu ulogu poremećaja brojnih imunoloških mehanizama kod obolelih od ove bolesti.

Otkrivanju vrata ove oblasti dobili smo mogućnost sasvim novog uvida u psorijazu – složenu, hroničnu, inflamatornu, genetski posredovanu, uslovljenu brojnim imunološkim poremećajima – sa nadom da će nam nova otkrića pomoći u njenom lečenju i olakšavanju tegoba psorijatičnih bolesnika.

1.2. EPIDEMIOLOGIJA PSORIJE

Psoriasis vulgaris (PV) je veoma česta, hronična bolest prisutna širom sveta, mada se statistički i epidemiološki podaci unekoliko razlikuju, u zavisnosti od regiona do regiona, kao i od vrste epidemioloških studija i načina uzorkovanja.

Postoje varijacije u definiciji prevalencije psorijaze (u trenutku izvođenja studije, nasuprot pojave psorijaze u bilo kom trenutku u životu), načina dijagnostikovanja psorijaze (samodijagnoza nasuprot dijagnozi lekara), studija populacije ili studija starosnih grupa, načina prikupljanja podataka (poštanski upitnici, direktni upitnici) itd (3,4).

Zbog toga neki autori dovode u pitanje pouzdanost pojedinih studija (5).

Najviša incidenca psorijaze zabeležena je u Danskoj (2,9%) i na Farskim ostrvima (2,8%), a i generalno se smatra da je najviša incidenca psorijaze u severnoj Evropi (2,0%). Incidenca u Sjedinjenim Američkim Državama je 1,4%. U Africi je incidenca viša u istočnoj nego u zapadnoj Africi i neki autori time objašnjavaju nižu incidencu kod Afroamerikanaca. Kod Arapa je incidenca psorijaze slična onoj kod Evropljana, dok je u Kini i na dalekom istoku incidenca znatno niža (u Kini oko 0,37%), za razliku od Japana, gde je znatno češća. U Indiji je incidenca psorijaze slična onoj kod Evropljana, a psorijaza skoro da ne postoji kod starosedelaca u Americi, kao i kod Aboridžina sa ostrva Samoa (5).

U apsolutnim brojevima, smatra se da u svetu boluje od psorijaze oko 125 miliona a Nacionalna fondacija za psorijazu (National Psoriasis Foundation – NPF) procenjuje broj obolelih u SAD na 7,5 miliona, uz registrovanje 150 000 – 260 000 novih slučajeva godišnje (6).

Smatra se da psorijaza podjednako zahvata oba pola, a takođe da se može javiti u svako životno doba, sa tendencijom da se kod žena javlja nešto ranije nego kod muškaraca i posle prvog naleta praktično perzistira tokom ostatka života, uz periode remisije i aktivacije promena (6,7).

Više velikih studija je utvrdilo da je početak psorijaze bimodalan, odnosno da se postoje dva perioda tokom kojih se psorijaza najčešće pojavljuje tokom života : prvi u starosnoj grupi od 16 – 22 godine (psorijaza tip I), a u drugoj grupi u 57 – 60 godina (psorijaza tip II) (8).

Po Henseleru i Kristofersu kod pacijenata sa psorijazom I tipa u više od od 85% slučajeva prisutan je HLA (Humane Leucocyte Antigen) – Cw6 genotip . Ovaj oblik psorijaze javlja se kod više članova iste porodice i češće ima težu kliničku sliku nego kod pacijenata sa kasnijim početkom bolesti. Kod obolelih od psorijaze tip II, ovaj antigeni marker je prisutan samo u oko 14% obolelih(8).

Tok i progresija psorijaze i dalje ostaju nepredvidljivi i kod velikog broja obolelih postoje veoma dugi periodi remisije koji traju i više godina (6,8,9).

1.3. ETIOPATOGENEZA PSORIJAZE

Psorijaza je hronična, sistemska inflamatorna bolest, koja primarno zahvata kožu, opterećujući pacijente inflamiranim, pruritičnim, ponekad bolnim lezijama, koje traju godinama.

U oko 40 % slučajeva oboleli od psorijaze imaju jednog ili više srodnika sa simptomima psorijaze, i kod njih se najčešće znaci bolesti javljaju u drugoj i trećoj dekadi života, a u ovoj grupi je i veća učestalost HLA – Cw alela (10, 11). Ova forma bolesti se naziva Psorijaza tip 1. Kod Psorijaza tip 2 bolesti uglavnom ne postoji porodična predispozicija niti povezanost sa HLA – Cw6 tipom , a uglavnom se pojavljuje kasnije u životu, najčešće u petoj i šestoj dekadi.

U oko 35% pacijenata bolest je umerena ili teška (zahvatajući 10% ili više od ukupne površine tela (11,12) i zahteva sistemsku terapiju, a u oko 30% pacijenata postoji pridružena inflamatorna artropatija (Arthritis psoriatica - AP)(National Psoriasis Foundation). I do 84% obolelih ima umeren ili izražen pruritus, a četvrtina pacijenata je navela svrab kao najteži od svih simptoma vezanih za psorijazu(13).

Psorijaza je složena, multifaktorijalna bolest na koju utiču mnogi faktori (genetski, imunski, faktori spoljašnje sredine).

Etiopatogeneza psorijaze nije dovoljno razjašnjena i pored velikog broja studija koje se bave ovim pitanjem, ali su mnoge činjenice u vezi sa pojavom i progresijom bolesti sada jasnije.

Nastanak i održavanje promena na koži posledica su konsektivnog niza promena na ćelijskom nivou, pre svega kod keratinocita, kod kojih je prisutna hiperproliferacija i ubrzano sazrevanje (period sazrevanja keratinocita od bazalnog do kornealnog sloja je skraćen na 4 – 7 dana, za razliku od normalnog « turnover » -a koji traje oko 28 dana), uz gubitak kohezije i pojačanu deskvamaciju i prateću inflamaciju u psorijatičnim lezijama, što sve omogućava karakterističnu kliničku sliku plak psorijaze.

Zbog karakteristične kliničke slike i nemogućnosti preciznijih istraživanja, psorijaza je dugo smatrana primarnim poremećajem keratinizacije, i dugo je fokus istraživača bio usmeren na poremećaje funkcije i sazrevanja keratinocita. Ovaj ograničavajući pristup promenio se sa otkrićima koja su ukazala na ulogu imunološkog sistema, pre svega ulogu T limfocita, sa preciznijim istraživanjem genoma, koje je povezalo psorijaznu bolest sa određenim genotipom, kao i sa boljim razumevanjem uticaja faktora spoljašnje sredine koji deluju kao okidači za kliničko ispoljavanje bolesti.

Odavno je poznato da je psorijaza bolest koja se u pojedinim porodicama javlja kod više članova. Ako samo jedan roditelj ima psorijazu verovatnoća nasleđivanja je oko 16%, ali iznosi oko 50% ukoliko oba roditelja imaju psorijazu. Analize kod blizanaca su pokazale da kod monozigotnih blizanaca verovatnoća javljanja bolesti iznosi 72% u odnosu na dizigotne parove, kod kojih je verovatnoća oko 22%. Zahvaljujući genetskom « utiskivanju », muškarci verovatnije prenose psorijazu na potomstvo nego žene (14).

Zahvaljujući brojnim istraživanjima gena koji bi bili potencijalno odgovorni za razvoj kliničke slike psorijaze danas se zna da je psorijaza poligenška bolest i da je udružena sa većim brojem HLA(human leucocyte antigen) haplotipova. Zahvaljujući istraživanjima pojedinih gena i studija asocijacija u čitavom genomu (Genome Wide Association Studies – GWAS), danas je identifikovano 36 nezavisnih regija u genomu kod osoba evropskog porekla i još 5 regija vezanih isključivo za kinesku populaciju, koje kodiraju gene koji imaju ulogu u nastanku psorijaze (14,15)

Od svih genskih lokusa najbolje je proučen PSORS 1, koji se nalazi u HLA – C klasi na 6p hromozomu i odgovoran je za oko 35 – 50% nasleđivanja u psorijazi. PSORS 1 je odgovoran za antigenu prezentaciju i to ukazuje pored ostalog i na ulogu stečenog imunskog odgovora u nastanku psorijaze. Unutar ove regije nalaze se tri gena udružena sa psorijazom : HLA-Cw6,

CCHCR1, koji kodira alfa helikoidni štapićasti protein koji je jako eksprimovan u psorijatičnom epidermu i reguliše keratinocitnu proliferaciju i CDSN, koji kodira korneodezmozin, epidermalni glikoprotein, odgovoran za keratinocitnu adheziju (14, 16).

Pored ovog gena razmatra se i veći broj drugih lokusa koji mogu da imaju ulogu u patogenezi psorijaze: 17q25 (PSORS2), 4q34 (PSORS3), 1q21 (PSORS4), 3q21 (PSORS5), 19p13 (PSORS6), 1p32 (PSORS7), 16q (PSORS8) i 4q31 (PSORS9) (14, 17).

Zbog ovakvih nalaza, veliki broj autora svrstava psorijazu u genetski kompleksne bolesti, kao što su i Kronova bolest ili juvenilni oblik Diabetes mellitus, smatrajući da je psorijaza rezultat različitih kombinacija uticaja zahvaćenih gena. Mana ove hipoteze je to što se ovi brojni geni nalaze na različitim lokusima u čitavom genomu, a ove lokusi variraju od porodice do porodice i izmađu populacionih grupa, pa je rezultate veoma teško ponoviti.

Druga pretpostavka razmatra mogućnost da se ovi isti geni mogu nalaziti na različitim lokusima, a da se bolest manifestuje kada se aktivira jedna ili više kopija ovih gena.

Najzad, u razmatranju je i hipoteza o aktivnosti humanih endogenih retrovirusa, koji su se tokom evolucije ugradili u humani genom i koji mogu da se aktiviraju spontano, tokom mejoze ili pod dejstvom spoljašnjih faktora, kao što je ultravioletno zračenje (14).

Pored gena koji kodiraju pojedine elemente u strukturi kože (kao što su LCE3B i LCE3C1 geni koji kodiraju strukturne proteine keratinocita, što odgovara pretpostavkama o patogenetskom poremećaju za koji su odgovorni keratinociti) u nastanku psorijaze učestvuju i genske familije koje kontrolišu pojedine inflamatorne odgovore i njihove komponente, kao što su signalni put IL - 23, modifikacija Th2 imunog odgovora, signalni put nuklearnog faktora kapaB (NF-kb), a mogu da budu zahvaćeni i geni koji kodiraju epidermalne odbrambene mehanizme (17).

U razmatranju genetskih faktora u nastanku psorijaze analizira se i uloga tzv CATERPILLAR genske familije, čiji geni su odgovorni za normalno funkcionisanje urođenog imuniteta, početne reakcije na mikrobijalne patogene iz spoljašnje sredine, kao i za normalno funkcionisanje epidermalne barijere.

Ova četiri osnovna imunska mehanizma (prezentacija antigena, NF-kb, signalni put IL-23/IL-17 i sekrecija interferona), čiji su geni prekomerno izraženi kod obolelih od psorijaze idu u prilog imunopatogenezi psorijazne bolesti (14).

Velika potvrda imunopatogeneze psorijaze ostvarena je sedamdesetih godina 20.veka, kada su u terapiju psorijaze uvedeni imunomodulatorni lekovi, koji su dali veoma dobre kliničke rezultate, što je poslužilo kao potvrda značaja imunoloških poremećaja u patogenezi psorijaze. Ovi nalazi su potvrđeni eksperimentalno, kada je na mišjim modelima blokiranje T limfocitne proliferacije kao rezultat dalo redukciju razvoja psorijaznih lezija(18).

Savermeni koncept patogeneze predstavlja psorijazu kao rezultat poremećenog dijaloga između epitelnih i imunoloških činilaca, što održava aberantni imuni i epidermalni odgovor(19,20).

Keratinociti su ranije smatrani inertnim, zrelim ćelijama sa prvenstveno mehaničkom zaštitnom ulogom. Danas se zna da su keratinociti opremljeni receptorima urođenog imuniteta i da aktivno učestvuju u imunim odgovorima, produkujući citokine i hemokine, pa ih danas mnogi autori svrstavaju u nehematopoetske imunske ćelije(21,22).

Smatra se da u odgovor na za sada nepoznati autantigen ili imunogen (verovatno povezan sa keratinocitima), u epidermu i dermu dolazi do aktivacije brojnih kaskadnih procesa, koji obuhvataju urođeni i stečeni imunitet, uključujući veliki broj ćelijskih elemenata i različitih familija citokina. Pojavi epidermalne hiperplazije prethodi aktivacija memorijskih T limfocita koji permanentno prebivaju u koži i infiltracija epiderma CD8+ limfocitima i neutrofilima,

dok se u dermu uglavnom nalaze CD4+ limfociti i antigen-prezentujuće dendritične ćelije. Aktivisane plazmocitoidne dendritične ćelije proizvode velike količine interferona-gama, kao deo urođenog imuniteta koji promovira hiperproliferaciju keratinocita inhibišući njihovu apoptozu, i ekspresiju ICAM-1 u endotelnim ćelijama krvnih sudova, što olakšava kretanje limfocita (14,15,16,17,23).

Aktivisane antigen prezentujuće ćelije, pre svega Langerhansove ćelije, makrofagi i dendritične ćelije, ali i keratinociti luče IL-12 i IL-23.

Interleukin 12 je deo Th1 inflamatornog odgovora, koji je najpre bio smatran centralnim patogenetskim „ključem“ u nastanku psorijaze (24). Znatno kasnije je otkriven IL-23, za koji se danas smatra da je ključni citokin koji je odgovoran za dalju diferencijaciju nediferentovanih T limfocita i zaslužan za premošćavanje i povezivanje reakcija urođenog i stečenog imuniteta (25,26).

Receptori za IL-23 se nalaze na memorijskim T limfocitima NK (natural killer) limfocitima, makrofagima, dendritičnim ćelijama i nediferentovanim T ćelijama.

Iz nediferentovanih CD4+ limfocita mogu se diferencirati četiri vrste proinflamatornih ćelija: Th1, Th2, Th17 i Th22. Kada se IL-23 veže za receptor dolazi do aktivacije enzimskih sistema (familije Janus kinaza) i diferencijacije Th17 limfocita. Za proizvodnju Th17 potrebno je i prisustvo TNF-alfa, transformišućeg faktora rasta-beta (TGF-beta) i IL-6, ali u odsustvu IL-23 dolazi do formiranja regulatornih T ćelija koje inhibišu inflamaciju.

IL-23 je građen od dve podjedinice, od kojih je p19 jedinstvena i karakteristična za IL-23, a podjedinica p40 je zajednička za IL-23 i IL12 (23).

Aktivisani Th17 limfociti proizvode familiju IL17 liganda (IL 17A – IL17F), ali i IL21, IL22, IL 26 i INF gama. Svi ovi proinflamatorni citokini dalje održavaju psorijaznu inflamaciju.

Istovremeno IL 17A stimuliše keratinocitnu proliferaciju proneutrofilnih hemokina, koji dovode do migracije neutrofila, inhibišu neutrofilnu apoptozu, stimulišu neoangiogenezu i tako zatvaraju začarani krug inflamacije. Istovremeno IL-22 izaziva proliferaciju keratinocita i njihovu produkciju antimikrobnih peptida (defenzina), koji su verovatno razlog zbog koga se u psorijatičnim lezijama retko razvija infekcija (16, 25,27).

U nastanku psorijaznih lezija na koži značajnu ulogu ima i oštećena kutana epidermalna barijera (28) . Ova barijera je razvijena tokom evolucije kao značajni deo odbrambenog mehanizma koji ne dozvoljava prodor patogena iz spoljašnje sredine u ljudski organizam. Intaktni epiderm, građen od pločasto slojevitog epitela po sistemu „cigle i maltera“, gde su „cigle“ proteinima bogati keratinociti, uronjeni u lipidni matriks, praktično je nepropustan. U slučaju manjih povreda epiderma može da dođe do prodora mikroorganizama ili drugih patogena u kožu. Tada se kao prva linija odbrane luče antimikrobni peptidi (defensini i katherlicidini), koji obezbeđuju hemijsku barijeru protiv štetnih agenasa. Nađeno je da je u psorijazi prekomerno izražena ekspresija gena koji kodiraju ove antimikrobne peptide, što omogućava njihovu povećanu proinflamatornu aktivnost (29).

Pored napred navedenih činjenica koje ukazuju na genetske i imunološke faktore u nastanku psorijaze, nepobitna činjenica je da i spoljašnji faktori imaju ulogu u ispoljavanju bolesti. Zna se da fizička truma, psihički stres, infekcije, neki lekovi mogu da pokrenu bolest kod genetski predisponiranih individua (14) .

Kebnerov fenomen, odnosno pojava psorijaznih lezija na mestu prethodne traume (u vremenskom intervalu od nekoliko dana do dve godine posle povrede) je moguća paradigma za nastanak psorijazne bolesti, gde bi trauma keratinocita dovela do nespecifične inflamacije, koja bi poslužila kao okidač za produkciju proinflamatornih citokina, adhezionih molekula i

autoantigena, što bi dovelo do formiranja psorijaznih lezija i generisanja karakteristične kliničke slike.

Infekcija kao prethodnik psorijazne bolesti je naročito dobro dokumentovana kod gutatne psorijaze, koja se često javlja kod mladih osoba i kojoj često prethodi tonzilarna infekcija izazvana sa *Streptococcus pyogenes*, dok se u pogoršanju bolesti nalazi infekcija ili kolonizacija kože ili crevnog trakta sa *Staphylococcus aureus*, sojevima *Candida* ili *Malassezia* (14).

Zahvaljujući ovim činjenicama postavljena je hipoteza po kojoj je streptokokni, stafilokokni ili kandidijazni superantigen odgovoran za primarnu aktivaciju T limfocita i pokretanje inflamatorne kaskade u psorijazi. Međutim, populacija T limfocita u psorijaznim lezijama je oligoklonalna, ukazujući na jedan, za sada nepoznati (auto)antigen.

I mnogi lekovi se okrivljuju kao okidači za pokretanje psorijazne bolesti kod genetski predisponiranih osoba. Najbolje su dokumentovani slučajevi pojave psorijaze uz korišćenje litijuma, beta – blokera, antimalarika, nesteroidnih antireumatika i tetraciklina (14, 30) .

Psorijaza se danas smatra hroničnom inflamatornom, imunski posredovanom bolešću. Njena klinička slika je posledica velikog broja faktora – genetskih, elemenata urođenog i stečenog imuniteta, ali i faktora spoljašnje sredine (31,32,33).

Na osnovu boljeg razumevanja imunopatogeneze psorijaze razvijen je veći broj bioloških lekova koji su usmereni protiv pojedinih učesnika u kaskadnom procesu psorijazne inflamacije, što je veliki napredak u terapijskom pristupu, koji je ranije bio usmeren isključivo na usporavanje „turnovera“ i smanjenje keratinizacije (32, 33) .

1.4. KLINIČKA SLIKA PSORIJAZE



Slika 1. Klinička slika plak psorijaze

Iako su pojedini oblici i kliničke karakteristike psorijaze poznati vekovima, bilo je potrebno mnogo vremena da se psorijaza uobliči u poseban entitet. To je posledica činjenice da psorijaza, iako ima najčešće veoma karakteristične kliničke osobnosti, može da se javi i u oblicima koji nisu tako tipični, a tok bolesti može da bude nekarakterističan.

Zbog svega toga ne postoji ni jedinstvena klasifikacija psorijaze, koja bi uzimala u obzir sve značajne faktore u nastanku i kliničkim manifestacijama ove bolesti (34).

Prema morfološkom aspektu psorijaza može da bude plak psorijaza, pustulozna, numularna, gutatna, giratna, rupoidna, elefantijatična, i td.

Prema stepenu inflamacije psorijaza može da bude predominantno inflamatorna, ili predominantno hiperkeratotična, može da bude lokalizovana u jednoj regiji (skalp, nokti i dr), u više regija ili generalizovana, prema lokalizaciji može takođe da se razlikuje psorijaza na uglavnom ekstenzornim regijama ili inverzna psorijaza (psorijaza u pregibima), dok se prema vremenu prve pojave promena može javiti rano ili u kasnijim godinama života, u zavisnosti od genetskih uticaja.

Ni jedna od ovih podela nije apsolutno precizna, niti se može koristiti u egzaktnim medicinskim istraživanjima ali su ovo osnovne kliničke karakteristike psorijaze koje mogu da budu korisne u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Najčešća klinička forma psorijaze je Psoriasis vulgaris, ili plak psorijaza, koja se javlja kod oko 70 - 80% pacijenata(35) a karakteriše se infiltrovanim plakovima, jasno ograničenim od okolne, zdrave kože. Plakovi su najčešće živo crveni ili ružičaste boje i najčešće pokriveni srebrnasto belim skvamama, koje mogu biti tanje ili deblje, uglavnom slabo adherentne za podlogu. Ponekad kod obolelih na koži neposredno oko psorijatičnih lezija može da se primeti prsten svetlije boje od normalne kože – tzv Voronovljev prsten.

Psorijatične promene su najaktivnije po obodu, često brzo napredujući ka periferiji, što može da dovede do formiranja anularnih lezija sa uzdignutom ivicom i skoro normalnom kožom u centru, a kada ove promene konfluiraju, formiraju prostrane, psorijatične plaže policikličnih ili circinarnih ivica, koje ponekad imaju aspekt geografske karte. Psorijatični plakovi su uglavnom simetrično postavljeni, uglavnom na ekstenzornim stranama ekstremiteta (kolena, laktovi), u lumbosakralnoj regiji, u kapilicijumu i periumbilikalno.

Kod pacijenata sa aktivnom psorijazom sa naglašenom inflamacijom često može da se vidi tzv Kebnerov fenomen – pojava psorijatičnih lezija na mestu bilo koje traume na koži.

Obzirom na učestalost, hronična plak psorijaza je oblik bolesti koji najčešće služi za klinička ispitivanja, kao i za glavninu ispitivanja patogeneze i genetskih poremećaja u psorijazi.

Kod jednog broja pacijenata, zbog lokalizacije promena u pretežno seboroičnim regijama (lice, skalp, sternalna regija), kao i zbog konzistencije skvama (koje su žućkaste, masne, u debljem sloju), nije moguće lako razlikovati psorijazu od seboroičnog dermatitisa, naročito u početnom stadijumu, pa mnogi autori o ovom obliku psorijaze govore kao o sebopsorijazi (35, 36).

U manjem broju slučajeva psorijaza se, paradoksalno, lokalizuje na koži u pregibima – ispod dojki, u aksilarnim, ingvinalnim regijama, u perineumu, i ovaj oblik psorijaze se naziva Psoriasis inversa. Kod ovih bolesnika se radi o plak psorijazi, ali zbog lokalizacije, skvame na psorijatičnim lezijama su minimalne ili ih uopšte nema, a same plaže su jasno ograničene, živo eritemne i sjajne.

Gutatna psorijaza (Psoriasis guttata) je posebna varijanta plak psorijaze kod koje se karakteristično psorijatične promene javljaju kao akutna, generalizovana erupcija okruglih i ovalnih eritemo skvamoznih lezija koje su uobičajeno od 2 mm do 1 cm u dijametru (37, 38, 39).

Promene obično imaju centripetalni raspored, i najčešće se javljaju kod dece i mladih odraslih osoba, često kao prva manifestacija psorijaze. Procenjuje se da oko 2% svih slučajeva psorijaze pripada ovoj formi (40).

Gutatna psorijaza se obično javlja kod osoba sa pozitivnom porodičnom istorijom psorijaze i često posle akutne streptokokne infekcije i/ili nekog psihičkog stresa (41). Procenjuje se da je rizik za kasniji razvoj klasične plak psorijaze oko 40% posle prvog naleta gutatne psorijaze (42).

Psorijatične lezije u plak psorijazi mogu da napredujući zahvate velike površine kože i kada zahvatanje kože promenama dostigne ili premaši 90% ukupne površine tela, govorimo o eritrodermijskoj psorijazi.(35,37,43).

U kliničkoj prezentaciji ovog oblika bolesti promene su konfluirale do te mere da nije moguće uočiti klasičnu psorijatičnu leziju, a same promene su manje infiltrovane ili potpuno ravne, koža je na dodir topla i obično živo crvena zbog pojačane perfuzije krvi u dermu. Skvame su obično oskudne, brašnaste, ili potpuno odsutne, kada je koža sjajna i zategnuta. Eritem uobičajeno zahvata i lice, često pokriven sitnim, srebrnkastim skvamama i može da dovede do ektripiona posle nekog vremena. Uz ovako proširene promene dolazi i do poremećaja opšteg stanja, sa malaksalošću, groznicom, povišenom temperaturom ili hipotermijom, tahikardijom. Može biti prisutna i generalizovana ili regionalna limfadenopatija, kao i periferni edemi.

U laboratorijskim analizama kod pacijenata sa eritrodermijskom psorijazom može se naći ubrzana sedimentacija eritrocita, hipoalbuminemija, leukocitoza, ili leukopenija, povišene vrednosti LDH, transaminaza, mokraćne kiseline i kalcijuma.

Provocirajući faktori za eritrodermijsku psorijazu uključuju prekid ili smanjenje doze sistemskih lekova (kortikosteroidi, ciklosporin, metotreksat), toksičnost vezanu za fototerapiju, primenu iritanasa, ali i sistemske bolesti i infekcije (43, 44).

Psorijaza nije jedino oboljenje koje može da dovede do eritrodermije, tako da se kod ovih pacijenata moraju isključiti druge bolesti koje takođe mogu da dovedu do ovakve kliničke slike – kutani T ćelijski limfomi, atopijski dermatitis, reakcije na lekove, Pityriasis rubra pilaris, sistemske bolesti vezivnog tkiva. U tome pomažu lični i porodični podaci o psorijazi, kao i podaci o toku bolesti, odnosno prisustvo klasičnih psorijatičnih plakova, promena u kapilicijumu i na noktima.

Jedan od najtežih oblika psorijaze je generalizovana pustulozna psorijaza (Von Zumbusch). Ovo je retka forma psorijaze i javlja se u oko 2 – 5% slučajeva, mada u oko 20 % pacijenata sa psorijazom u nekom trenutku aktivne faze bolesti postoje i pustulozne promene uz uobičajene eritemo skvamozne lezije (35,45, 46).

Akutna generalizovana pustulozna psorijaza obično se razvija posle primene nekog iritantnog agensa na lezije plak psorijaze, posle naglog prekida sistemske kortikosteroidne terapije, ali i posle težih infekcija.

U početku koža postaje veoma osetljiva i crvena, uz poremećaj opšteg stanja u vidu mučnina, povišene temperature i gubitka apetita. U sledećih nekoliko sati na velikim površinama kože javlja se ogroman broj sitnih pustula, 1 – 2 mm u dijametru, na jako eritemnoj osnovi. Kasnije, pustule mogu da konfluiraju, formirajući veće rezervoare sa gnojnim sadržajem. Sa sušenjem pustula koža ostaje zategnuta i sjajna, i na njoj može da dođe do novog naleta pustula.

Uz poremećaj opšteg stanja, abnormalnosti u laboratorijskim nalazima, udruženost sa akutnim poliartritisom iliolestazom, ovi pacijenti zahtevaju neodložnu hospitalizaciju da bi se sprečile komplikacije u vidu bakterijskih ili gljivičnih infekcija, i retko akutni respiratorni distres sindrom koji može da ima i smrtni ishod (43).

Poseban oblik generalizovane pustulozne psorijaze je Pustulozna psorijaza u trudnoći ili Impetigo herpetiformis (Hebra - Kaposi).

Radi se o pojavi eritemnih plaža oivičenih vencem sitnih pustula, koje se javljaju obično u prvih 6 meseci trudnoće. Promene se najpre pojavljuju u pregibima, da bi se kasnije generalizovale. Tipično se promene na koži povlače posle porođaja, a u novoj trudnoći mogu ponovo da se jave (47).

Veoma retko promene mogu da se javljaju i posle porođaja, tada obično vezano za menstrualni ciklus ili uzimanje kontraceptiva. Najvažnija komplikacija ovog oblika psorijaze je povećana smrtnost ploda (48, 49,50, 51).

Pored generalizovane pustulozne psorijaze postoji i lokalizovana forma i ona može da se javi kao Pustulosis palmoplantaris (Barber) ili kao Acrodermatitis continua (Hallopeau).

Kod palmoplantarne pustuloze promene su lokalizovane na koži dlanova i /ili tabana, u vidu eritemnih, hiperkeratotičnih plaža, mestimično posutih velikim brojem žućkastih pustula, čvrstog krova, dijametra 2 – 5 mm, ispunjenih sterilnim sadržajem, koje stareći postaju tamno braon i praćenih osećajem žarenja i peckanja. Veoma često kod ove forme psorijaze postoje i psorijatične promene na noktima, a u oko 25% slučajeva postoje i lezije tipa vulgarne psorijaze (35) . Ipak, danas neki autori (52) ne smatraju palmoplantarnu pustulozu za oblik vulgarne psorijaze, pošto ne postoji genetska povezanost sa PSORS 1 lokusom. Inače, palmoplantarna psorijaza je mnogo češća kod žena i značajno povezana sa pušenjem (53).

Drugi, ređi oblik lokalizovane pustulozne psorijaze je Acrodermatitis continua (Hallopeau), ili Dermatitis repens, koji se javlja uglavnom na koži vrhova prstiju posle neke traume, u vidu erupcije pustula na eritemnoj osnovi često samo na jednom prstu, da bi promene brzo konfluirale i eventualno se proširile ka proksimalnim delovima šaka (stopala). Često, zbog napredovanja procesa dolazi do oštećenja nokta, onihodistrofije, oniholize, ali i osteolize i gubitka distalne falange prsta. Kao i kod palmoplantarne pustuloze, i ovde mogu da budu prisutne i lezije plak psorijaze, a može da retko dođe i do generalizacije pustula.

Psorijaza noktiju je jedan od oblika psorijaze koji ima svoje karakteristike, pre svega jer zahvata vrlo specifičnu anatomsku regiju – nokatne ploče. Promene na noktima se vide kod 10 – 78% obolelih od psorijaze, ali samo oko 5 – 10% pacijenata ima izolovanu psorijazu noktiju. (54).

Psorijatične promene na noktima su brojne i veoma raznovrsne, i nisu patognomonične za psorijatičnu bolest, odnosno, pojedini znaci mogu da se nađu i u drugim oboljenjima sa zahvatanjem nokatnog aparata. Ipak, ako se kod istog pacijenta nađe veći broj ovih promena, utoliko smo sigurniji da je reč o psorijazi. Značaj promena na noktima je utoliko veći što se kod 70 – 80% obolelih od psorijatičnog artritisa nađu i psorijatične promene noktiju.

Kod psorijaze noktiju prsti na rukama su zahvaćeni češće nego prsti na nogama, (35). Jedan od najčešćih znakova je rupičasto izmenjena nokatna ploča (znak krojačkog naprstka), kao posledica promena u nokatnom matriksu, ali ove promene mogu da se vide i kod bolesnika sa ekcemima, lihenom ili areatnom alopecijom.

Kao posledica zahvatanja nokatnog ležaja psorijatičnim procesom na površini nokta može da se vidi žuto narandžasta ovalna plaža, koja se naziva „uljna mrlja“, leukonihija, vertikalni ili horizontalni nabori nokatne ploče. Eritemne tačke koje se ponekad vide u lunuli su posledica dilatacije kapilara, a zbog nagomilavanja keratinskog materijala ispod nokatne ploče ova postaje zadebljala, mutna, prlljavo žuto prebojena, često trošna, naročito po slobodnoj ivici i na kraju može da dođe do potpunog gubitka nokta.

Kod obolelih od psorijaze mogu da budu prisutne i promene na oralnoj mukozi, ali se njihovo prisustvo retko zabeleži u svakodnevnom radu. Ispitivanja su potvrdila veću učestalost *Lingua geographica* (*Exfoliatio areata linguae*, *Glossitis migratoria benigna*) u vidu eritemnih plaža okruženih belom linijom, uz gubitak filiformnih papila na dorzalnoj i bočnim stranama jezika, kod pacijenata sa psorijazom (od 5 – 43%) (43, 55). Neki autori nalaze da su promene na mukozi češće udružene sa težim formama psorijaze (pustulozna psorijaza) (56, 57), dok Darwazadeh i saradnici nalaze da klinički tip psorijaze, dužina trajanja bolesti, tretman, pušačke navike, psihološki status ili težina bolesti nemaju uticaj na prevalencu *Lingua geographica* (55).

Psorijaza može da zahvati i očne kapke, konjuktivu ili korneu, dovodeći do ozbiljnih okularnih problema, kao što su trihijaza i ektropion. Najčešći je blefaritis, a često se viđa i hronični konjuktivitis, koji je obično udružen sa zahvatanjem ivice očnog kapka. Zahvatanje kornee je najređe, ali može dati ozbiljne posledice, kao što je punktatni keratitis, sa epitelijalnim zadebljavanjem, rekurentnim erozijama, vaskularizacijom, ulceracijama i ožiljavanjem (58).

Jedno od posebnih pitanja koje se postavlja kada se govori o kliničkoj slici i varijacijama psorijatične bolesti je udruženost psorijaze i artritisa. Ova veza je prvi put pomenuta početkom devetnaestog veka, ali nije bilo jedinstvenog mišljenja o tome da li su promene na zglobovima varijanta reumatoidnog artritisa ili poseban entitet. Većina klasičnih dermatoloških udžbenika opisuje psorijazni artritis kao deo kliničke slike psorijaze, uz teške kliničke oblike psorijazne bolesti.

Danas se smatra da je artropatija u psorijazi odvojena od reumatoidnog artritisa, i definiše se kao inflamatorni artritis, udružen sa psorijazom, sa seronegativnim nalazima za reumatoidni faktor (5). Najveći broj autora danas opisuje psorijazni artritis kao najčešći komorbiditet u psorijazi, sa prevalencom od 8 – 73% (59).

1.5. DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PSORIJAZE

Psorijaza (*Psoriasis vulgaris*) je hronična, inflamatorna, imunski posredovana bolest, čije su promene na koži najčešće prvi i svakako najupadljiviji znaci bolesti.

Zahvaljujući očiglednim znacima i karakterističnim simptomima, karakterističnoj distribuciji promena, klasičnom početku i toku bolesti psorijaza (Psoriasis vulgaris – PV) je jedna od dermatoza koje je najlakše dijagnostikovati jednostavnim fizikalnim pregledom i smatra se da najveći broj dijagnoza psorijaze treba da se postavi od strane lekara opšte prakse, bez specifičnih laboratorijskih testova ili posebnih dijagnostičkih procedura.

U slučaju da je klinička dijagnoza sumnjiva ili nedovoljna, jednostavnom gratažom površine hiperkeratotične lezije pomoću kirete može se izazvati tzv. Auspicov fenomen ili fenomen „krvave rose“. To je pojava tačkastog, kapilarnog krvarenja na površini psorijatične lezije posle skidanja skvama, zbog istanjenja epidermalnog sloja iznad vrhova dermalnih papila u kojima su krvni sudovi dilatirani i izvijugani te lako krvare.

Mnogo preciznija dijagnostička slika dobija se uzimanjem isečka sa eritemo-skvamozne lezije. Kako je psorijaza dinamična dermatoza, tokom evolucije psorijatičnog plaka javljaju se različite mikromorfološke promene.



Slika 2. Histopatološka slika plak psorijaze

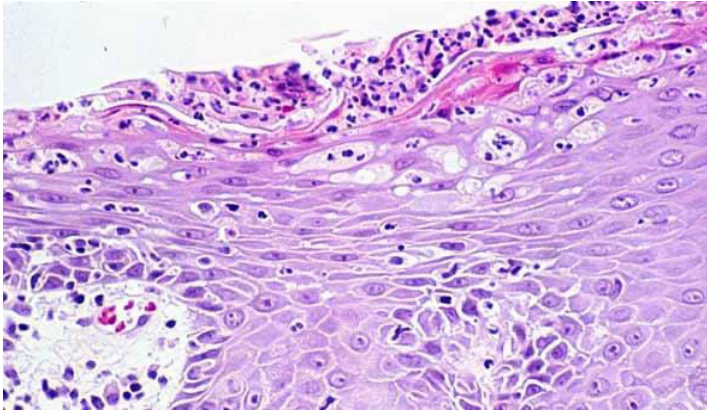
U početnom stadijumu razvoja psorijatične lezije u histološkoj slici vidimo elongaciju i dilataciju krvnih sudova u papilarnom dermu sa pridruženim edemom i limfocitnim infiltratom - tzv. perivaskularni „cuffing“ (manžetna), a u lumenu krvnih sudova može da se nađe manji broj neutrofila. Limfociti i neutrofilii izlaze iz krvnih sudova i dosežu do epiderma, koji je u ovoj fazi još uvek neizmenjen.

Ubrzo nakon ove faze dolazi do zadebljanja epiderma, sa gubitkom granuloznog sloja i formiranjem parakeratotičnih uzdignuća, koja se javljaju kao posledica izrazito skraćenog procesa ćelijskog sazrevanja („turnover“). Keratinociti proliferišu i sazrevaju tako brzo da je terminalna diferencijacija nekompletna. U keratinocitima kornealnog sloja postoje intaktna ili aberantna jedra, uz jako smanjenu sintezu i otpuštanje intercelularnih lipida, koji predstavljaju deo „cementa“ koji omogućuje normalno povezivanje keratinocita. Zbog toga su ćelije kornealnog sloja slabo adherentne međusobno, što dovodi do olakšane deskvamacije najpovršnijih slojeva epiderma i formiranja tipičnih psorijatičnih skvama. Po obodu parakeratotičnih nakupina mogu da se vide rasuti neutrofilii, kao najranija manifestacija Munroovih mikroabscesa. (60).

U uznapredovalom stadijumu dolazi do pojave regularne akantozе (zadebljanja spinoznog sloja), i pojave epidermalne psorijaziformne hiperplazije sa pravilnim izduživanjem dermalnih papila („rete ridges“) i istanjenjem epiderma iznad njih. Prisutna je naglašena mitotska aktivnost, uz slivenu parakeratozu i gubitak granuloznog sloja. Prisutna je i migracija inflamatornih ćelija u parakeratotične regije epiderma, čime se stvaraju intrakornealne nakupine neutrofila, tzv. Munroovi mikroabscesi.

Slične nakupine u spinoznom sloju se nazivaju „spongiformna pustula Kogoj“, a kada ove nakupine inflamatornih ćelija budu dovoljno velike da prominiraju na površini epiderma,

bolest se opisuje kao pustulozna psorijaza (60). Pored neutrofila, u epidermu, između keratinocita mogu da se nađu i T limfociti, prvenstveno CD8+.



Slika 3. Spongiformna pustula Kogoj

U uznapredovalom stadijumu infiltrat u dermu je znatno izraženiji, sa prisustvom T limfocita, pojedinim neutrofilima i malo Langerhansovih ćelija, dok se neposredno ispod bazalne membrane nalaze CD11c pozitivni makrofagi. Imunohistohemijska analiza pokazuje da su dermalni limfociti mešavina CD4+ i CD8+ limfocita, sa predominacijom CD4+ populacije.

U kasnijim stadijumima bolesti dominantni nalazi u histopatološkoj slici psorijatične lezije su akantoza, kompaktna ortokeratoza i blaga egzocitoza inflamatornih ćelija, uz bulbozno uvećanje vrhova dermalnih papila (rete ridges).(61)

Histopatološki elementi psorijazne lezije su karakteristični, ali ne i patognomonični za psorijazu i mogu da se nađu i u drugim dermatozama. To se odnosi naročito na alergijski kontaktni dermatitis i atopijski dermatitis, kod kojih može da se nađe spongioza, dok se akantoza viđa uz Lichen simplex chronicus, a iregularna akantoza se često uočava u histološkoj slici seboroičnog dermatitisa.

I ako je klinička slika psorijaze lako prepoznatljiva uvek treba razmotriti i druga stanja koja mogu dati slične kliničke simptome i znake . To se pre svega odnosi na dermatoze koje u opisu imaju eritemne i skvamozne lezije, kao što su različite varijante ekcema, naročito u hroničnoj formi, kada u kliničkoj slici dominiraju eritem i deskvamacija. Kontaktni alergijski dermatitis, naročito na šakama može u pojedinim situacijama da predstavlja diferencijalno dijagnostički problem, isto kao i iritantni kontaktni dermatitis, koji ponekad ima psorijaziformnu sliku. Dodatni problem predstavlja svrab, koji se javlja kod svih navedenih dermatoza, a takođe je često prisutan i kod obolelih od psorijaze. Ove dermatoze se mogu diferencirati preciznim uzimanjem podataka od pacijenta, adekvatnim alergološkim testovima i histopatološkom analizom.

Lichen planus je dermatoza sa promenama na predilekcionim mestima u vidu zaravnjenih, poligonalnih eritemnih papula i plakova, praćena izrazitim svrabom, ali kod pojedinih pacijenata , može da predstavlja diferencijalno dijagnostički problem, pošto klinička slika može da bude veoma slična onoj kod psorijaze, naročito ako su prisutne i skvamozne naslage na lezijama.

Slično lichenu, i Pityriasis lichenoides chronica Mucha Habermann može da predstavlja diferencijalno dijagnostički problem, pogotovu u odnosu na gutatnu psorijazu. Dijagnoza ovih entiteta se stoga mora potvrditi histopatološkim pregledom.

Kutana kandidijaza se mora diferencirati kod obolelih sa inverznom psorijazom, imajući na umu da se kandidijatična infekcija može razviti i sekundarno, na psorijaznim promenama.

Dermatofitoze na glatkoj i obrasloj koži mogu da svojom kliničkom slikom predstavljaju problem u diferencijalnoj dijagnozi, ali ih karakteristično širenje promena i direktni mikroskopski pregled mogu lako razlučiti od plak psorijaze.

Eritrodermijska psorijaza nije retka u kliničkoj slici psorijazne bolesti, ali ipak nije isključivo njena manifestacija. Slika eritrodermije može da se javi i kod Pityriasis rubra pilaris, pojedinih vrsta kutanih limfoma, sekundarnog sifilisa, kao i kod toksičnog eritema izazvanog lekovima. Zbog toga u dijagnostikovanju stanja sa eritrodermijom moraju da se svi ovi entiteti razmotre i isključe adekvatnim ispitivanjima.

U toku dijagnostikovanja kod pojedinih pacijenata je ponekad potrebno razmotriti i druge dermatoze sa sličnim kliničkim manifestacijama, kao što su: atopijski dermatitis, seboroični dermatitis (naročito u slučajevima sebopsorijaze), Lichen simplex chronicus, numularni dermatitis, Pityriasis rosea, Pustulosis subcornealis, Pityriasis alba, Blepharitis, atopijski keratokonjuktivitis, kutani skvamocelularni karcinom, „Napkin“ dermatitis, sindrom „suvog oka“, giht, Mycosis fungoides, onihomikoze, reaktivni artritis, i različite druge pustulozne erupcije.

1.6. KOMORBIDITETI KOD OBOLELIH OD PSORIJAZE

U medicini, komorbiditet se definiše kao prisustvo jedne ili više pridruženih bolesti ili poremećaja, koji se javljaju paralelno sa osnovnom bolešću ili poremećajem, ili efekat takvih pridodatih poremećaja ili bolesti. Pridruženi poremećaj može biti i mentalni poremećaj ili poremećaj u ponašanju. Komorbiditet može postojati simultano, ali nezavisno, ili može biti uzročno povezan sa primarnim poremećajem.

Odavno je poznato da se kod obolelih od psorijaze javljaju i različiti drugi poremećaji i mesto i uloga pojedinih komorbiditeta nisu uvek bili adekvatno procenjeni. Pored klasičnih pridruženih oboljenja kao što su psorijazni artritis i Kronova bolest, danas se, sa sve preciznijim poznavanjem patogeneze i boljom statističkom obradom velikih kliničkih i epidemioloških studija psorijaze, uočava veliki broj poremećaja koji prate psorijazu i mogu imati značajan udeo u ukupnom morbiditetu ovih pacijenata, sa značajnim uticajem na kliničku sliku, izbor terapije, prognozu i kvalitet života obolelih.

Pridruženi poremećaji i bolesti kod obolelih sa psorijazom mogu da se svrstaju u četiri grupe:

- a) klasični komorbiditeti, b) novoustanovljeni komorbiditeti, c) komorbiditeti povezani sa načinom života i d) komorbiditeti povezani sa terapijom psorijaze (62).

Prepoznavanje i pravovremena dijagnoza ovih poremećaja omogućava i odgovarajuću terapiju i smanjenje komplikacija, kao i značajno poboljšanje kvaliteta života ovih pacijenata.

Psorijazni artritis, kao jedan od najranije prepoznatih komorbiditeta definiše se kao inflamatorni artritis, udružen sa psorijazom, sa seronegativnim nalazima za reumatoidni faktor (63, 65). Najveći broj autora danas opisuje psorijazni artritis kao najčešći komorbiditet u psorijazi, sa prevalencom od 8 – 73% (59).

Tabela 1. Komorbiditeti u psorijazi

Klasični	Psorijazni artritis Inflamatorna bolest creva Psihološki i psihijatrijski poremećaji Uveitis
-----------------	---

Novoustanovljeni	Metabolički sindrom i njegove komponente Kardiovaskularne bolesti Ateroskleroza Nealkoholna masna jetra Limfomi „Sleep“ apneja Hronična opstruktivna bolest pluća Osteoporoza Parkinsonova bolest Celijakija Erektilna disfunkcija
Povezani sa načinom života	Pušenje Alkoholizam anksioznost
Povezani sa terapijom psorijaze	Dislipidemija (acitretin i ciklosporin) Nefrotoksičnost (ciklosporin) Hipertenzija (ciklosporin) Hepatotoksičnost (metotreksat, leflunomid i acitretin) Karcinomi kože (PUVA)

Incidenca inflamatornih artropatija kod pacijenata sa psorijazom se kreće od 0,5 – 40% (u zavisnosti od studije, metoda, kriterijuma za postavljanje dijagnoze inflamatorne artropatije, intenziteta simptoma i td) (Olivieira abd 90). Psorijazni artritis je nešto češći kod žena i povezan sa pojedinim HLA tipovima (HLA –B27, HLA-A26, HLA-B38 i dr) (63).

Najčešće se opisuje pet varijanti kliničkog ispoljavanja psorijaznog artritisa (65):

- a) mono, ili asimetrična oligoartropatija. Ovo je najčešća forma psorijaznog artritisa i obično zahvata interfalangealne zglobove, bilo proksimalne ili distalne;
- b) Isključivo zahvatanje distalnih interfalangealnih zglobova prstiju na šakama i/ili stopalima, za koje se smatra da je karakteristično za psorijazni artritis i razlikuje ga od reumatoidnog artritisa, gde se zahvatanje ovih zglobova ne javlja;
- c) Promene koje se ne mogu klinički razlikovati od reumatoidnog artritisa, osim što imaju blaži tok i bolju prognozu;
- d) Težak, mutilantni artritis, sličan reumatoidnom, bez zahvatanja distalnih Interfalangealnih zglobova;
- e) Periferna artropatija, udružena sa spondilitisom i/ili sakroiliitisom (atlas psorijaze)

Kod najvećeg broja pacijenata promene na zglobovima se javljaju posle pojave promena na koži, retko je obrnuto. Psorijazni artritis se najčešće pojavljuje između 35 i 45 godine života, dok se teške, mutilantne forme obično pojavljuju nešto ranije. Kod oko 50% obolelih psorijazni artritis se javlja u akutnoj formi (65,66).

Promene na zglobovima se češće javljaju kod generalizovane pustulozne psorijaze i neke studije navode da se učestalost psorijaznih artropatija povećava sa težinom kliničke slike psorijaze. Za psorijazne artropatije karakteristično je i zahvatanje nokatnih ploča, koje su psorijazno izmenjene kod 85% pacijenata sa psorijaznim artritismom, dok se ekstraartikularne manifestacije javljaju znatno ređe nego u reumatoidnom artritisu.

Uopšte posmatrano, psorijazni artritis ima kliničku sliku sa manje bolova, blažim radiografskim nalazima i značajno manje deformiteta i invaliditeta nego reumatoidni artritis.

Terapija psorijaznih artropatija zavisi od težine kliničke slike i kreće se od fizikalnog tretmana uz nesteroidne antireumatske lekove, do metotreksata, ciklosporina, azatioprina i soli zlata, uz praćenje neželjenih efekata ovih terapeutika (65,66). Postoje navodi da PUVA terapija pomaže i u tretmanu artropatija, a najsavremeni pristup lečenju psorijaznog artritisa podrazumeva primenu bioloških lekova.

Poznato je da pacijenti koji imaju jednu imunski posredovanu inflamatornu bolest imaju i veći rizik za pojavu druge imunski posredovane inflamacije (67). Ovim se objašnjava veća učestalost inflamatornih bolesti creva kod pacijenata sa psorijazom. Pacijenti sa Kronovom bolešću imaju sedam puta veći rizik da obole od psorijaze, a pacijenti sa psorijazom 2,9 puta veći rizik da dobiju Kronovu bolest (68, 69). Takođe, psorijaza i inflamatorne crevne bolesti imaju verovatnu genetsku povezanost, pošto je nađeno da dele genetske lokuse na hromozomu 6p. Otkriveno je i da postoji poklapanje u genima koji kodiraju receptore za IL 12 i IL 23, koji imaju važnu patogenetsku ulogu i u psorijazi, kao i u inflamatornim crevnim bolestima. Ovim može da se objasni pozitivan efekat pojedinih bioloških lekova kod oba oboljenja.

Uveitis se češće javlja kod muškaraca, i obično kod pacijenata sa kasnim početkom bolesti. Češće se javlja uz pustuloznu psorijazu, psorijazni artritis i uz HLA – B27, i ima prevalencu od oko 2% kod obolelih od plak psorijaze(62).

Iako nije tako čest kao drugi komorbiditeti, predstavlja problem zbog komplikacija koje dovode do ozbiljnog oštećenja oka, pa se preporučuje rutinsko oftalmološko ispitivanje kod ovih pacijenata.

Fizički, emocionalni i socijalni uticaj psorijaze na kvalitet života obolelih je sličan, a ponekad i gori nego onaj koji se viđa kod obolelih od ishemijske bolesti srca, karcinoma, artritisa ili dijabetesa (70, 71). Psorijaza je udružena sa niskim samopouzdanjem, anksioznošću,

seksualnom disfunkcijom, depresivnim poremećajima i aleksitimijom a oko 10% pacijenata sa psorijazom razmišlja o samoubistvu (72). Takođe, kod pacijenata sa psorijazom postoji povećana prevalenca upotrebe alkohola i pušenja, što sa svoje strane doprinosi pogoršanju kliničke slike psorijaze (73,74,75,76).

Veza između psihosocijalnih i emocionalnih poremećaja i psorijaze ne mora a bude samo prosta posledica izraženosti (i vidljivosti) kliničkih znakova, već može da deli i neke patogenetske mehanizme, a povoljan odgovor na terapiju psorijaze dovodi i do poboljšanja u psihičkom statusu pacijenta.

Kod pacijenata sa psorijazom postoji povišen rizik za pojedine neoplastične procese, kao što su planocelularni karcinom kože, Hočkin i Non-Hočkin limfomi, kutani T ćelijski limfomi i karcinom laringsa i gornjih delova respiratornog trakta. Češća pojava ovih maligniteta može biti posledica imunoloških faktora koji učestvuju i u nastanku same psorijaze, posledica korišćenja pojedinih sistemskih lekova u tretmanu psorijaze (metotreksat, ciklosporin, imunosupresivi, PUVA terapija), a ne sme se zanemariti ni uticaj štetnih životnih navika (upotreba alkohola, pušenje) u nastanku pojedinih maligniteta (77, 78).

Metabolički sindrom se opisuje kao grupa faktora rizika koji obuhvataju abdominalnu gojaznost, aterogenu dislipidemiju, insulinorezistenciju sa ili bez intolerancije na glukozu i arterijsku hipertenziju, javljaju se kod iste osobe i udruženi su sa povećanim rizikom za kardiovaskularnu bolest i Diabetes mellitus tip 2.

Pretpostavke o grupisanju metaboličnih faktora datiraju iz 1920, a 1988 skovan je termin Sindrom X, kasnije promenjen u metabolički sindrom.

U toku poslednje dekade dvadesetog veka metabolički sindrom su definisale tri različite organizacije. Posle Svetske zdravstvene organizacije, 1998., NCEP (National Cholesterol

Education Program) je dao prečišćenu definiciju 2001., a IDF (International Diabetes Foundation) je dao svoju definiciju 2004 (79).

Uspostavljanje metaboličkog sindroma kao bitnog činioca u etiopatogenezi najčešćih uzorka oboljevanja i smrtnosti u evropskoj i severnoameričkoj populaciji prate i brojne kontroverze i rasprave o njegovom značenju i svrsi.

Kako bilo, postoji konsenzus o tome da i pored brojnih nedostataka i ograničenja, dijagnostikovanje metaboličkog sindroma predstavlja koristan način kojim kliničari mogu jednostavno da uoče pacijente sa povišenim rizikom za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa.

Zadnjih desetak godina urađen je veliki broj studija koje se bave učestalošću metaboličkog sindroma među pacijentima sa psorijazom i pokazalo se da se metabolički sindrom češće javlja kod pacijenata sa psorijazom nego u opštoj populaciji (80). Pojedine studije nalaze da je prevalenca metaboličkog sindroma kod obolelih od psorijaze 40%, za razliku od 23% kod kontrola(81), a i pojedine komponente metaboličkog sindroma su takođe češće kod obolelih sa psorijazom(82). Takođe, učestalost metaboličkog sindroma raste sa težinom kliničke slike psorijaze. (62, 80, 83, 84) Prisustvo metaboličkog sindroma je snažan prediktor za razvoj kardiovaskularnih bolesti, a epidemiološke studije nalaze da su i kardiovaskularne bolesti učestalije u grupi obolelih od psorijaze.

Gelfand i saradnici su u svom radu iz 2006. pokazali da psorijaza može da predstavlja nezavisan faktor rizika za miokardni infarkt, naročito kod mladih pacijenata sa teškom kliničkom slikom psorijaze (85), a studija iz 2009. pokazuje da žene obolele od psorijaze imaju 63% veći rizik za razvoj dijabetesa nego žene bez psorijazne bolesti.(86). Najzad, nađeno je da je očekivana dužina života kod pacijenata sa teškom psorijazom kraća za 3 – 4 godine nego kod osoba bez psorijaze.

Objašnjenje za ovu povezanost nalazi se u činjenici da je psorijaza hronična inflamatorna bolest sa snažnom genetskom uslovljenošću, koja deli iste ili slične inflamatorne puteve i genetsku predispoziciju za specifične tipove imunog odgovora sa različitim komorbiditetima .

Tako je humani leukocitni antigen Cw6 i faktor tumorske neroze alfa angažovan u nastanku psorijaze i psorijaznog artritisa, interleukin 12/23 u patogenezi psorijaze i Kronove bolesti, a genski lokusi PSORS 2, PSORS 3 i PSORS 4 udruženi sa lokusima za metabolički sindrom, dijabetes tip 2, familijarnu hiperlipidemiju i kardiovaskularnu bolest. Na lokusu 6P21 nalaze se genski lokus PSORS 1 za psorijazu, kao i lokusi za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis.

Pored genetske udruženosti psorijaza i komorbiditeti dele i zajedničke, imunske uslovljene inflamatorne procese, posredovane Th 1 limfocitima koji proizvode proinflamatorne citokine (TNF alfa, IFN gama), Th 17 limfocitima, koji proizvode IL – 17 i dr.

Održavanje hronične inflamacije niskog stepena viđa se kod gojaznih pacijenata i objašnjava se povišenom koncentracijom leptina, citokina koji proizvode adipociti, a koji je odgovoran za povećanu proizvodnju proinflamatornih citokina. Ovi citokini se nalaze i u psorijaznim lezijama , a takođe mogu da dovedu i do poremećaja osetljivosti, odnosno rezistencije na insulin, da favorizuju nastanak i razvoj ateroskleroze i posledične vaskularne bolesti. Ovo je jedan od predloženih mehanizama kojim se objašnjava veća učestalost ishemijske bolesti srca, miokardnog infarkta, cerebrovaskularnih i perifernih vaskularnih bolesti i kod osoba sa metaboličkim sindromom i kod obolelih od psorijaze (87).

Odavno je poznato da kod obolelih od psorijaze postoji povećana učestalost upotrebe alkohola i duvana, što takođe doprinosi povećanju rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (88). Sa druge strane, rizik razvoja pustuloznih formi psorijaze je 70% veći kod pušača nego kod nepušača (64, 88).

Zloupotreba alkohola doprinosi razvoju oboljenja jetre, a takođe i anksioznosti i depresiji, uz istovremeno lošiji odgovor na terapiju psorijaze (89,90).

Poseban problem u tretmanu pacijenata sa psorijazom predstavlja činjenica da mnogi klasični lekovi koji se koriste u sistemske terapiji psorijaze mogu pogoršati stanje pojedinih komorbiditeta, što često dovodi do nemogućnosti daljeg korišćenja ovih lekova. Osim činjenice da ograničavanje terapije može dovesti do pogoršanja psorijaze, često ovakva situacija pogoršava depresiju pacijenata, koji osećaju da gube bitku sa bolešću (91,92).

Zbog savremenog stava da je psorijaza sistemska inflamatorna bolest, kojoj se može pridružiti veliki broj komorbidnih stanja, kod kojih postoji veliki procenat hospitalizacija i veći mortalitet, neophodno je ovakve pacijente sagledavati multidisciplinarno, što uključuje dijagnostikovanje postojećih komorbiditeta, identifikaciju kardiovaskularnih faktora rizika, evaluaciju metaboličkih odstupanja, psiholoških i psihijatrijskih poremećaja, da bi se postigla optimalna kontrola bolesti i unapredio kvalitet života ovih pacijenata.

1.7. TERAPIJA PSORIJAZE

Terapijske mogućnosti za tretman psorijaze su brojne i veoma raznovrsne, a zahvaljujući najnovijim saznanjima o imunopatogenezi psorijaze u terapijske protokole je uključeno nekoliko novih modaliteta, pre svega biološki lekovi i inhibitori fosfodiesteraze.

Terapijski protokol treba da se određuje za svakog pacijenta procenjujući nekoliko parametara.

Pre svega treba proceniti težinu kliničke slike psorijaze, koristeći neko od prihvaćenih oruđa za procenu težine, proceniti prisustvo eventualnih komorbiditeta koji mogu da prate osnovnu bolest, kao i poremećaj kvaliteta života obolelog od psorijaze.

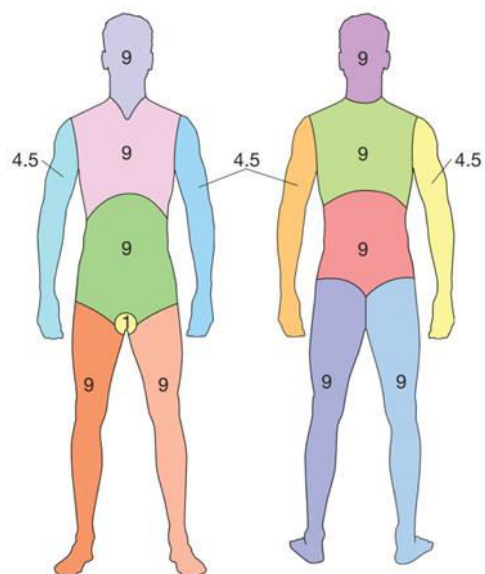
Težina kliničke slike plak psorijaze se određuje na osnovu površine kože zahvaćene promenama, uzimajući u obzir i osobine samih lezija. Oruđa za procenu kliničke slike ima mnogo, ali se najčešće koristi tzv PASI skor (Psoriasis Area and Severity Index), koji je razvijen 1978 godine, sa ciljem da proceni efekat terapije na psorijatične lezije (93). Brojčano izražena zahvaćenost površine i karakteristike promena se unose u formulu i dobija konačni skor koji može da bude u rasponu od 0 – 72 i danas je prihvaćen kao standard za procenu efikasnosti primenjene antipsorijatične terapije (94,95).

Primena Aree zahvaćene površine (Body Surface Area - BSA) za procenu zahvaćenosti kože psorijazom daje preciznije podatke o proširenosti psorijaze, bez procene samih psorijaznih lezija. Izračunava se po formuli :

$$BSA (m^2) = 0.007184 \times \text{Visina(cm)}^{0.725} \times \text{Težina(kg)}^{0.425}$$

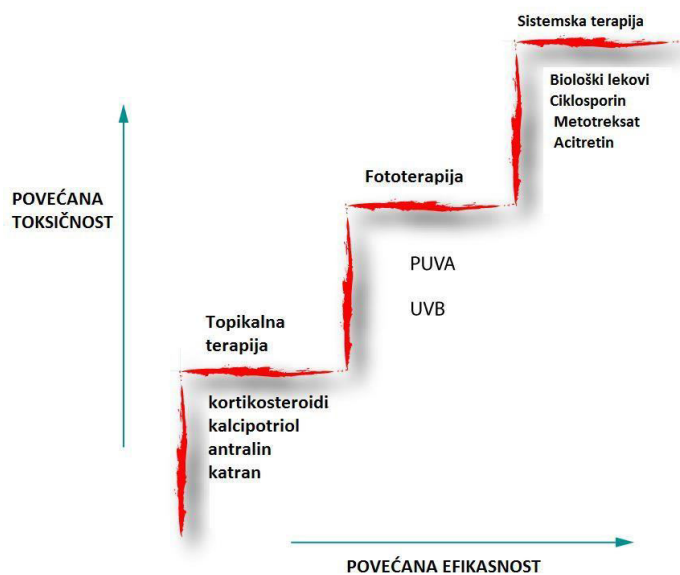
Kao brže za izračunavanje i lakše za ambulantni rad koristi se određivanje zahvaćene površine, gde se psorijazom zahvaćena površina izražava u procentima, koristeći poznato « pravilo devetke », kod koga su određene regije na telu procenjene tako da predstavljaju 4,5% ili 9% ukupne površine tela.

Na osnovu površine tela zahvaćene lezijama psorijaza se deli na blagu, kod koje je zahvaćenost površine tela do 3%, umerenu, gde je zahvaćenost površine tela od 3 – 10% i tešku, gde je zahvaćenost površine tela preko 10 %.



Slika 4. Pravilo „devetke“

Terapija psorijaze je raznovrsna i može biti lokalna (topikalna), fototerapija i sistemska terapija. Izbor terapije se vrši na osnovu težine kliničke slike, po principu « stepenika », gde se za blage oblike koristi uglavnom lokalna terapija, za umerene forme se koristi fototerapija, a za teške oblike (više od 10% površine tela), kod jako poremećenog kvaliteta života i ukoliko prethodne terapijske procedure ne daju efekat, koristi se sistemska terapija.



Slika 5. Terapijske « stepenice » za psorijazu

Lokalna terapija psorijaze ostaje osnova od koje započinje lečenje svakog pacijenta, uzimajući u obzir sve faktore, kako u odnosu na samu bolest (dužina trajanja, rasprostranjenost, zahvaćene regije), tako i u odnosu na pacijenta (godine, pol, druga oboljenja, profesija i td)

U lokalnoj terapiji koriste se različiti preparati, a u širem smislu ovde treba razmatrati i topikalna sredstva za negu psorijatične kože, koja imaju veliku ulogu u održavanju efekata terapije i smanjenja subjektivnih tegoba. Lokalni preparati su i prvi lekovi koji su se koristili u terapiji psorijaze i sličnih oboljenja od davnina (96,97,98).

Salicilna kiselina se koristi u preparatima za lokalnu aplikaciju na psorijatične lezije u koncentracijama od 3 – 10% kao keratolitik, sa ciljem da olakša skidanje hiperkeratotičnih naslaga i omogući bolje delovanje drugih topikalnih preparata (99,100).

Salicilna kiselina može da se kombinuje sa topikalnim kortikosteroidima, ali je ne treba aplikovati uz fototerapiju, pošto deluje kao fotoprotektiv, niti uz kalcipotriene koje inaktiviše .

Kortikosteroidi za topikalnu primenu su danas najčešće primenjivani preparati za lokalno lečenje psorijaze. Danas postoji veoma veliki broj raznovrsnih preparata, a kako po obliku, i načinu primene (kremovi, masti, losioni, gelovi, šamponi itd), tako i prema jačini dejstva, što omogućava prilagođavanje terapije individualnim potrebama pacijenta (101).

U Evropi se prema jačini dejstva topikalni kortikoidi svrstavaju u četiri klase od najslabijih do najpotentnijih. Najpotentniji kortikoid za lokalnu primenu i dalje je klobetazol propionat (102).

U psorijazi se koristi njihovo antiinflamatorno, imunosupresivno, antiproliferativno i vazokonstriktorno dejstvo. Pri dužoj primeni kod velikog broja pacijenata može da dođe do tahifilakse na primenjene preparate.

Pri dugotrajnoj primeni topikalnih kortikoida mora da se vodi računa o njihovim neželjenim efektima (atrofija kože, strije, porast dlaka, dilatacija kapilara), kao i mogućnosti sistemskih neželjenih efekata kod dugotrajne primene visokopotentnih kortikoida (102,103).

Među prvim preparatima za lokalno lečenje psorijaze je i katran kamenog uglja, koji predstavlja kompleksnu mešavinu hidrokarbonata, i čija standardizacija je veoma teška. U terapiji psorijaze se koriste njegova antiproliferacijska, antibakterijska i antipruritična svojstva. Katranski preparati imaju neprijatan miris i prljaju odeću, a mogu da imaju i fotosenzibilizujući efekat.

Antralin (Ditranol) je preparat koji se dobija iz kore južnoameričkog drveta araroba, i kod plak psorijaze se koristi njegov antimitotski efekat, mada kod pojedinih pacijenata može da izazove iritaciju (104).

Analozi vitamina D su danas široko primenjivani u topikalnoj terapiji psorijaze i u mnogim zemljama su postali prva linija terapije. Oni deluju tako što se vezuju za receptore za vitamin

D i dovode do inhibicije proliferacije keratinocita. Početak dejstva je obično sporiji nego kod kortikosteroida, i moguća je pojava iritacije na koži, ali je njihova prednost odsustvo neželjenih efekata kortikosteroida (105).

Retinoidi za topikalnu primenu su derivati vitamina A koji takođe modulišu proliferaciju keratinocita i utiču na smanjenje inflamatorih medijatora. Neželjena dejstva su najčešće osećaj pečenja i iritacija, a efikasnost može da se uporedi sa efikasnošću umereno potentnih steroida (97,98, 106).

Pored čistih preparata veoma često su u upotrebi i kombinacije dva ili više aktivnih sastojaka u cilju poboljšavanja dejstva i bržeg postizanja željenog efekta.

U lokalnom tretmanu psorijatičnih lezija veliku ulogu imaju i sredstva za negu psorijatične kože, koja održavaju kožu vlažnom, smanjuju pucanje i deskvamaciju i smanjuju osećaj zategnutosti, svrab i bolove. To su najčešće emolijensi – sredstva za omekšavanje i zamašćivanje kože i humektanti – preparati koji zadržavaju vlagu u koži, i danas postoji ogroman broj preparata dostupnih obolelim od psorijaze (107).

Kod umerene psorijaze ili ako lokalna terapija nije dala željeni efekat prelazi se na sledeći « stepenik » u terapiji – fototerapijske procedure.

Za blagotvorno dejstvo sunca na psorijazu zna se još od antičkih vremena, a danas se koriste u fototerapijskim tretmanima aparati koji isporučuju ultravioletno svetlo određene talasne dužine, radi postizanja poboljšanja u kliničkoj slici psorijaze.

UV svetlo je deo spektra sunčevog zračenja i u zavisnosti od talasne dužine deli se na UVC (talasne dužine od 100 do 290 nm), UVB (talasne dužine od 290 do 320nm) i UVA(talasne dužine od 320 do 400nm). UVC zraci koji imaju štetno dejstvo na žive organizme i ne dopiru do zemljine površine, jer ih apsorbuje ozonski sloj u atmosferi.

U fototerapiji psorijaze se koriste i UVB i UVA zračenje. UVB zračenje može koristiti ceo UVB spektar, i tada se naziva širokospektralna UVB terapija, a savremenija opcija je tzv uskosppektralno UVB zračenje gde se koristi samo mali deo UVB spektra u rasponu od 311 – 312 nm. Za postizanje optimalnog efekta terapija se sprovodi po utvrđenim protokolima. UVB zračenje prodire u glavnom u najpovršnije slojeve kože i koristi se kod tanjih psorijatičnih promena i lakših oblika psorijaze (108,109).

Kod upornijih kliničkih promena koristi se UVA zračenje (110). UVA zraci prodiru u dublje slojeve kože i primenjuju se zajedno sa fotosenzibilizatorskim supstancama, najčešće sa psoralenima, pa se ova vrsta fototerapije naziva i fotohemoterapija, ili PUVA (**Psoralen+UVA**).

Najsavremenije fototerapijske mogućnosti koje mogu da se koriste kod pojedinih oblika psorijaze (najčešće ograničenih, upornih lezija) su različite vrste laserskog zračenja, kao što su eksajmer laseri i pulsni laseri.

Najviši « stepenik » u terapiji obolelih od psorijaze je korišćenje sistemske terapije i ono se primenjuje kod teških oblika (više od 10% zahvaćenosti površine), kada bolest ne može da se kontroliše lokalnom ili fototerapijom, kada znatno remeti kvalitet života obolelog, ili kada posle drugih terapija dolazi do vrlo brzih relapsa (111,112).

Najčešće korišćeni lekovi su Acitretin, Metotreksat, Ciklosporin, a zadnjih godina se u terapiju sve više uvode razni biološki lekovi.

Metotreksat se za terapiju psorijaze koristi od 1970 godine. On deluje kao analog folne kiseline i daje se jednom nedeljno. Od štetnih dejstava najznačajnije su depresija kostne srži i hepatotoksično delovanje, zbog čega prilikom primene metotreksata treba da se redovno prate odgovarajući laboratorijski parametri (113, 114, 115).

Acitretin je druga generacija retinoida, lekova koji su derivati vitamina A, i deluje tako što redukuje hiperplaziju epidermalnih keratinocita. Najznačajniji neželjeni efekat retinoida je njihovo teratogeno dejstvo, zbog čega je neophodna striktna kontracepcija pri korišćenju kod žena u generativnom periodu (116, 117).

Ciklosporin je kalcineurinski inhibitor koji ima imunosupresivne efekte i primarno je bio namenjen za sprečavanje odbacivanja transplantata. Daje se kod obolelih od psorijaze u relativno kratkim periodima, da bi se izbegla ozbiljna neželjena dejstva – hipertenzija i optećenje bubrega(118).

Biološki lekovi su grupa lekova koji predstavljaju proteine, laboratorijski generisane iz živih ćelija, koji ciljaju pojedine delove imunog sistema. Kod psorijaze biološki lekovi blokiraju pojedine subtipove T limfocita ili specifične citokine, kao što je Faktor tumorske nekroze (TNF) ili pojedini interleukini (IL 12, IL17, IL23).

Pre uključivanja bioloških lekova u terapiju neophodno je uraditi test na tuberkulozu. Uobičajena neželjena dejstva bioloških lekova su sindrom nalik gripu, blage respiratorne infekcije i reakcija na mestu injiciranja.

Sa dužim korišćenjem bioloških lekova, pošto se radi o proteinskim agensima moguće je stvaranje antitela od strane domaćina, što ograničava primenu pojedinih preparata. Ispitivanja su pokazala da je moguće kombinovanje bioloških lekova sa standardnom antipsorijatičnom terapijom, čime je moguće smanjiti doze bioloških lekova i brže postići remisiju (119, 120).

Dalja istraživanja psorijaze donose nam i brojne nove lekove, koji u ovom trenutku nisu registrovani za primenu kod psorijaze, ili su u završnim fazama ispitivanja i još nisu široko primenjeni, i za koje će se u budućnosti naći mesto u arsenalu antipsorijatične terapije.

U ovu grupu možemo ubrojiti estre fumarične kiseline, leflunomid (inhibitor sinteze pirimidina) i apremilast, koji je selektivni inhibitor enzima fosfodiesteraze (121, 122).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. UVOD

Odavno je poznato da je psorijaza, posebno teški klinički oblici, udružena sa mnogim bolestima sa kojima deli slične patogenetske faktore, ali različite ciljne organe. Ovo mogu da budu onesposobljavajuće i životno ugrožavajuće bolesti, kao što su, arthritis, Kronova bolest, okluzivna vaskularna bolest, depresija, neki tipovi maligniteta i druge hronične inflamatorne bolesti koje su mnogo ređe kod kontrola koje nemaju psorijazu.

Epidemiološka istraživanja navode brojne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja : starost, pol, povišen krvni pritisak, visoke vrednosti serumskog holesterola, pušenje, eksceno konzumiranje alkohola, oboljevanje u porodici, gojaznost, nedostatak fizičke aktivnosti, psihosocijalne faktore, Diabetes mellitus, zagađenje vazduha. Dok pojedinačno učešće svakog od ovih faktora rizika varira u odnosu na različite zajednice i etničke grupe, značaj sveukupnog doprinosa ovih rizičnih faktora u nastanku kardiovaskularnih oboljenja je izuzetno veliki. Dok je neke od ovih faktora, kao što su starost, pol ili porodična anamneza nemoguće izmeniti, mnoge druge, kao što je hipertenzija, gojaznost, sedanterni način života, pušenje, je na sreću moguće modifikovati, pa tako i umanjiti rizik za nastanak nekog od kardiovaskularnih oboljenja.

Više studija je pokazalo da su kardiovaskularne bolesti i njima pridruženi faktori rizika mnogo češći kod pacijanata sa psorijazom nego u opštoj populaciji. Razlog ove povezanosti nije dovoljno poznat, mada se u poslednje vreme sve više istraživača iz različitih oblasti bavi ovim problemom.

Povišen procenat kardiovaskularnih bolesti kao što su miokardni infarkt ili moždani udar kod obolelih od psorijaze se danas smatra posledicom prisutnog hroničnog inflamatornog procesa, kod koga postoji permanentno povišen nivo proinflamatornih medijatora (interleukini 1,4,6,8,12/23, TNF-alfa). Inflamatorna kaskada u vaskularnom endotelu, preko serije patogenetskih mehanizama vodi do vaskularne ateromatoze i posledično do trombotičnih epizoda koje mogu da se jave i na centralnim i perifernim krvnim sudovima.

Kod pacijenata sa teškom i dugotrajnom psorijazom često dolazi i do pojave komorbiditeta koji su, bar jednim delom posledica primenjene sistemske terapije (sistemski kortikosteroidi, metotreksat, ciklosporin, PUVA). Udeo sistemske terapije u nastanku pridruženih oboljenja je teško precizno odrediti, ali, obzirom na to da se ova terapija koristi duže vreme i ponavlja u periodima egzacerbacija sigurno je da nuspojave ovih lekova imaju značajan udeo u nastanku komorbiditeta kod obolelih od Psoriasis vulgaris.

2.2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Osnovni cilj ovog istraživanja je utvrđivanje prisustva i učestalosti pojedinih faktora rizika (starost, nivo glikemije, arterijski pritisak, pušenje, Indeks telesne mase – BMI) za kardiovaskularna oboljenja kod naših pacijenata obolelih od PV u poređenju sa kontrolnom grupom.

2.2.1. Posebni ciljevi

Posebni ciljevi ovog istraživanja su:

- određivanje učestalosti faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja (starost, nivo glikemije, arterijski pritisak, pušenje, Indeks telesne mase – BMI) u odnosu na težinu kliničke slike Psoriasis vulgaris određenu PASI skorom;
- određivanje učestalosti faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja u odnosu na dužinu trajanja bolesti
- određivanje učestalosti faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja u odnosu na prethodno korišćenu sistemsku terapiju.

2.3. NAUČNO – RADNA HIPOTEZA

Cilj ovog istraživanja postavljen je na osnovu naučno radne hipoteze da je:

1. Plak psorijaza dermatosa u kojoj su pojedini faktori rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja (starost, nivo glikemije, arterijski pritisak, pušenje, Indeks telesne mase – BMI) češći nego u kontrolnoj grupi,
2. Učestalost faktora rizika proporcionalna težini kliničke slike osnovne bolesti,
3. Učestalost faktora rizika proporcionalna dužini trajanja osnovne bolesti,
4. Učestalost faktora rizika proporcionalna korišćenju sistemske terapije za lečenje P. vulgaris (sistemski kortikosteroidi, metotreksat, ciklosporin).

3. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. ISPITANICI

Istraživanje u okviru ove studije je bio sprovedeno na Klinici za kožne i polne bolesti, Kliničkog centra Niš tokom 2014 i 2015 godine.

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 150 pacijenata Klinike za kožne i polne bolesti, kod kojih je prethodno postavljena dijagnoza Psoriasis vulgaris, kao i 150 pacijenata ove Klinike, sa postavljenom dijagnozom drugog dermatološkog oboljenja, koji su predstavljali kontrolnu grupu.

Svi ispitanici, i u grupi sa psorijazom, kao i u kontrolnoj grupi su bili stariji od 18 godina.

Svi ispitanici su bili upoznati sa predmetom istraživanja i potpisali su informativni pristnak.

Studija je dizajnirana kao uporedna studija preseka, a u istraživačku grupu uključeno je 150 pacijenata sa kliničkom slikom teške plak psorijaze lečenih u pomenutom periodu ambulantno ili hospitalno u Klinici za kožne i polne bolesti Kliničkog centra Niš. Kod svih ispitanika je dijagnoza Psoriasis vulgaris postavljena kliničkim pregledom i/ili histopatološkim pregledom, a težina određena merenjem PASI skora koji je bio jednak ili veći od 10.

Kontrolnu grupu je činilo 150 pacijenata sličnih starosnih i polnih karakteristika, koji su u istom periodu lečeni ambulantno ili hospitalno u Klinici za kožne i polne bolesti Kliničkog centra Niš, a koji su imali drugo dermatološko oboljenje. U kontrolnu grupu nisu bili uključivani pacijenti koji su imali neku inflamatornu dermatozu, koji su u trenutku ispitivanja primali antiinflamatornu terapiju, pacijenti sa malignim oboljenjem, kao ni pacijenti koji su među bliskim srođnicima imali obolele od psorijaze.

Po uključivanju u studiju svi učesnici su (u okviru istraživačke i kontrolne grupe) najpre razvrstavani po starosti i polu.

Grupu pacijenata sa psorijazom činilo je 96 pacijenata muškog pola i 54 pacijenta ženskog pola, a kontrolnu grupu je činilo 68 muških ispitanika i 82 ispitanika ženskog pola .

3.2. METODE ISTRAŽIVANJA

3.2.1. Istorija bolesti

U ispitaničkoj grupi, kod svih pacijenata je po uključivanju u istraživanje uzeta detaljna anamneza, uz pažljivo prikupljanje podataka vezanih za početak bolesti, dužinu trajanja bolesti, faktore okidače za pojavu oboljenja, kao i detaljnih podataka o načinu lečenja psorijaze i vrsti terapije koja je korišćena tokom trajanja bolesti.

Svaki vid sistemskog lečenja Psoriasis vulgaris (peroralnog ili parenteralnog) je posebno evidentiran. Pacijenti koji su tokom trajanja bolesti bar jednom dobijali neku vrstu sistemskog lečenja za psorijazu (PV) u trajanju od najmanje dve nedelje, svrstani su u grupu pacijenata sa sistemskom terapijom. Pregledom dobijenih podataka utvrđeno je da su pacijenti u ispitaničkoj grupi dobijali samo tri medikamenta za sistemsku terapiju psorijaze: kortikosteroidne preparate, bilo oralno ili parenteralno (Prednison, Metil – prednizolon, Deksaizon), Acitretin i Metotreksat. U ispitaničkoj grupi nije bilo pacijenata koji su koristili druge sistemske lekove (Ciklosporin, biološki lekovi i dr).

U porodičnoj anamnezi kod svih ispitanika uzeti su detaljni podaci o postojanju Psoriasis vulgaris kod najbližih srodnika.

3.2.2. PASI skor

Po uključivanju u studiju, prilikom prvog pregleda u Klinici za kožne i polne bolesti kod svih pacijenata kojima je postavljena dijagnoza plak psorijaze, najpre je određivan PASI skor.

Indeks proširenosti i ozbiljnosti psorijaze (Psoriasis Area and Severity Index – PASI) je trenutno metod zlatnog standarda za procenu težine kliničke slike plak psorijaze. Psorijaza je kompleksna bolest i ne postoje klasični biohemijski parametri koji bi pomogli u objektivizaciji težine kliničke slike psorijaze, kao ni druge vrste mernih parametara koji bi služili u svrhu objektivnog stadiranja bolesti(123).

Zbog toga su Fredrikson i Paterson razvili 1978.godine PASI skor, kao relativno jednostavno oruđe za procenu efekata retinoidne terapije kod hronične plak psorijaze (92) i ovaj algoritam je postao korisno oruđe u proceni težine kliničke slike i proceni efekata primenjene terapije.

PASI skor se dobija tako što se površina tela podeli na četiri regije:

1. Glava i vrat, (g)
2. Gornji ekstremiteti, (r)
3. Trup do prepona (t) i
4. Noge sa glutelanom regijom (n).

Na svakoj od ovako određenih površina proceni se udeo zahvaćenosti površine tela psorijazom, izražen u procentima (A) i dodeli mu se numerička vrednost od 1 – 6 prema navedenoj skali :

0. 0% (bez lezija)

1. 10%
2. 10– 30%
3. 30–50%
4. 50–70%
5. 70– 90%
6. 90– 100% .

Takođe na svakoj od navedenih površina procenjuje se izraženost osnovnih znakova psorijaze: eritem (E), infiltracija (I) i deskvamacija (D) i dodeljuje im se ocena od 0 - 4:

0. Bez znakova psorijaze;
1. Blag,
2. Umeren,
3. Ozbiljan
4. Veoma ozbiljan.

Krajnji rezultat se dobija izračunavanjem po formuli (Psoriasis assessment tools in clinical trials. S R Feldman, G G Krueger. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):ii65–ii68.) :

$$\text{PASI} = 0.1 (\text{Eg} + \text{Ig} + \text{Dg}) \text{Ag} + 0.2 (\text{Er} + \text{Ir} + \text{Dr}) \text{Ar} + 0.3 (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt}) \text{At} + 0.4 (\text{En} + \text{In} + \text{Dn}) \text{An}$$

Vrednosti PASI skora se kreću od 0 – 72 , i danas, i pored nekih ograničenja, ovaj način procene se smatra najprimenjivijim u populacionim studijama za procenu umerene do teške psorijaze, kao i u studijama koje prate efekte antpsorijazne terapije.

Iako nema precizno određenih opsega PASI skora u odnosu na težinu kliničke slike, opšte je prihvaćeno da PASI skor ≥ 10 označava tešku plak psorijazu (124).

U našoj studiji samo pacijenti sa PASI skorom ≥ 10 su uzimani za statističku obradu.

Posle uključivanja u istraživanje i u grupi ispitanika i u kontrolnoj grupi prikupljeni su podaci u odnosu na postojanje pojedinih faktora rizika za oboljevanje od kardiovaskularnih bolesti.

3.2.3. Štetne navike

U okviru prikupljanja anamnestičkih podataka posebno su evidentirane štetne navike: pušenje i konzumiranje alkoholnih pića.

Ispitanici su se izjašnjavali o upotrebi i vrsti duvana koji koriste. Prema odgovorima svi ispitanici su svrstavani u jednu od dve grupe, koje su formirane koristeći definiciju Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) Sjedinjenih Američkih Država.

Prema CDC, redovni (aktuelni) pušač je osoba koja je tokom života ispušila bar 100 cigareta i koja u trenutku ispitivanja puši, bilo svakodnevno ili povremeno. Osobe koje su tokom života ispušile bar 100 cigareta, i koje u trenutku ispitivanja ne puše uopšte, smatraju se bivšim pušačima, a u trećoj grupi su osobe koje nikada nisu pušile, ili su popušile manje od 100 cigareta(125).

U prvu grupu naših ispitanika i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi svrstani su aktuelni i bivši pušači. Ovo je urađeno jer algoritam za izračunavanje kardiovaskularnog rizika predviđa samo dve kategorije u odnosu na konzumaciju duvana.

Pacijenti koji nikad nisu pušili svrstani su u grupu nepušača.

Upotreba alkoholnih pića je klasifikovana prema definiciji i preporukama Nacionalnog Instituta za zloupotrebu alkohola i alkoholizam, u okviru Nacionalnog Instituta za zdravlje Sjedinjenih Američkih Država(126).

Prema ovim preporukama, umerena upotreba alkoholnih pića podrazumeva jedno piće dnevno za žene i dva pića dnevno za muškarce, pri čemu nije presuđujuća vrsta alkoholnog pića, već količina unetog alkohola, i pri čemu se računa da jedno standardno piće ima 14 grama čistog alkohola.

Opijanje se prema preporukama Nacionalnog Instituta za zloupotrebu alkohola i alkoholizam definiše kao uzimanje alkoholnih pića u količini koja postiže koncentraciju alkohola u krvi od 0,08g/dL, što se uobičajeno postiže ispijanjem četiri pića kod žena i pet pića kod muškaraca tokom dva sata.

Na osnovu ovih preporuka sve ispitanike i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi smo podelili u tri grupe: osobe koje uopšte ne konzumiraju alkohol, osobe koje umereno konzumiraju alkohol i osobe koje konzumiraju alkohol iznad umerenih količina.

3.2.4. Antropometrijska merenja

Kod svih pacijenata, i u grupi ispitanika i u kontrolnoj grupi obavljena su antropometrijska merenja u Klinici za kožne i polne bolesti Kliničkog centra u Nišu, u skladu sa preporukama Internacionalnog biološkog programa (IBP) za antropometrijska merenja(127).

Za merenje telesne mase (TM) korišćena je decimalna vaga, a telesna masa je izražavana u kilogramima.

Telesna visina (TV) je merena u stojećem položaju sa normalnim položajem ramena, standardnim visinomerom, pacijentima bez obuće. Telesna visina je izražavana u metrima.

Podaci dobijeni ovi merenjima poslužili su da se i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi izračuna indeks telesne mase (Body Mass Index – BMI).

3.2.5. Indeks telesne mase

Indeks telesne mase ili Quetelet-ov indeks, nazvan je po belgijskom matematičaru Adolfu Kueteleu, koji ga je prvi razvio, tokom prve polovine 19. veka. Od početka sedamdesetih godina 20.veka, kada je dobio naziv Indeks telesne mase, intenzivno se koristi u epidemiološkim studijama, kao dobar pokazatelj relativne gojaznosti. U samom početku, autori indeksa su naglasili da je kreiran za populacione studije, a ne za individualne procene. I pored brojnih ograničenja, Indeks telesne mase je generalno prihvaćen kao dobar parametar u proceni korelacije između ispitivanih grupa, a nešto manje pouzdan parametar u proceni gojaznosti.

BMI se izračunava se po formuli:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Telesna masa (kg)}}{\text{Telesna visina}^2 \text{ m}}$$

Raspon pojedinih kategorija u odnosu na vrednosti Indeksa telesne mase dat je od strane Svetske zdravstvene organizacije i pokazan u tabeli 2. (128).

Tabela 2. Kategorije u okviru BMI

Kategorija	BMI (kg/m ²)	
	od	Do
Veoma ozbiljna pothranjenost		15.0
Ozbiljna pothranjenost	15	16

Pothranjenost	16	18.5
Normalna (zdrava) težina	18.5	25
Povećana težina	25	30
Gojaznost (Klasa I) umerena	30	35
Gojaznost (Klasa II) ozbiljna	35	40
Gojaznost (Klasa III) veoma ozbiljna	40	

3.2.6. Arterijski pritisak

Kod svih pacijenata uključenih u studiju meren je krvni pritisak aneroidnim svingomanometrom, marke «CK 112» proizvođača Spirit Medical, prema aktuelnim preporukama za merenje krvnog pritiska (129)

Kao normalne vrednosti uzete su one iz preporuka Evropskog udruženja za hipertenziju i Evropskog udruženja za kardiologiju (European Society of Hypertension, European Society of Cardiology: ESH-ESC)(130), prikazane u Tabeli 3.

Tabela 3. Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska

Kategorije	Sistolni pritisak mmHg	Dijastolni pritisak mmHg
Optimalni	<120	<80
Normalan	120-129	80-84
Visoko normalan	130-139	85-89

Hipertenzija	1. stepen	140-159	90-99
(blaga)			
Hipertenzija	2. stepen	160-179	100-109
(srednje teška)			
Hipertenzija	3. stepen	≥ 180	≥ 110
(teška)			

Takođe , od svih ispitanika, i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi uzeti su podaci o terapiji za hipertenziju koju eventualno, koriste. U podgrupu pacijenata koji uzimaju lekove svrstani su svi pacijenti koji su redovno ili povremeno uzimali antihipertenzivne lekove koje je ordinirao lekar opšte prakse ili kardiolog.

3.2.7. Biohemijski parametri

Kod svih ispitanika rađeni su osnovni biohemijski parametri, posle uzorkovanja krvi i određivane vrednosti nivoa glukoze i C – reaktivnog proteina u krvi.

Svi ispitanici (i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi), koji su u istoriji bolesti naveli da boluju od Diabetes mellitus-a, bilo I ili II tipa, i redovno korste terapiju za dijabetes preporučenu od endokrinologa, svrstani su u podgrupe sa dijabetesom.

Kod ispitanika koji nisu imali informaciju o vrednostima šećera u krvi, onih koji su povremeno imali granične ili povišene vrednosti glikemije ali nisu dalje ispitivani, kao i kod pacijenata čije su vrednosti jutarnje glikemije bile granične (5,9 – 6,1 mmol/L) ponavljane su vrednosti jutarnje glikemije posle osmočasovnog noćnog gladovanja i rađen konsultativni pregled endokrinologa. Kod manjeg broja pacijenata je tako postavljena dijagnoza dijabetesa,

uz adekvatnu antidijabetičnu terapiju, i oni su naknadno svrstani u podgrupu sa Diabetes mellitus.

Vrednosti glikemije su određivane spektrofotometrijskim kinetičkim UV testom za kvantitativno određivanje glukoze, na automatskom analizatoru Beckman Coulter AU 680.

3.2.8. Izračunavanje faktora rizika za nastanak KVD

Na osnovu prikupljenih podataka za sve ispitanike, i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi izračunavan je desetogodišnji faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti prema algoritmu razvijenom iz Framingham studije srčanih oboljenja (Framingham Heart Study - FHS), projekta Nacionalnog instituta za pluća srce i krv (National Heart, Lung and Blood Institute - NHLBI) i Bostonskog Univerziteta.

Ova epidemiološka studija, započeta davne 1948. godine, identifikovala je brojne zajedničke činioce koji doprinose nastanku i razvoju kardiovaskularnih oboljenja, prateći razvoj kardiovaskularnih bolesti kroz veoma dug vremenski period (od početka pedesetih godina dvadesetog veka), kod tri generacije učesnika u studiji, prvobitno stanovnika gradića Framingham u Masačusetsu.

Opšte je prihvaćeno da su godine, pol, povišeni krvni pritisak, pušenje, dislipidemija i dijabetes glavni faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Takođe se zna da se faktori rizika javljaju u klasterima i međusobno multiplikuju svoje uticaje. Podaci dobijeni u FHS pokazuju da se kardiovaskularni incidenti javljaju često iznenada, bez upozorenja, što naglašava potrebu za preventivnim delovanjem (131,132,133,134,135).

Na osnovu nalaza iz studije definisana je potreba za jednostavnim oruđem, koje bi procenjivalo ukupni kardiovaskularni rizik (koronarna smrt, infarkt miokarda, koronarna insuficijencija, angina, ishemijski moždani udar, hemoragični moždani udar, tranzijentni ishemijski atak, periferna arterijska bolest, srčana slabost).

Na osnovu ovih zahteva izrađen je multivarijabilni interaktivni kalkulator, jednostavno oruđe, pogodno za ambulantnu upotrebu, koje na osnovu datih podataka određenog ispitanika, izračunava njegov desetogodišnji kardiovaskularni rizik i upoređuje ga sa očekivanim.

Za ambulantno izračunavanje desetogodišnjeg ukupnog kardiovaskularnog rizika se u obzir uzimaju pol, godine, vrednost sistolnog arterijskog pritiska kao i to da li osoba koristi antihipertenzivnu terapiju ili ne, pušenje, prisutan Diabetes mellitus i vrednosti Indeksa telesne mase (BMI).

Kalkulatoru se može pristupiti preko veb adrese: www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#

General CVD Risk Prediction Using BMI

Sex: M: F

Age (years):

Systolic Blood Pressure (mmHg):

Treatment for Hypertension: Yes: No

Current smoker: Yes: No

Diabetes: Yes: No

Body Mass Index:

Your Heart/Vascular Age: 30

10 Year Risk

	Your risk	1.1%
	Normal	1.1%
	Optimal	0.7%

Slika 6. Snimak ekrana sa prikazanim podacima u kalkulaciji

Pored gore navedenih faktora rizika za pojavu kardiovaskularne bolesti u ovom istraživanju sagledana su i dva parametra koja prema literaturi imaju prediktivnu vrednost u proceni pacijenata sa rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti, a koja nisu uključena u FHS .

3.2.9. C – reaktivni protein

Kod svih ispitanika i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi u okviru merenja biohemijskih parametara određena je vrednost C – reaktivnog proteina (CRP), parametra čiji nivoi korelišu sa rezultatima predviđenog desetogodišnjeg rizika za kardiovaskularne bolesti određenih Framingam skorovanjem (FHS) (136, 137).

C – reaktivni protein je pentamerni protein akutne faze inflamatornog odgovora, koji se sintetiše u jetri. Njegova koncentracija u plazmi se povećava pod dejstvom Interleukina – 6 , koga sekretuju makrofagi i T limfociti. Njegova fiziološka uloga je da se vezuje za lizofosfatidilholin na površini oštećenih ili mrtvih ćelija u cilju aktivacije sistema komplementa preko C1q kompleksa. (138)

Vrednosti C - reaktivnog proteina su određivane imunoturbidimetrijskim testom za kvantitativno određivanje CRP u humanom serumu i plazmi, aparatom Beckman Coulter AU 680, izražene u mg/L (referentni opseg 0,0-5,0 mg/L).

3.2.10. Indeks odnosa arterijskog pritiska na nadlaktici i skočnom zglobu (ABI)

Kod svih ispitanika u ovoj studiji (i u istraživačkoj i u kontrolnoj grupi) određen je i Indeks odnosa arterijskog pritiska na nadlaktici i skočnom zglobu (Ankle – Brachial Pressure Index – ABI).

ABI se smatra pouzdanim pokazateljom stanja perifernih arterijskih krvnih sudova i koristi se kao dijagnostičko oruđe u svakodnevnom radu i u brojnim studijama koje procenjuju stanje

arterijske cirkulacije, ne samo donjih ekstremiteta, već celog tela, pa samim tim može da se primeni i kao prediktivni faktor u proceni kardiovaskularnog rizika (139, 140).

Ovaj indeks se dobija kada se podeli vrednost arterijskog pritiska (AP) koja se dobije merenjem u visini skočnog zgloba sa vrednošću arterijskog pritiska dobijenog merenjem na nadlaktici.

ABI se izračunava po formuli:

$$\text{ABI (potkolenica)} = \frac{AP \text{ (noga)}}{AP \text{ (ruka)}}$$

U toku našeg ispitivanja procedura je izvođena tako da se pacijent postavi u udoban, ležeći položaj, sa rukama pored tela. Merenja su izvođena na aparatu Smartdop 50EX, proizvođača HADECO Inc.

Manžetna sfingomanometra je postavljana i naduvavana u blizini arterije čiji se pritisak merio i naduvavao se vazduh, sve dok pomoću sonde Doplerovog ultrazvučnog detektora nije prestajao da se čuje arterijski puls. Tada je manžetna postepeno izduvavana, dok se ponovo nije čuo puls pomoću Doplerove sonde. U tom trenutku je beležena vrednost na sfingomanometru, kao vrednost arterijskog pritiska za tu arteriju.

Merenja su vršena na Arteria tibialis posterior i Arteria dorsalis pedis obe potkolenice i viša od dve vrednosti je korišćena za izračunavanje ABI za tu nogu.

Za procenu arterijskog pritiska brahijalne arterije uzimana je viša od dve vrednosti arterijskog pritiska, merenog na levoj i desnoj ruci. Dobijeni podaci su korišćeni u gore navedenoj formuli i dobijan je ABI za svakog ispitanika.

Kao referentne vrednosti uzete su preporuke iz vodiča za tretman pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću iz 2011 (141) navedene u Tabeli 4.

Tabela 4. Vrednosti ABI

ABI vrednosti	Interpretacija
Iznad 1,2	Abnormalne , očvršćavanje krvnih sudova
1,0 – 1,2	Normalne vrednosti
0,90 – 0,99	Prihvatljive vrednosti
0,80 – 0,89	Izvesna arterijska bolest
0,5 – 0,79	Umerena arterijska bolest
Ispod 0,50	Teška arterijska bolest

4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Dobijeni podaci su uneseni u bazu podataka, sređeni tabelarno i prikazani grafički.

U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, medijane i interkvartilne razlike, ili u vidu apsolutnih ili relativnih brojeva.

Testiranje normalnosti podataka je vrešeno Kolmogorov-Smirnov testom.

Za upoređivanje dve grupe podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćen je t-test, ukoliko distribucija podataka nije normalna korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje tri ili više grupa podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćena je ANOVA, a kao post hoc analiza korišćen je Tukey-ev test. Ukoliko nije zadovoljena normalna distribucija pri poređenju tri i više grupa podataka korišćen je Kruskal-Wallis-ov test, u tom slučaju kao post hoc analiza korišćen je Mann-Whitney-jev U test.

Radi utvrđivanja međupovezanosti između ispitivanih varijabli određivan je Pirsonov koeficijent proste linearne korelacije, odnosno Spirmanov koeficijent rang korelacije u zavisnosti od distribucije podataka.

Statistička obrada podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$.

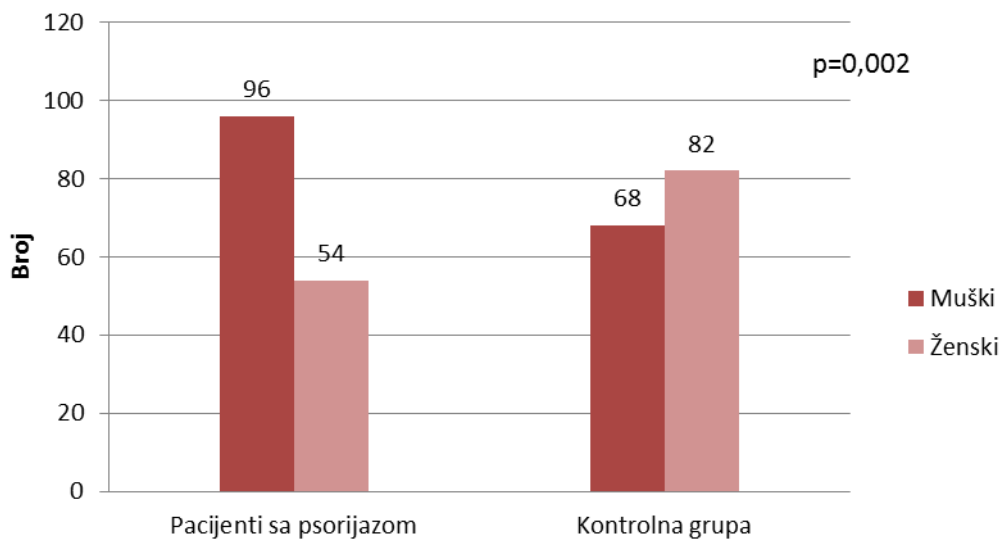
4.1. Demografske i kliničke karakteristike u odnosu na ispitivane grupe

4.1.1. Demografske karakteristike ispitivanih grupa

U istraživanje je uključeno 150 pacijenata sa psorijazom i 150 ispitanika u kontrolnoj grupi. Prosečna starost pacijenata sa psorijazom je $53,58 \pm 13,11$ godina (Min 30 godina, Max 78 godina), a u kontrolnoj grupi $54,19 \pm 14,06$ (Min 30, Max 77). Utvrđeno je da su grupe ujednačene prema starosti ($t=0,391$, $p=0,696$).

Grupu pacijenata sa psorijazom činilo je 96 muških pacijenata (64,00%) i 54 ženskih pacijenata (36,00%), a kontrolnu grupu je činilo 68 muških ispitanika (45,30%) i 82 ispitanika ženskog pola (54,70%)(Grafikon 1). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u polu između ispitivanih grupa ($X^2=9,805$, $p=0,002$).

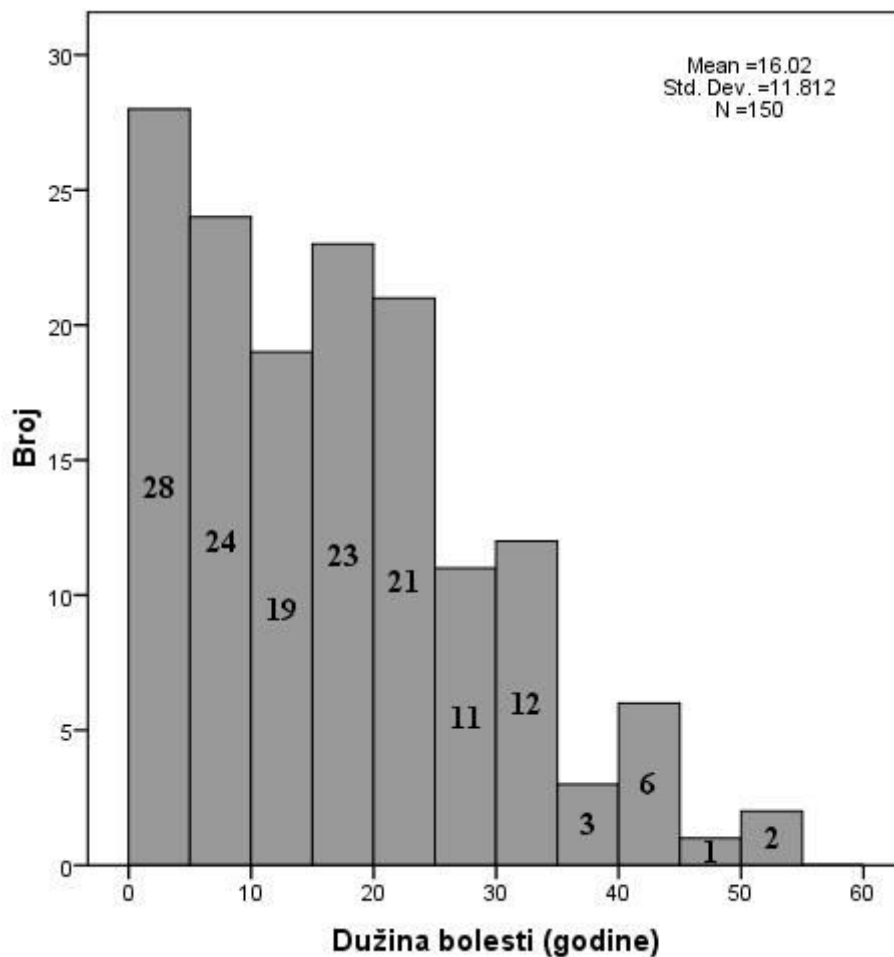
Grafikon 1. Demografske karakteristike ispitivanih grupa



4.1.2. Kliničke karakteristike ispitivanih grupa

Prosečna dužina bolesti je $16,02 \pm 11,81$ godina. Najkraće trajanje bolesti u ispitivanoj grupi bilo je godinu dana, a najduže 51 godina (Tabela 5). Distribucija trajanja bolesti prikazana je na grafikonu 2. Najveći broj pacijenata boluje od psorijaze manje od 10 godina (52 pacijenata – 34,70%), a zatim od 10-20 (42 pacijenata – 28,00%).

Grafikon 2. Dužina trajanja psorijaze



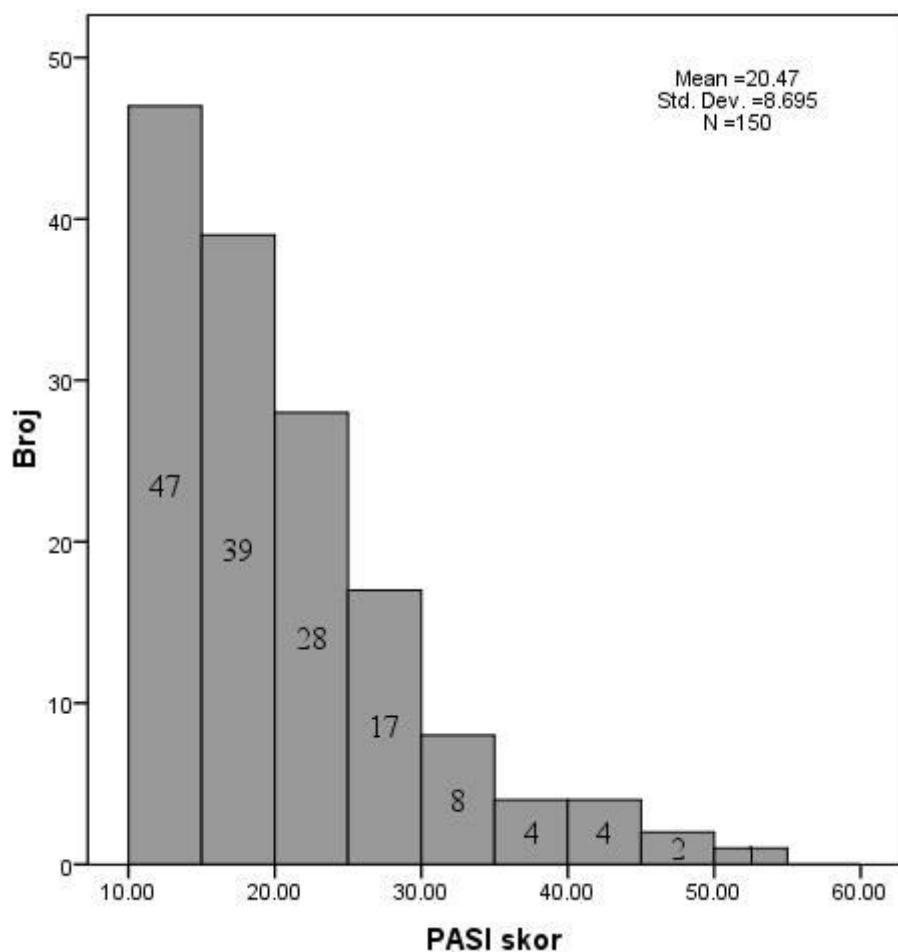
Prosečna vrednost PASI skora je $20,47 \pm 8,70$ (Tabela 5). Najveći broj pacijenata je imao vrednosti skora između 10-20 (86 pacijenata – 57,33%), zatim u intervalu od 20-30 (45

pacijenata – 30,00%), a sa porastom PASI skora učestalost pacijenata je sve manja (Grafikon 3).

Tabela 5. Kliničke karakteristike pacijenata sa psorijazom

Parametar	Broj	AS	SD	Medijana	Min	Max
Dužina bolesti (godine)	150	16,02	11,81	15,00	1,00	50,00
PASI	150	20,47	8,70	18,20	10,20	53,00

Grafikon 3. Vrednosti PASI skora



4.2. Prisutnost štetnih navika u ispitaničkoj i kontrolnoj grupi

Pacijenti sa psorijazom statistički značajno češće puše u odnosu na ispitanike kontrolne grupe (68,70% prema 54,70%, $X^2=5,640$, $p=0,018$). Alkohol ne konzumira 51,30% pacijenata sa psorijazom i 48,00% ispitanika kontrolne grupe (Tabela 6). Alkohol konzumira 5,30% pacijenata sa psorijazom i 29,30% ispitanika kontrolne grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti konzumiranja alkohola između ispitivanih grupa ($X^2=37,478$, $p<0,001$).

Tabela 6. Navike vezane za pušenje i konzumiranje alkohola između ispitivanih grupa

Parametar	Ukupno	Pacijenti sa psorijazom	Kontrolna grupa	X^2	p
Pušači	185 (61,70)	103 (68,70)	82 (54,70)†	5,640	0,018
Konzumiranje alkohola					
Ne	123 (50,20)	77 (51,30)	72 (48,00)	37,478	<0,001
Da	39 (15,90)	8 (5,30)	44 (29,30)		
+/-	83 (33,90)	65 (43,30)	34 (22,70)		

†broj (%)

4.3. Parametri vezani za Framingamov skor u ispitivanim grupama

Grupe su ujednačene prema starosti ($p=0,696$), vrednostima sistolnog pritiska ($p=0,848$), BMI ($p=0,065$), učestalosti pušenja ($p=0,354$), učestalosti dijabetesa ($p=0,476$), primeni lekova

($p=0,912$). Vrednosti Framingamovog rizik skora ne razlikuju se statistički značajno između ispitivanih grupa ($p=0,282$).

Tabela 7. Parametri vezani za Framingamov rizik skor u ispitivanim grupama

Parametar	Pacijenti sa psorijazom	Kontrolna grupa	t/*/**	p
Starost	53,58±13,11	54,19±14,06	0,391	0,696
STA	141,40±23,22	139,63±16,34	0,191*	0,848
BMI	27,88±4,99	26,64±3,85	1,848*	0,065
Pušenje	101 (67,30)	57 (60,60)	0,861**	0,354
Lek	79 (52,70)	51 (54,30)	0,012**	0,912
Dijabetes	29 (19,30)	14 (14,90)	0,509**	0,476
KVB rizik	29,52±24,43	26,99±23,95	1,077*	0,282

T – t-test, * Man-Whitney test, ** - Hi-kvadrat test

4.4. ABI i CRP u ispitivanim grupama

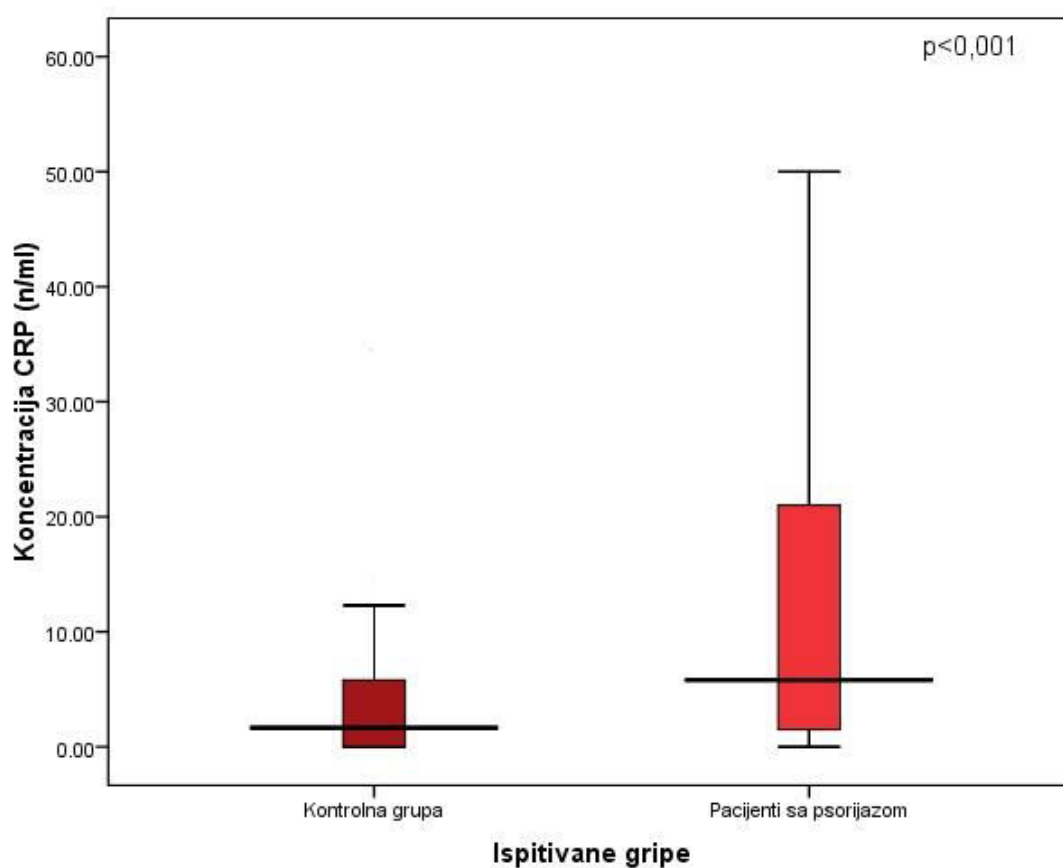
Vrednost ABI skora je ujednačena u odnosu na grupe ($p=0,801$). Koncentracija CRP je statistički značajno veća kod pacijenata sa psorijazom ($z=6,325$, $p<0,001$).

Tabela 8. ABI i CRP u odnosu na ispitivane grupe

Parametar	Pacijenti sa psorijazom	Kontrolna grupa	z	p
ABI	0,94±0,08	0,94±0,09†	0,252	0,801
	1,00 (0,70-1,20)	1,00 (0,70-1,00)‡		
CRP	16,87±25,07	4,35±6,49	6,325	<0,001
	5,80 (0,00-121,00)	1,35 (0,00-35,00)		

† - aritmetička sredina ± standardna devijacija, ‡ - medijana (Min-Max), z – Man-Whitney test

Grafikon 4. Koncentracija CRP u odnosu na ispitivane grupe



4.5. Povezanost ispitivanih parametara kod pacijenata sa psorijazom

4.5.1. Vrednosti PASI skora i dužine bolesti u odnosu na Framingamov rizik skor

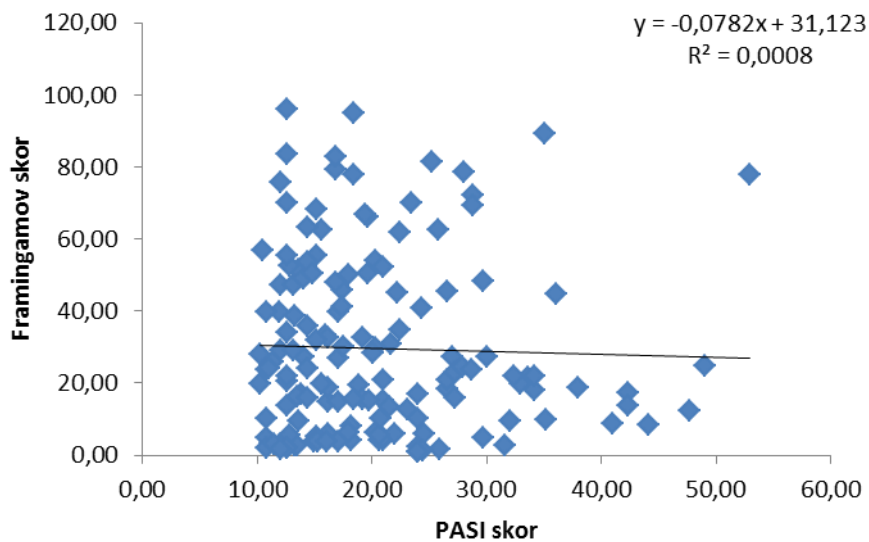
Kod pacijenata sa psorijazom postoji statistički značajna pozitivna korelacija dužine bolesti sa Framingamovim rizikom za KVB($r=0,209$, $p=0,010$)(Grafikon) i normalnim rizikom ($r=0,230$, $p=0,005$)(Grafikon). **Između PASI skora i Framingamovog skora i normalnog rizika ne postoji statistički značajna povezanost (Tabela, Grafikon).**

Tabela 9. Povezanost PASI skora i dužine bolesti sa Framingamovim rizik skorom i normalnim rizikom

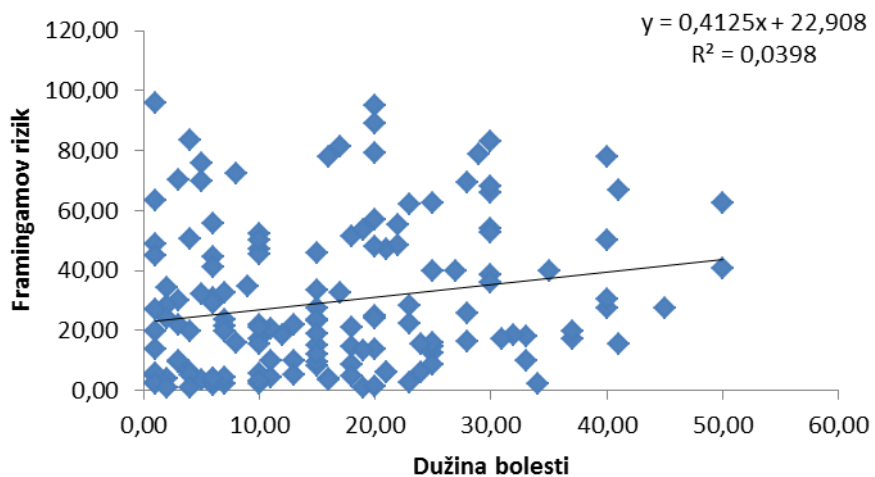
Parametar	Dužina bolesti	F. skor	Normalni rizik
PASI	0,317**	-0,024	0,038†
	<0,001	0,767	0,645‡
Dužina bolesti	-	0,209*	0,230**
		0,010	0,005
Framingamov skor		-	0,829**
			<0,001

†- Pirsonov koeficijent korelacije (r), ‡- p-vrednost

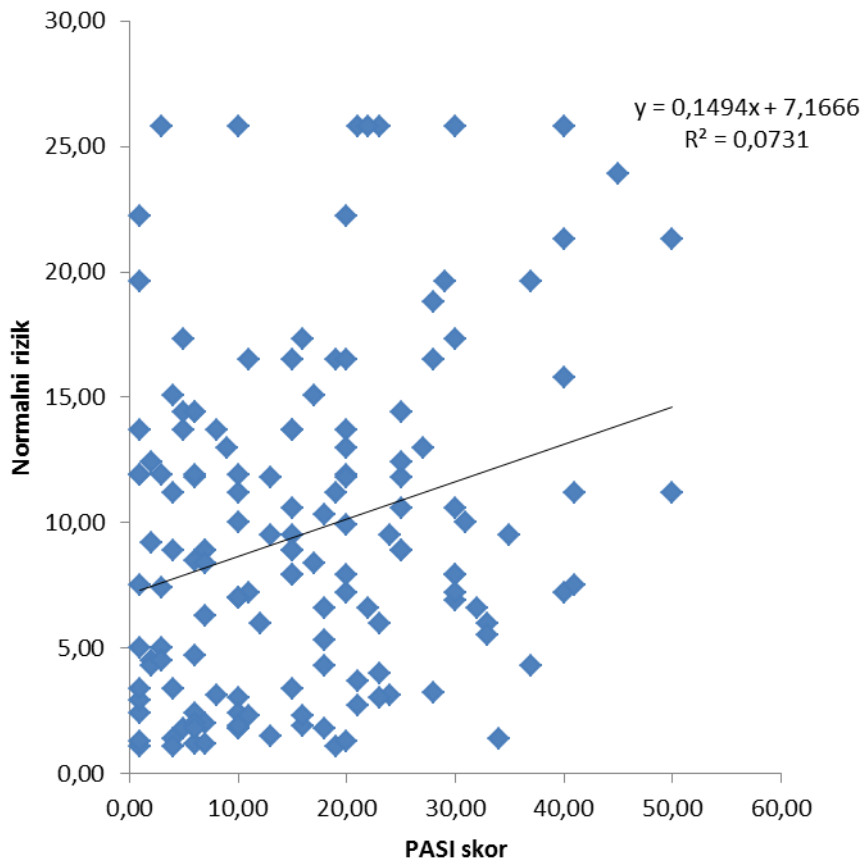
Grafikon 5. Povezanost PASI skora i Framingamovog skora (regresiona jednačina, koeficijent determinacije)



Grafikon 6. Povezanost dužine bolesti i Framingamovog rizik skora (regresiona jednačina, koeficijent determinacije)



Grafikon 7. Povezanost dužine bolesti i kardiovaskularnog rizika (regresiona jednačina, koeficijent determinacije)



4.5.2. Vrednosti ispitivanih parametara kod obolelih od psorijaze u odnosu na pol

Muški pacijenti su bili stariji u odnosu na žene ali nije bilo statistički značajne razlike. Dužina bolesti je statistički značajno veća kod muških pacijenata u odnosu na ženske pacijente sa psorijazom ($z=2,019$, $p=0,043$). Vrednosti PASI skora,ABI i CRP statistički značajno se ne razlikuju u odnosu na pol kod pacijenata sa psorijazom (Tabela).

Tabela 10. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa psorijazom u odnosu na pol

Parametar	Muški	Ženski	t/*	p
	n=96	n=54		
Starost	54,01±13,08	51,98±14,75	0,842	0,402
Dužina bolesti	17,41±11,89	13,56±11,36	2,019*	0,043
PASI skor	21,35±8,98	18,86±7,99	1,860*	0,063
ABI	1,00±0,73	0,96±0,07	0,857*	0,391
CRP	19,34±26,75	12,47±21,28	1,943*	0,052

t- t –test, * Man-Whitey test

Tabela 11. Navike vezane za pušenje i konzumiranje alkohola u odnosu na pol kod pacijenata sa psorijazom

Parametar	Muški	Ženski	X²	p
	n=96	n=54		
Pušenje	71 (74,00)	32 (59,30)	2,821	0,093
Konzumiranje alkohola				
Ne	27 (28,10)	50 (92,60)	66,201	<0,001
Da	8 (8,30)	0		
+/-	61 (63,50)	4 (7,40)		

X² – Hi kvadrat test

Većina pacijenata sa psorijazom puši, bez obzira na pol ($p=0,093$). Učestalost konzumiranja alkohola se statistički značajno razlikuje u odnosu na pol ($p<0,001$). Većina ženskih pacijenata se izjasnili da ne konzumira alkohol (92,60%), a svega 28,10% muških pacijenata se izjasnilo da ne konzumira alkohol (Tabela 11).

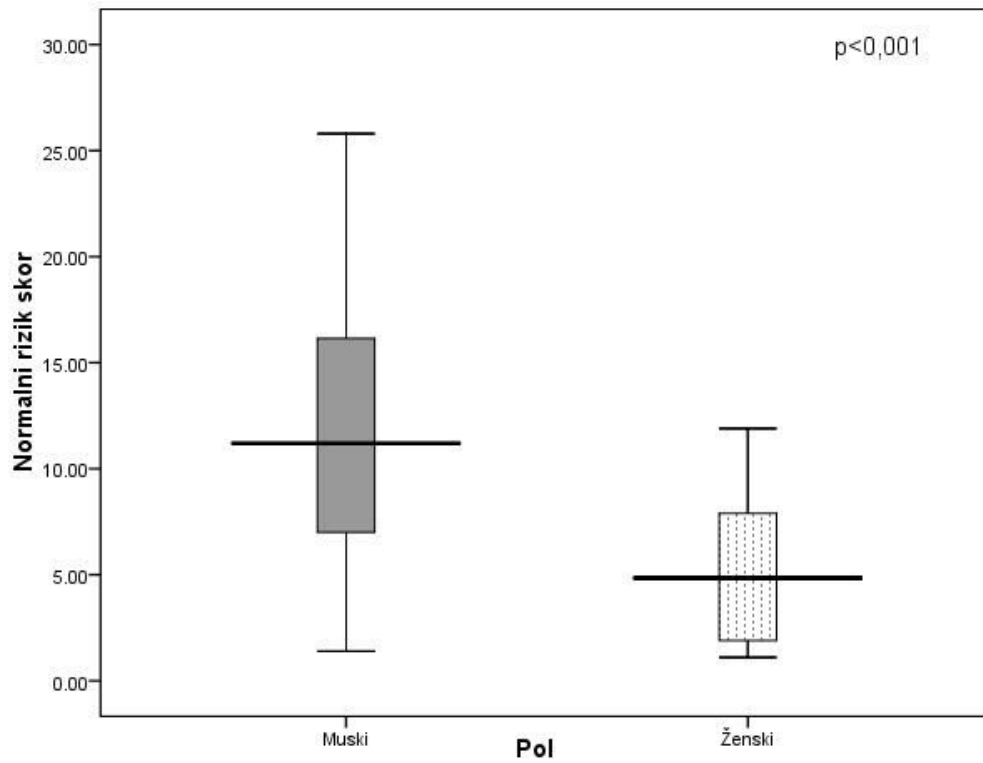
Starost, vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, BMI, učestalost pušenja i dijabetesa se statistički značajno ne razlikuju u odnosu na pol kod pacijenata sa psorijazom (Tabela 12). Učestalost primene medikamentozne terapije za hipertenziju se statistički značajno razlikuje u odnosu na pol ($p=0,039$). Ženski pacijenti sa psorijazom su statistički značajno češće pod medikamentoznom terapijom u odnosu na muške pacijente (64,80% vs 45,80%). Framingamov rizik je statistički značajno veći kod muških pacijenata u odnosu na ženske pacijente sa psorijazom ($p<0,001$)(Grafikon 8).

Tabela 12. Parametri vezani za faktore rizika u odnosu na pol

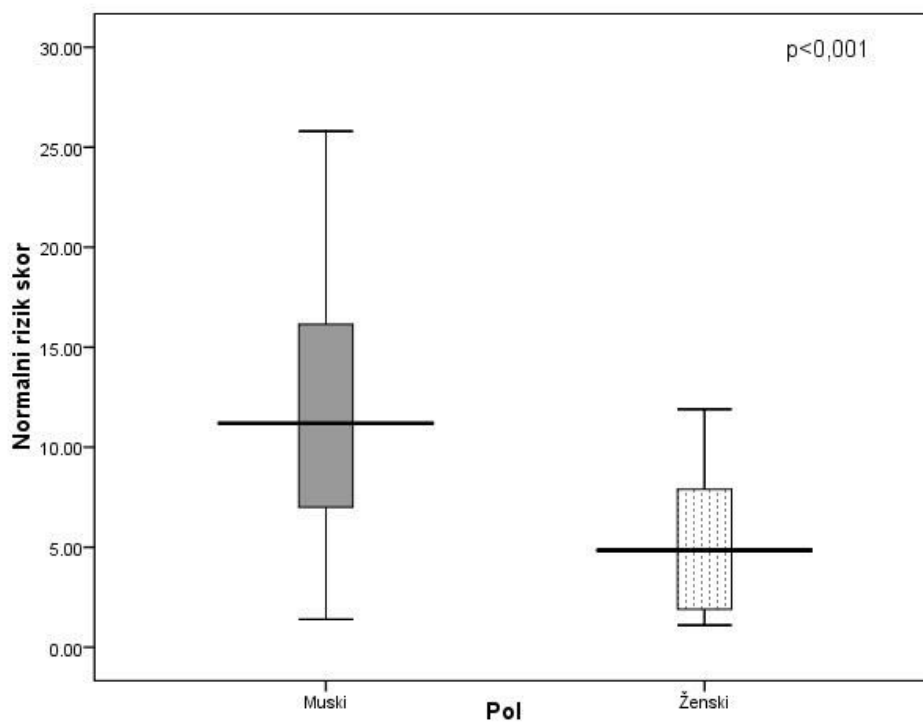
Parametar	Muški n=96	Ženski n=54	t/*/**	p
Starost	54,35±12,31	51,93±14,66	1,030	0,306
STA	140,94±24,09	142,22±21,77	0,645*	0,519
DTA	90,26±12,84	91,94±12,72	1,060	0,289
BMI	28,26±4,92	27,22±5,09	0,826	0,409
Pušenje	69 (71,90)	32 (59,30)	1,960**	0,162
Lek	44 (45,80)	35 (64,80)	4,263**	0,039
Dijabetes	21 (21,90)	8 (14,80)	0,698**	0,403
Rizik skor	34,36±25,24	20,91±20,44	3,491	<0,001
Normalni rizik	11,76±6,75	5,52±3,57	5,820	<0,001

T – t-test, * Man-Whitney test, ** - Hi-kvadrat test

Grafikon 8. Framingamov rizik skor u odnosu na pol kod pacijenata sa psorijazom



Grafikon 9. Normalni rizik skor u odnosu na pol kod pacijenata sa psorijazom



4.5.3. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na težinu kliničke slike izražene kroz PASI skor

Prosečna vrednost PASI skora kod pacijenata sa psorijazom je 20,00. Na osnovu ove vrednosti pacijenti su podeljeni u dve grupe oni koji imaju vrednosti ovog skora manje od 20 i pacijenti koji imaju vrednost PASI skora 20 i više.

Pacijenti sa PASI skorom većim od 20 imaju statistički značajno duže psorijazu ($p=0,019$) i imaju statistički značajno veću koncentraciju CRP u odnosu na pacijente sa PASI skorom manjim od 20 (Tabela 13).

Tabela 13. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa psorijazom u odnosu na težinu kliničke slike

Parametar	PASI skos <20 n=86	PASI skor \geq 20 n=64	t/*	p
Starost	53,83 \pm 14,45	52,55 \pm 12,68	0,575	0,566
Dužina bolesti	14,36 \pm 12,06	18,25 \pm 11,18	2,344*	0,019
ABI	0,95 \pm 0,09	1,04 \pm 0,88	1,308*	0,191
CRP	6,97 \pm 10,12	30,16 \pm 32,16	5,808*	<0,001

t- t –test, * Man-Whitey test

Učestalost pušenja i konzumiranje alkohola statistički značajno se ne razlikuje u odnosu na težinu kliničke slike odnosno vrednosti PASI skora ($p=0,384$, odnosno $p=0,080$)(Tabela 14).

Tabela 14. Navike vezane za pušenje i konzumiranje alkohola u odnosu na težinu kliničke slike

Parametar	PASI skos <20 n=86	PASI skor \geq 20 n=64	X^2	p
Pušenje	62 (72,10)	41 (64,10)	0,785	0,384
Konzumiranje alkohola				
Ne	49 (57,00)	28 (43,80)	5,040	0,080
Da	2 (2,30)	6 (9,40)		
+/-	35 (40,70)	30(46,90)		

X^2 – Hi kvadrat test

Vrednosti parametara vazanih za izračunavanje Framingamovog rizik skora, kao i Framingamov rizik skor i normalni rizik skor statistički značajno se ne razlikuju u odnosu na težinu kliničke slike (Tabela 15).

Tabela 15. Parametri vezani za Framingamov skor u ispitivanim grupama

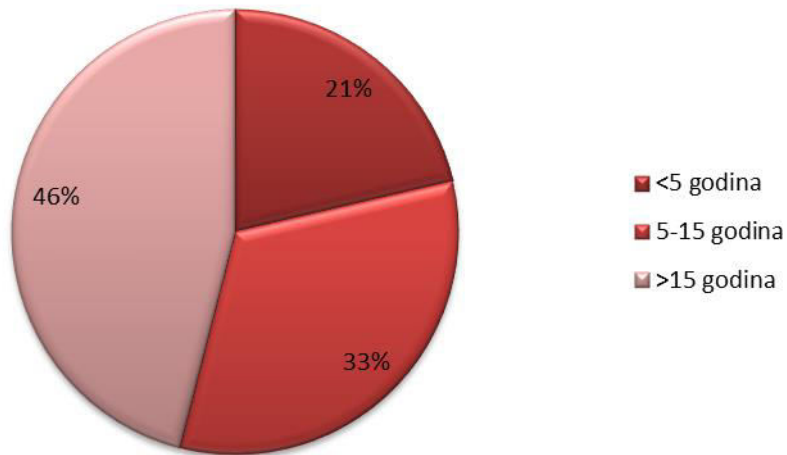
Parametar	PASI skos <20	PASI skor ≥20	t/*/**	p
	n=86	n=64		
Starost	54,21±13,67	52,50±12,59	0,792	0,429
STA	143,37±22,04	138,75±24,65	1,545*	0,122
DTA	91,51±12,46	90,00±13,24	0,931*	0,352
BMI	27,94±4,54	27,80±5,57	0,598*	0,550
Pušenje	61 (70,90)	40 (62,50)	0,833**	0,361
Lek	50 (58,10)	29 (45,30)	1,935**	0,164
Dijabetes	17 (19,80)	12(18,80)	0,000**	1,000
Rizik	31,74±25,06	26,54±23,42	1,244*	0,213
Normalni rizik	9,846±6,94	9,08±5,94	0,395*	0,693

T – t-test, * Man-Whitney test, ** - Hi-kvadrat test

4.5.4. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na dužinu trajanja bolesti

Pacijenti su podeljeni u 3 grupe u odnosu na dužinu bolesti. Grupa pacijenata čija je bolest trajala do 5 godina sastojala se od 32 pacijenta (21,30%), grupa čija je bolest trajala od 5 do 15 godina sastojala se od 49 pacijenata (32,70%) i grupa čija je bolest trajala duže od 15 godina sastojala se od 69 pacijenata (46,00%)(Grafikon).

Grafikon 10. Dužina bolesti kod pacijenata sa psorijazom



Najstariji pacijenti su imali najduže psorijazu. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u starosti pacijenata u odnosu na dužinu bolesti ($F=3,735$, $p=0,011$). Pacijenti koji su bolovali od psorijaze 5-15 godina su statistički značajno mlađi u odnosu na pacijente koji su bolovali duže od 15 godina ($p=0,018$). Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji prema polu u odnosu na dužinu bolesti ($p=0,165$).

PASI skor se statistički značajno razlikuje u odnosu na dužinu bolesti ($X^2=20,022$, $p<0,001$). Pacijenti koji imaju bolest kraće od 5 godina imaju statistički značajno manje vrednosti ovog skora u odnosu na pacijente koji imaju bolest 5-15 godina ($Z=3,515$, $p<0,001$) i u odnosu na pacijente koji imaju bolest duže od 15 godina ($z=4,407$, $p<0,001$). Vrednosti abi skora se ne razlikuju statistički značajno u odnosu na dužinu bolesti ($p=0,205$).

Koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje u odnosu na dužinu bolesti ($X^2=8,941$, $p=0,011$). Pacijenti koji imaju bolest kraće od 5 godina imaju statistički značajno manje vrednosti ovog skora u odnosu na pacijente koji imaju bolest 5-15 godina ($Z=2,325$, $p=0,020$) i u odnosu na pacijente koji imaju bolest duže od 15 godina ($z=2,957$, $p=0,0039$).

Tabela 16. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa psorijazom u odnosu na dužinu bolesti

Parametar	Dužina bolesti			F/*	p
	<5 godina n=32	5-15 godina n=49	>15 godina 69		
Starost	52,88±14,94	49,96±12,73†	56,48±11,92	3,735	0,011
Pol (M/Ž)	16/16	32/17	48/21	3,601	0,165
PASI skor	15,09±4,03†,‡	21,43±8,79	22,27±9,28	20,022*	<0,001
abi	0,96±0,08	0,95±0,09	0,92±0,11	3,174*	0,205
CRP	6,93±9,67†,‡	19,80±28,71	19,39±26,33	8,941*	0,011

F- ANOVA, * Kruskal-Wallis test, † -vs >15 godina, ‡ vs 10-15 godina

Pušenje i konzumiranje alkohola je ujednačeno u odnosu na dužinu bolesti ($p=0,632$, odnosno $=0,410$)(Tabela 17).

Tabela 17. Navike vezane za pušenje i konzumiranje alkohola u odnosu na dužinu trajanja bolesti kod pacijenata sa psorijazom

Parametar	Dužina bolesti			X^2	p
	<5 godina n=32	5-15 godina n=49	>15 godina 69		
Pušenje	22 (68,80)	36 (73,50)	45 (65,20)	0,916	0,632
Konzumiranje alkohola					
Ne	19 (59,40)	23 (49,90)	35 (50,70)	3,969	0,410
Da	1 (3,10)	5 (10,20)	2 (2,90)		
+/-	12 (37,50)	21 (42,90)	32 (46,40)		

X^2 – Hi kvadrat test

Vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, BMI, učestalost pušenja, primene medikamentozne terapije i normalni rizik se statistički značajno ne razlikuju u odnosu na dužinu bolesti kod pacijenata sa psorijazom (Tabela 18).

Učestalost dijabetesa se statistički značajno razlikuje u odnosu na dužinu bolesti ($p=0,020$). Sa dužinom bolesti povećava se i broj pacijenata sa dijabetesom. Framingamov rizik skor se statistički značajno razlikuje u odnosu na dužinu bolesti ($p=0,023$). Pacijenti koji imaju

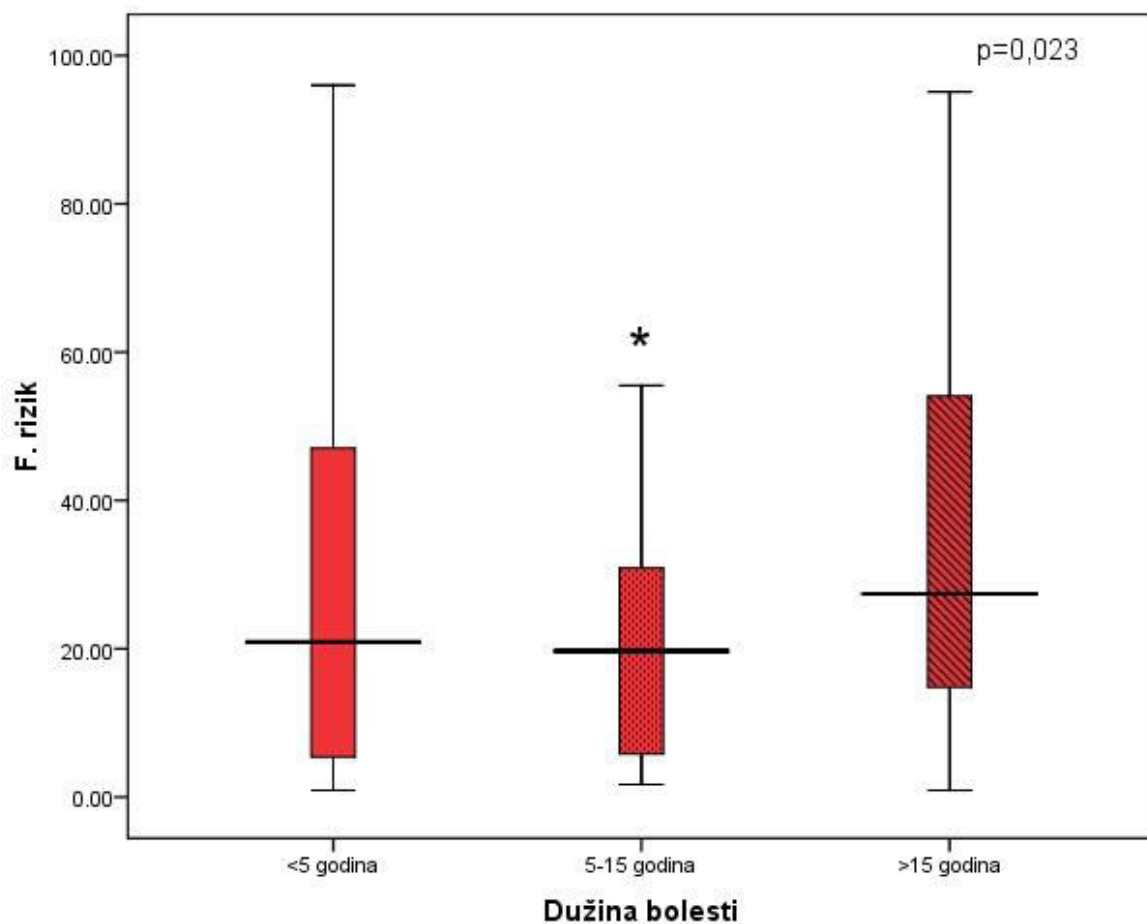
psorijazu 5-15 godina imaju statistički značajno manji Framingamov rizik skor u odnosu na pacijente koji imaju psorijazu više od 15 godina ($z=2,709$, $p=0,007$).

Tabela 18. Parametri vezani za Framingamov rizik skor u odnosu na dužinu bolesti

Parametar	Dužina bolesti			F/*	p
	<5 godina n=32	5-15 godina n=49	>15 godina 69		
STA	141,72±23,71	136,12±21,02	145,00±24,08	2,129	0,123
DTA	89,84±12,41	88,98±12,03	92,68±13,38	1,338	0,266
BMI	27,86±5,73	27,86±4,65	27,91±4,94	0,002	0,998
Pušenje	22 (68,80)	35 (71,40)	44 (63,80)	0,804**	0,669
Lek	19 (59,40)	20 (40,80)	40 (58,00)	4,128**	0,127
Dijabetes	4 (12,50)	5 (10,20)	20(29,00)	7,818**	0,020
Rizik	28,59±27,56	21,75±17,05†	35,48±26,01	7,505	0,023
Normalni rizik	8,66±6,68	7,90±5,28	11,06±6,99	5,831	0,054

F- ANOVA, * Kruskal-Wallis test, † -vs >15 godina, ‡ vs 10-15 godina

Grafikon 11. Vrednosti Framingamovog rizik skora u odnosu na dužinu bolesti

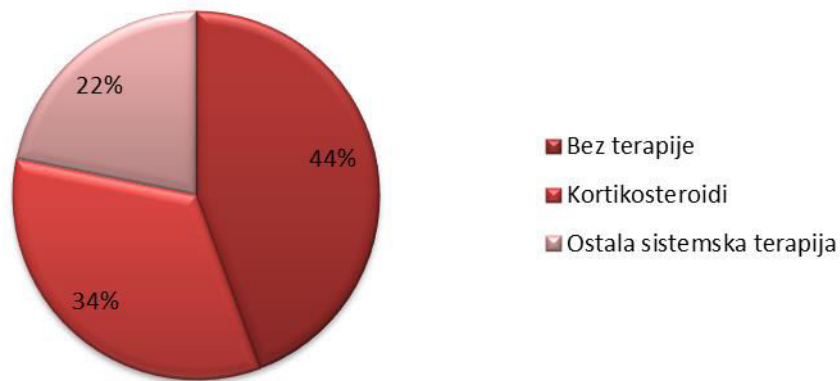


* vs >15 godina

4.5.5. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na primenjenu sistemsku terapiju za lečenje psorijaze

U ispitivanoj populaciji 63 pacijenta sa psorijazom nije primalo sistemsku terapiju (44,40%), 48 pacijenata je primalo samo kortikosteroide (33,80%) i 31 pacijent je primao neku drugu sistemsku terapiju ili kombinaciju sistemske terapije (21,80%)(Grafikon 12).

Grafikon 12. Primena sistemske terapije kod pacijenata sa psorijazom



U odnosu na primenu sistemske terapije nije bilo statistički značajne razlike u starosti ($p=0,083$), prema polu ($p=0,554$), vrednosti ABI skora ($p=0,069$).

PASI skor i koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje u odnosu na primenu sistemske terapije ($p<0,001$, odnosno $p<0,001$)(Tabela 19). Pacijenti bez terapije imaju statistički značajno manje vrednosti PASI skora u odnosu na pacijente koji primaju kortikosteroide ($z=2,748$, $p=0,006$) i u odnosu na pacijente koji primaju ostalu sistemsku terapiju ($z=3,645$, $p<0,001$). Koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje u odnosu na pacijente koji primaju kortikosteroide ($z=4,138$, $p<0,001$) i u odnosu na pacijente koji primaju ostalu sistemsku terapiju ($z=4,220$, $p<0,001$).

Tabela 19. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa psorijazom u odnosu na primenu sistemsku terapiju

Parametar	Terapija			F/*	p
	Bez th	KTS	Ostala sistemska th		
Starost	51,56±14,64	56,98±11,10	52,48±11,83	2,538	0,083
Pol (M/Ž)	39/24	34/14	19/12	1,183	0,554
PASI skor	17,42±6,48†,‡	21,66±8,55	25,42±10,83	15,859*	<0,001
abi	0,96±0,09	0,95±0,08	0,91±0,10	5,339*	0,069
CRP	7,18±11,85†,‡	18,49±23,03	34,28±37,04	26,734*	<0,001

F- ANOVA, * Kruskal-Wallis test, † -vs >15 godina, ‡ vs 10-15 godina

Pušenje i konzumiranje alkohola je ujednačeno u odnosu na primenu sistemske terapije (p=0,789, odnosno =0,522)(Tabela 20).

Tabela 20. Navike vezane za pušenje i konzumiranje alkohola u odnosu na primenu sistemsku terapiju kod pacijenata sa psorijazom

Parametar	Terapija			X ²	p
	Bez th	KTS	Ostala sistemska th		
Pušenje	44 (69,80)	31 (64,60)	22(71,00)	0,474	0,789

Konzumiranje alkohola

Ne	37 (58,70)	22 (45,80)	15 (48,40)	3,219	0,522
Da	2 (3,20)	4 (8,30)	1 (3,20)		
+/-	24 (38,10)	22 (45,80)	15 (48,40)		

X^2 – Hi kvadrat test

Vrednosti ispitivanih parametara vezanih za Framingamov skor rizika se statistički značajno ne razlikuju u odnosu na primenu sistemske terapije (Tabela 21).

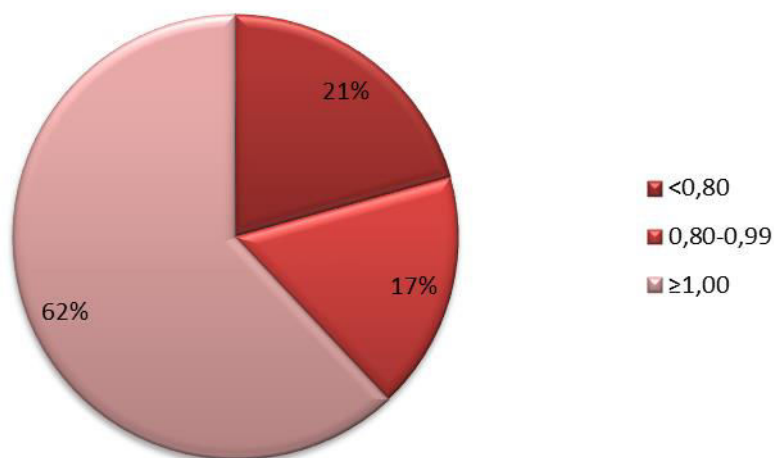
Tabela 21. Parametri vezani za Framingamov skor u ispitivanim grupama u odnosu na primenu sistemske terapije kod pacijenata sa psorijazom

Parametar	Terapija			F/*	p
	Bez th	KTS	Ostala sistemska th		
STA	140,79±22,63	146,25±25,02	135,16±20,47	2,129	0,123
DTA	91,11±13,54	92,92±12,37	87,58±11,96	3,959*	0,138
BMI	27,83±5,31	28,35±4,90	27,48±4,89	3,440*	0,179
Pušenje	44 (69,80)	31 (64,60)	22(71,00)	0,474**	0,789
Lek	34 (54,00)	30 (62,50)	11 (35,50)	5,629**	0,060
Dijabetes	11(17,50)	12(25,00)	5 (16,10)	1,270**	0,530
Rizik	28,30±26,15	34,41±22,24	24,30±22,29	5,591	0,051
Normalni rizik	9,03±7,03	10,77±5,82	8,59±6,46	4,503	0,105

4.5.6. Vrednosti ispitivanih parametara u odnosu na vrednosti ABI

U grupi pacijenata sa psorijazom, njih 31 (20,70%) je imalo vrednosti abi skora manje od 0,80, 26 pacijenata (17,30%) je imalo vrednosti skora 0,80-0,99 i 93 pacijenta (62,00%) je imalo vrednosti skora $\geq 1,00$ (Grafikon 13).

Grafikon 13. Vrednosti ABI skora kod pacijenata sa psorijazom



Vrednosti PASI skora statistički značajno se razlikuju u odnosu na vrednosti ABI skora ($X^2=6,827$, $p=0,033$). Najveće vrednosti ovog skora imaju pacijenti sa vrednostima ABI skora manjeg od 0,80, a najmanje pacijenti sa vrednostima ABI skora $\geq 1,00$. Pacijenti sa najvećim

vrednosima ABI skora imaju statistički značajno manje vrednosti PASI skora u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti skora manje 0,80 ($z=2,517$, $p=0,012$).

Koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje u odnosu na vrednosti ABI skora ($X^2=17,110$ $p<0,001$). Najveće vrednosti ovog markera imaju pacijenti sa vrednostima ABI skora manjeg od 0,80, a najmanje pacijenti sa vrednostima abi skora $\geq 1,00$. Pacijenti sa najvećim vrednosima abi skora imaju statistički značajno manju koncentraciju CRP u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti skora manje 0,80 ($z=3,810$, $p<0,001$) i u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti skora 0,80-0,99 ($z=2,226$, $p=0,026$).

Tabela 22. Demografske i kliničke karakteristike kod pacijenata sa psorijazom u odnosu na vrednosti ABI skora

Parametar	Vrednosti ABI skora			F/*	p
	<0,80	0,80-0,99	$\geq 1,00$		
Starost	63,23 \pm 9,39†	60,46 \pm 10,21†	48,44 \pm 12,24	25,386	<0,001
Pol (M/Ž)	25/6	14/12	57/36	5,531	0,063
PASI skor	23,89 \pm 10,57†	21,53 \pm 8,89	19,03 \pm 7,63	6,827*	0,033
CRP	29,05 \pm 29,77†	16,84 \pm 25,20†	12,81 \pm 22,13	17,110*	<0,001

F- ANOVA, * Kruskal-Wallis test, † -vs $\geq 1,00$

Učestalost pušenja se statistički značajno razlikuje u odnosu na vrednosti abi skora ($X^2=6,711$, $p=0,035$). Najviše puše pacijenti sa najvišim vrednostim abi skora (76,30%), a

najmanje puše pacijenti sa vrednostima abi skora 0,80-0,99 (53,80%). Pacijenti sa najvišim vrednostima abi skora statistički značajno češće puše u odnosu na pacijente sa vrednosima ovog skora 0,80-0,99 ($X^2=4,000$, $p=0,046$). Konzumiranje alkohola je ujednačeno u odnosu na primenu sistemske terapije ($p=0,712$)(Tabela 23).

Tabela 23. Navike vezane za pušenje i konzumiranje alkohola u odnosu na vrednosti ABI skora kod pacijenata sa psorijazom

Parametar	Vrednosti abi skora			X^2	p
	<0,80	0,80-0,99	$\geq 1,00$		
Pušenje	18 (58,10)	14 (53,80)	71(76,30)	6,711	0,035
Konzumiranje alkohola					
Ne	13 (41,90)	14 (53,80)	50 (53,80)	2,131	0,712
Da	3 (9,70)	1 (3,80)	4 (4,30)		
+/-	15 (48,40)	11 (42,30)	39 (41,90)		

X^2 – Hi kvadrat test

Svi parametri vezani za izračunavanje Framingamovog rizik skora statistički značajno se razlikuju u odnosu na vrednosti abi skora, osim vrednosti BMI (Tabela 24). Vrednosti sistolnog pritiska pacijenata sa najvećim vrednostima abi skora su statistički značajno manje u odnosu na pacijente sa vrednostim abi skora 0,80-0,99 ($z=2,910$, $p=0,004$) i u odnosu na

pacijente sa vrednostima ABI skora manjim od 0,80 ($z=4,446$, $p<0,001$). Vrednosti dijastolnog pritiska pacijenata sa najvećim vrednostima abi skora su statistički značajno manje u odnosu na pacijente sa vrednostim abi skora 0,80-0,99 ($z=2,794$, $p=0,005$) i u odnosu na pacijente sa vrednostim abi skora manjim od 0,80 ($z=2,951$, $p=0,003$).

Učestalost pušenja ($p=0,035$), primena medikamentozne terapije ($p<0,001$) i učestalost dijabetesa ($p=0,002$) se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti abi skora.

Framingamov rizik skor kod pacijenata sa najvećim vrednostima abi skora je statistički značajno manji u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti abi skora od 0,80-0,99 ($z=3,309$, $p=0,001$) i u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti abi skora manje od 0,80 ($z=5,295$, $p<0,001$). Pacijenti sa vrednostima abi skora 0,80-0,99 imaju statistički značajno manje vrednosti Framnigamovog rizik skora u odnosu na pacijente sa abi skorom manjim od 0,80 ($z=2,451$, $p=0,014$).

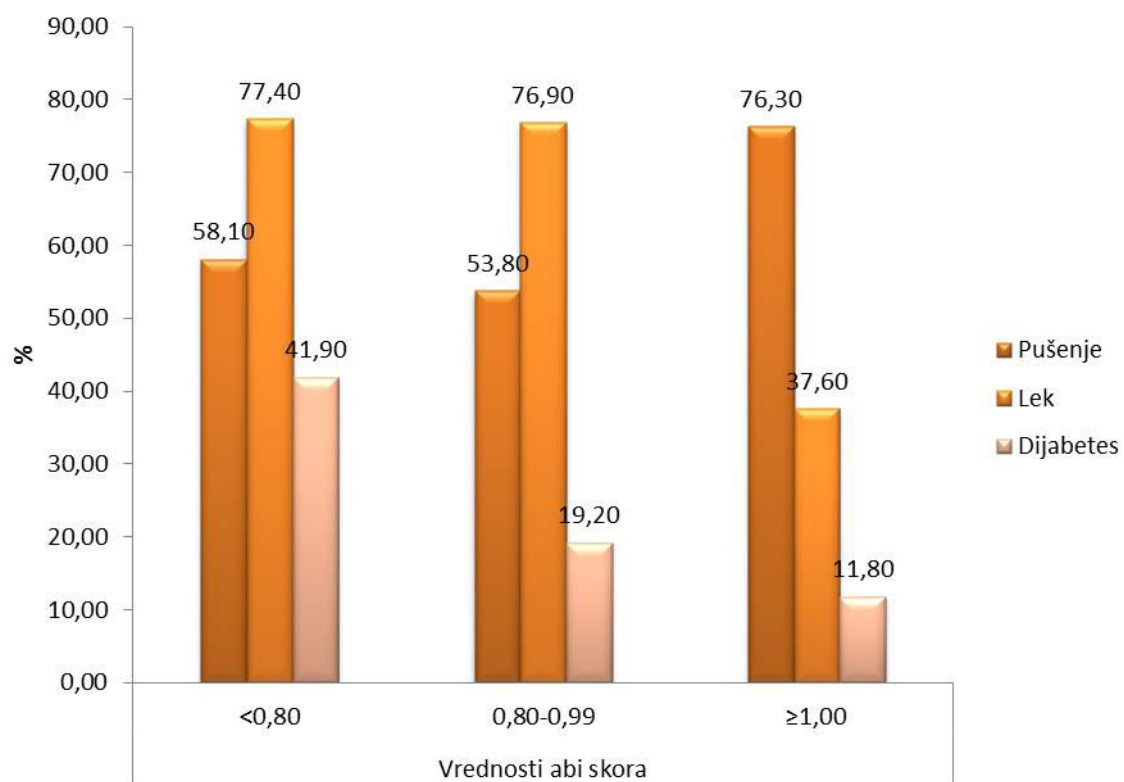
Normalan rizik skor kod pacijenata sa najvećim vrednostima abi skora je statistički značajno manji u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti abi skora od 0,80-0,99 ($z=2,686$, $p=0,007$) i u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti abi skora manje od 0,80 ($z=4,941$, $p<0,001$). Pacijenti sa vrednostima abi skora 0,80-0,99 imaju statistički značajno manje vrednosti normalnog rizik skora u odnosu na pacijente sa abi skorom manjim od 0,80 ($z=2,535$, $p=0,015$).

Tabela 24. Parametri vezani za Framingamov skor u u odnosu na vrednosti ABI skora kod pacijenata sa psorijazom

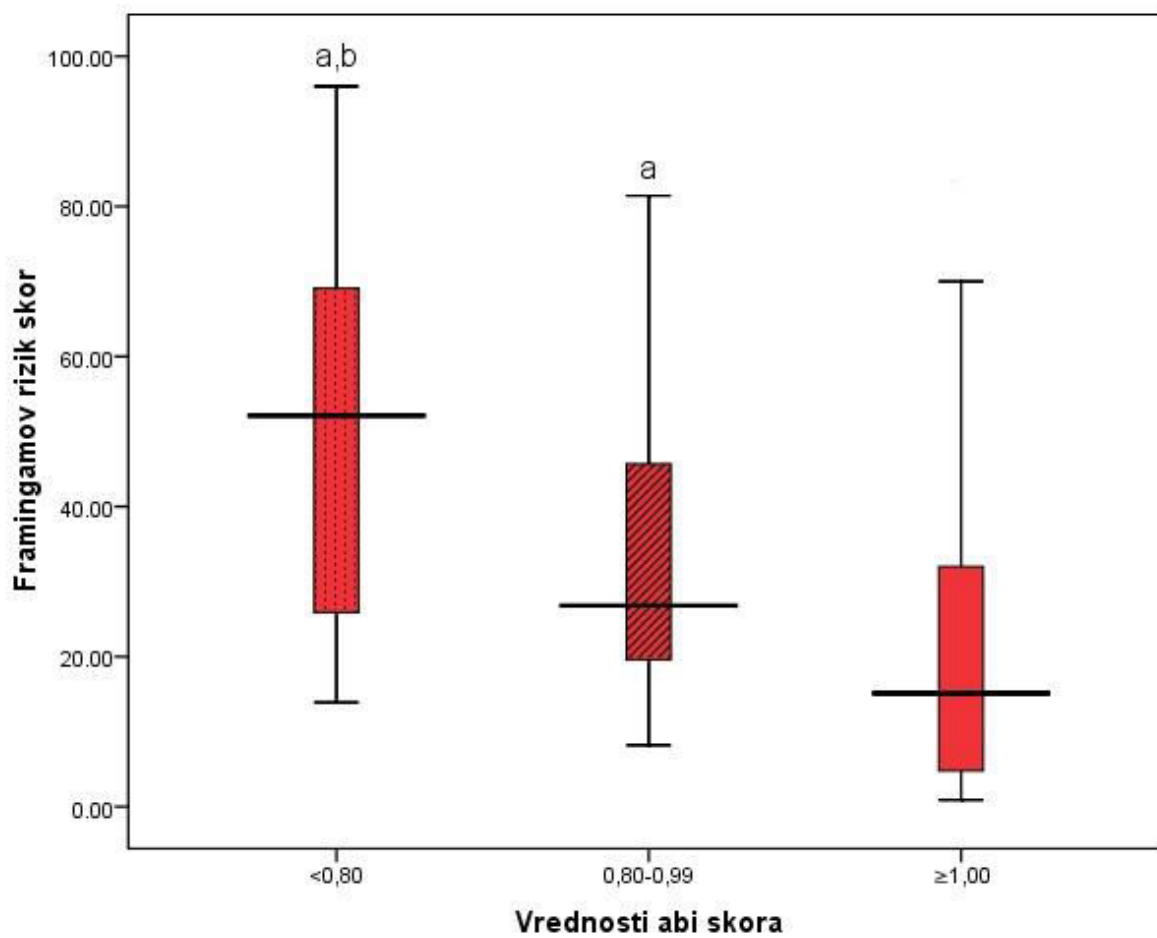
Parametar	Vrednosti abi skora			KW/*	p
	<0,80	0,80-0,99	≥1,00		
STA	155,16±21,27†	149,04±22,85†	134,68±21,40	23,253	<0,001
DTA	95,81±12,85†	95,38±12,40†	87,96±12,09	13,203	0,001
BMI	29,28±5,16	28,83±4,14	27,15±5,06	5,269	0,072
Pušenje	18 (58,10)	14 (53,80)	71(76,30)	6,711	0,035
Lek	24 (77,40)	20 (76,90)	35 (37,60)	22,186*	<0,001
Dijabetes	13(41,90)	5(19,20)	11(11,80)	12,076*	0,002
Rizik	49,84±25,14†,‡	34,23±20,56†	21,43±20,83	33,931	<0,001
Normalni rizik	14,75±6,77†,‡	10,46±4,94†	7,51±5,83	28,202	<0,001

F- ANOVA, KW -Kruskal-Wallis test, * - Hi-kvadrat test, † vs abi skor≥1,00, ‡ vs abi skor 0,80-0,99

Grafikon 14. Učestalost pušenja, primene medikamentozne terapije i učestalost dijabetesa u odnosu na vrednosti abi skora



Grafikon 15. Vrednosti Framingamovog rizik skora u odnosu na vrednosti ABI skora



5. DISKUSIJA

Psorijaza je bolest stara koliko i čovečanstvo, ali su njena kompleksnost i brojne kliničke varijante, hronični tok i značajan uticaj na kvalitet života obolelih i danas veliki problem i potrebna su dalja istraživanja radi sagledavanja svih oblika njenog kliničkog ispoljavanja, složenih genetskih i imunoloških uzročnih faktora, uticaja spoljašnje sredine, prisustva brojnih komorbiditeta, uticaja primenjenih terapijskih modaliteta i mnogih drugih činilaca koji se pojavljuju kao kofaktori u dugotrajnom procesu lečenja psorijaznih bolesnika.

Tokom zadnjih decenija dvadesetog veka naglašeno je interesovanje za komorbiditete koji prate psorijazu, sa jedne strane zbog učestalosti psorijaze u opštoj populaciji, a sa druge strane zahvaljujući napretku istraživanja u oblasti genetike, imunopatogeneze, ali i zbog dugotrajne (često doživotne) medikacije lekovima čija neželjena dejstva mogu da budu vrlo ozbiljna, ponekad i fatalna (66,142). Takođe, ne treba zanemariti ni finansijski teret lečenja psorijaznih bolesnika, koji trpe pacijenti i njihove porodice, ali i društvo u celini.

Definicija komorbiditeta nije uvek najpreciznija, ali se najčešće komorbiditet posmatra kao medicinsko stanje koje koegzistira sa osnovnom bolešću. Dermatološka oboljenja i komorbiditeti imaju složen odnos, često teško uočljiv zbog uticaja spoljašnjih faktora (način života, navike, psihološki poremećaji, terapijske intervencije, dijagnostičke predrasude)(142).

Kada je reč o komorbiditetima u dermatologiji, najčešće se proučavaju komorbiditeti kod obolelih od psorijaze, a broj oboljenja pridruženih psorijaznoj bolesti značajno se uvećao zadnjih godina.

Naglašenost značaja komorbiditeta u psorijaznoj bolesti pokazuje i zaključci radne grupe

GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), iz 2011. godine, koja ovu temu stavlja u tri prioriteta polja za istraživanje. (143).

Od sedamdesetih godina dvadesetog veka, kada je primećena veća incidenca okluzivne vaskularne bolesti među pacijentima sa psorijazom u odnosu na druge dermatološke pacijente (145, 146), započelo je istraživanje prisustva kardiovaskularnih komorbidnih stanja u psorijazi.

Logika ovih istraživanja vođena je činjenicom da je sa rasvetljavanjem inflamatornih procesa u patogenezi psorijaze široko prihvaćeno da psorijaza više nije samo kožna bolest, već da se radi o sistemskom inflamatornom oboljenju, kod koga se posle prezentacije nepoznatog antigena limfocitima putem antigen prezentujućih ćelija, stvara veliki broj proinflamatornih citokina i hemokina, i da se aktivacijom kaskadnog procesa stvara začarani krug samoodržive inflamacije (147,148). Sa druge strane, i u aterosklerozi su prisutni slični imunopatogenetski mehanizmi, sa aktivacijom Th1 limfocita, ekspresijom intercelularnih i vaskularnih adhezionih molekula i sličnom histopatološkom slikom hronične inflamacije (149, 150,151), što bi objasnilo veću učestalost faktora rizika za kardiovaskularne bolesti kod obolelih od psorijaze.

Problem u većini ovih istraživanja predstavlja nemogućnost da se do kraja objektivno procene uticaji brojnih faktora koji utiču na pojavu KVB, kao i povezanost ovih faktora sa psorijaznom bolešću.

Velike epidemiološke studije, koje su sprovedene sa ciljem da rasvetle ovu povezanost, često su bile dizajnirane na korišćenju baza podataka iz administrativnih registara, ili iz baza podataka lekara opšte prakse, koji često nemaju dovoljno definisane podatke potrebne za procenu određene kauzalnosti, ili uopšte nisu pogodne za epidemiološke studije. Često se

razlikuju kriterijumi za dijagnostiku, stepen izraženosti tegoba, način prikupljanja podataka, što sve u krajnjem ishodu značajno utiče na dobijene rezultate.

Na primer, velika studija preseka u Švedskoj, u 1986. našla je značajno učestaliju arterijsku hipertenziju kod osoba sa psorijazom, nego kod kontrola (152), ali ovi nalazi nisu potvrđeni u sličnoj studiji u Sjedinjenim Državama (153).

Da bi se prevazišle ove razlike u stavovima, 2011.godine je započet projekat IMPACT (Identification and Management of Psoriasis Associated Comorbidity) projektovan u sledećih pet godina, koji bi trebalo da rasvetli ove dileme.

Najčešće greške kod studija slučajeva i kontrole (Case – control study) su selekzione greške (admission hospital bias, Berkson bias) i informacijske greške, koje zajedno dovode do sistemskih grešaka (154) Redukcija sistemskih grešaka daje preciznije rezultate i poboljšava validnost studije.

Jedna od prvih studija koja se bavila učestalošću rizika za KVB kod obolelih od psorijaze je sprovedena u Švedskoj, pokazala je da među pacijentima koji su bar jednom bili hospitalizovani zbog psorijaze postoji za 50% povišen rizik za smrt od kardiovaskularne bolesti nego u opštoj populaciji (155).

Ovi nalazi su kasnije potvrđeni i u velikim studijama u Nemačkoj, Velikoj Britaniji i Sjedinjenim Američkim Državama. Gelfand i saradnici su dokazali u svojoj studiji pokazali da oboleli od psorijaze imaju povišen rizik za nastanak infarkta miokarda, nezavisno od drugih faktora rizika (156). Rizik je bio najveći kod mladih pacijenata sa kliničkom slikom teške psorijaze.

Sa publikovanjem ovih istraživanja raslo je i interesovanje za kardiovaskularne komorbiditete vezane za psorijazu, i rađen je veći broj sličnih studija, epidemioloških uglavnom i u drugim sredinama, sa sličnim rezultatima.

Studija iz istraživačke baze podataka opšte prakse u Velikoj Britaniji je našla takođe značajnu udruženost između teške psorijaze i dijabetesa, hipertenzije, hiperlipidemije, gojaznosti i pušenja (157), a velika prospektivna kohortna studija kod 80 000 medicinskih sestara u SAD našla je da su mere adipoziteta i gojaznost snažni rizični faktori za pojavu psorijaze (158).

Retrospektivna studija pacijenata sa psorijazom iz univerzitetske dermatološke prakse je takođe pokazala da su hipertenzija, dislipidemija, dijabet i srčana bolest najčešći komorbiditeti kod ovih bolesnika, uz napomenu da rezultate treba uzeti sa rezervom, pošto se radi o referentnom centru sa visokom koncentracijom pacijenata sa teškim formama psorijaze(159).

Da bi se izbegla ova vrsta greške sprovedena je velika studija ambulantnih pacijenata, koja je našla umereno povišen ali sveprisutan rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti , koji korelira sa težinom kliničke slike.(160). Slične rezultate dala je i studija koreanskih pacijenata sa psorijazom (161,162).

Jedan broj studija ispitivao je povezanost prisustva metaboličkog sindroma sa psorijazom. Metabolički sindrom se opisuje kao grupa faktora rizika koji obuhvataju abdominalnu gojaznost, insulinerezistenciju sa ili bez intolerancije na glukozu, visok nivo serumskih triglicerida, niske vrednosti HDL i arterijsku hipertenziju, javljaju se kod iste osobe i udruženi su sa povećanim rizikom za kardiovaskularnu bolest i Diabetes mellitus tip 2. Metabolički sindrom se dijagnostikuje ako kod jedne osobe postoji najmanje tri od ovih pet poremećaja .(163, 164, 165; 166)

Slični rezultati su dobijeni i kada su kao faktori rizika za pojavu psorijaze ispitivane štetne navike (pušenje), gojaznost i stres (167, 168).

Trend istraživanja psorijaze u svetlosti nove uloge faktora rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti doveo je i do razmatranja i istraživanja psorijaze kao sistemske bolesti, povezane sa mnoštvom novih, ranije neuočenih komorbiditeta.

Jedan broj studija koje su se bavile učestalošću kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa psorijazom nije međutim nalazio pozitivnu korelaciju između ovih ispitivanih varijabli (169, 170, 171, 172, 173) i neki autori smatraju da nema čvrstih epidemioloških dokaza da psorijaza predstavlja nezavisan faktor rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja.

Ova razlika u razmatranju psorijaznih komorbiditeta se objašnjava različitom interpretacijom velikog broja epidemioloških podataka, greškama u selekciji pacijenata, sklonosti psorijaznih pacijenata za komedikaciju i sl (142)

Na osnovu dostupnih literaturnih podataka vidi se da većina, ali ne sve studije nalazi umereno povišeni rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata sa psorijazom koji iznosi 20 -30% u odnosu na opštu populaciju (142). Ostaje da se razjasni da li je povišeni rizik posledica hronične inflamacije, ili u njegovom formiranju imaju uticaj i drugi faktori, kao što su štetne navike, način života, korišćenje različitih lekova, anksiozno – depresivne epizode i drugi činioci(142).

Svi ovi literaturni podaci potvrđuju da je proučavanje komorbiditeta kod obolelih od psorijaze veoma kompleksno i zahteva veoma pažljivu interpretaciju podataka, pre nego se sugerišu dodatne intervencije (142). I ako je prisustvo hronične inflamacije u psorijazi često polazište za povezanost psorijaze i komorbiditeta, moraju se u obzir uzimati i nezdrave navike kao što su pušenje, prekomerna upotreba alkohola, smanjena fizička aktivnost i gojaznost kao i

korišćenje antipsorijaznih lekova kao nezavisni faktori rizika za razvoj pojedinih komorbiditeta.

Očigledno je da u međunarodnoj naučnoj zajednici još uvek ne postoji konsenzus oko prisustva i važnosti pojedinih komorbiditeta kod obolelih od psorijaze i verujemo da će studije u budućnosti moći da razreše ovu dilemu.

Kako bilo, u većini društava dermatolog je često jedini specijalist koji vidi pacijenta sa psorijazom, štoga čini i lekarom koji treba da posumnja i postavi dijagnozu pojedinih komorbiditeta kod ovakvih pacijenata. U slučaju prisustva ozbiljnih komorbinih stanja to može da predstavlja problem i za lekara i za pacijenta.

Zbog toga je NPF 2008. godine, u saradnji sa vodećim dermatolozima SAD usvojio preporuke za skrining najčešćih i najozbiljnijih komorbiditeta kod obolelih od psorijaze.(174)

Kada se radi o prisutnim faktorima rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, usvojene su preopruke Američke organizacije za srčana oboljenja (American Heart Association – AHA) iz 2002.godine, i one obuhvataju skrining za faktore rizika počev od 20.godine. Takođe preporučeni su prestanak pušenja, umeren unos alkohola i vežbanje bar tri puta nedeljno u trajanju od 30 minuta ili više. Ove preporuke se odnose samo na osobe koje nemaju poznati faktor rizika za nastanak kardiovaskularnog oboljenja.

Inače ovaj rad donosi preporuke za skrining i drugih poznatih komorbiditeta kod osoba sa psorijazom, kao što su metabolički sindrom, pušenje, gojaznost, unos alkohola, depresija, infekcija, maligniteti, psorijazni artritis i druge imunski posredovane inflamatorne bolesti (174).

U našoj studiji nismo našli češće prisustvo uobičajenih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (hipertenzija, pušenje, Diabetes mellitus, gojaznost), kod pacijenata

sa kliničkom slikom teške plak psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika bez psorijaze ($p= 0,282$).

Obe grupe (i istraživačka i kontrolna) su bile ujednačene po starosti, vrednostima arterijskog pritiska i korišćenju antihipertenzivne terapije, kao i prema učestalosti pušenja i dijabetesa.

Naši ispitanici su uključivani u studiju po javljanju na Kliniku, što je najčešće bilo u periodu pogoršanja bolesti, odnosno u slučaju komplikacija vezanih za terapiju psorijaze. Na taj način su naši ispitanici prošli kroz svojevrsni „filter“, pa naš uzorak samim tim ne predstavlja ravnomerno opštu populaciju sa psorijazom. Na taj način su dobijene i više vrednosti PASI skora, i drugih parametara koji su vezani za egzacerbaciju bolesti. Ovo je svakako uticalo i na rezultate statističkih proračuna. Ravnomerniji izbor učesnika za ovakvu studiju (iz nacionalnih registara, saradnjom sa lekarima primarne zdravstvene zaštite) mogao bi da eventualno ima drugačije rezultate, ali nama takav metod nije bio dostupan.

Dodatno objašnjenje za odsustvo značajnosti moglo bi da bude i činjenica da je studija sprovedena u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, sa pacijentima koji su uglavnom dugo boluju od psorijaze (u proseku 16 godina) i na neki način su pod relativno redovnom kontrolom nadležnog lekara, kao i drugih lekara odgovarajućih specijalnosti, dobro su informisani o svojim zdravstvenim problemima pa je jedan deo poremećaja prethodno korigovan (npr. hipertenzija).

U istraživačkoj grupi ne postoji statistički značajna povezanost težine kliničke slike procenjivana PASI skorom sa Framingamovim skorom za procenu kardiovaskularnog rizika ($p= 0,213$).

Iako je PASI skor zlatni standard za procenu težine kliničke slike (175), smatramo da se pokazao nedovoljno preciznim u ovoj studiji . Rezultati PASI skora se kreću od 0 do 72, bez precizne stratifikacije, deleći kliničku sliku na “blagu”, “umerenu” i “tešku” psorijazu, a

svaka psorijaza sa PASI skorom iznad 10 može da smatra psorijazom sa teškom kliničkom slikom (124).

U ovu studiju su uključivani samo pacijenti sa PASI skorom ≥ 10 , što znači da među njima nije mogla da se napravi podela u grupe.

Radi preciznijeg analiziranja dobijenih rezultata, a kako je prosečna vrednost PASI u istraživačkoj grupi bila 20, sve vrednosti PASI skora smo podelili u dve grupe: oni koji imaju vrednosti ovog skora manje od 20 i pacijenti koji imaju vrednost PASI skora 20 i više, ali nije bilo statistički značajne razlike između ovih grupa u odnosu na prisustvo faktora rizika za KVB.

Pored PASI skora postoji veliki broj drugih oruđa i upitnika za procenu psorijaze. Psorijaza, za razliku od velikog broja drugih oboljenja nema uporedive, fiziko – hemijski merljive biološke markere za dijagnozu bolesti, niti postoje biomarkeri za procenu efikasnosti lečenja. Zbog toga je sprovođenje studija koje se bave psorijazom, ali i svakodnevnog, praktičnog rada znatno otežano, jer se teško dobijaju uporedive veličine i podaci su uglavnom na nivou opisnih u odnosu na pojedine karakteristike psorijazne bolesti („izražen eritem“, „naglašena deskvamacija“). Zbog toga je razvijen veliki broj oruđa za procenu različitih parametara psorijaze (176).

Koliko je ova oblast važna govori činjenica da je do 2000.godine bilo razvijeno 44 različita oruđa koja su procenjivala psorijazu ili neke njene aspekte, a 2010.godine ovaj broj je narastao na 53.

Sam taj podatak govori da ni jedno od ovih oruđa nema univerzalnu vrednost i da svako od njih ima određena ograničenja(177).

Za objektivniju ocenu težine kliničke slike i detaljnije praćenje promena verovatno je najbolje koristiti dva ili više oruđa, koja kombinuju procene različitih parametara, kako bi dobili precizniju sliku i lakše uočili finije razlike u ispitivanim karakteristikama.

Kako je najveći broj dosadašnjih studija koristio PASI skor za procenu težine kliničke slike, napuštanjem ovog oruđa istraživači bi bili uskraćeni za mogućnost poređenja rezultata između studija i meta – analize pojedinih istraživanja.

U odnosu na pol našli smo statistički značajnu razliku u odnosu na korišćenje antihipertenzivne terapije kod žena u odnosu na muške pacijente, uz statistički značajno veći Framingamov skor za KVB kod muškaraca (iako nema značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu).

Jedno od objašnjenja za ovu razliku mogle bi da pruže dalje studije (psihološke, socioantropološke), koje bi ispitale uvrežene stavove prema psorijaznoj bolesti u našem društvu, čestu negaciju problema kao deo stečenih navika u određenim sredinama, veću samodisciplinu i poverenje u lekara i td.

U grupi pacijenata sa psorijazom postoji statistički značajna pozitivna korelacija dužine bolesti sa Framingamovim rizik skorom za kardiovaskularne bolesti ($p=0,023$), odnosno, sa dužinom trajanja psorijaze raste rizik za pojavu KVB.

Ovaj nalaz odgovara literaturnim podacima i mogao bi da se objasni dugotrajnim prisustvom inflamatornog procesa u psorijaznim lezijama, koji doprinosi nastanku aterosklerotičnih promena na krvnim sudovima, ali svakako zahteva dalje detaljnije istraživanje i drugačije dizajniranu studiju.

Sa druge strane veliki broj pacijenata sa psorijazom ne napušta štetne navike, koje traju dugi niz godina, najčešće ceo život i mogu da doprinesu porastu rizika za KVB, nezavisno od psorijaze.

U našim uslovima, dodatno objašnjenje za ove rezultate moglo bi da leži u činjenici da najveći broj naših pacijenata sa psorijazom nije imao adekvatnu terapiju za psorijazu, lečio se sporadično i nedovoljno, te je i sama psorijazna bolest progredirala tokom godina.

Prema dužini trajanja psorijaze, svi pacijenti su bili podeljeni u tri grupe: do 5 godina, od 5 do 15 godina i grupa čija je bolest trajala duže od 15 godina. Postojala je statistički značajna razlika u starosti pacijenata u odnosu na dužinu bolesti, što je logično, obzirom da se radi o hroničnoj, doživotnoj bolesti, a na sličan način može da se objasni i pozitivna korelacija između dijabetesa i dužine trajanja psorijaze ($p=0,020$).

Kod dijabetesa mora da se uzme u obzir i činjenica da se u bliskoj prošlosti (period sankcija) kod nas često koristila terapija sistemskim kortikosteroidima u nedostatku drugih terapijskih opcija kod teških kliničkih oblika psorijaze, što je na duži rok moglo da dovede do češće pojave jatrogenog dijabetesa kod pacijenata sa psorijazom. I ovaj podatak zaslužuje detaljnije ispitivanje u koje bi morali da budu uključeni i endokrinolozi.

U istraživačkoj grupi 63 pacijenta (44,4%) nikad nije primalo sistemsku terapiju za psorijazu. Ako znamo da su u ispitivanje uključivani pacijenti sa kliničkom slikom teške psorijaze, kod kojih je sistemski terapija jedino i indikovana, ova brojka mnogo govori o odnosu naših pacijenata prema svojoj bolesti, o informisanosti o mogućnostima lečenja i potrebi za

tretmanom. Takođe, ova brojka govori i o stavu velikog broja lekara, pre svega u opštoj praksi, ali i drugim specijalnostima, prema psorijazi kao beznačajnoj bolesti za koju nije potrebna složena terapija.

Pacijentima bez sistemske terapije treba pridodati i 34% pacijenata koji su koristili isključivo KTS kao sistemsku terapiju, što čini 78% svih naših ispitanika sa psorijazom, kod kojih bi bilo potrebno evaluirati dosadašnje tretmane i dalje terapijske opcije.

Sa druge strane, u grupi pacijenata koji su primali neki vid sistemske terapije (u ovom ispitivanju to su bili samo kortikosteroidi, Acitretin i Metotreksat) postoje granične vrednosti za Framingamov rizik skor ($p=0,051$), ukazujući na mogućnost da uobičajena sistemska terapija može da utiče na rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. U našoj grupi pacijenata mora da se posebno posmatra uloga sistemskih kortikosteroida na povećavanje rizika za KVB, pošto su oni najčešće i najduže davani.

Obzirom da psorijaza traje doživotno, značajan broj pacijenata može da u nekom trenutku ima potrebu za sistemskim lečenjem. Svi klasični lekovi za sistemsku primenu (Acitretin, Ciklosporin i Metotreksat), kao i kortikosteroidi koji su indikovani samo u izuzetnim slučajevima kroz kraći vremenski period, imaju određene sporedne efekte, a mogućnost pojave ozbiljnijih neželjenih efekata (oštećenja jetre, bubrega, poremećaji u krvnoj slici) je realna.

Sa druge strane, postoje studije koje ukazuju na smanjenje kardiovaskularnog rizika pri korišćenju antipsorijazne terapije, smanjivanjem intenziteta inflamacije (178,179)

Uticaj klasične sistemske terapije na prisustvo kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom psorijaze zahteva dalje ispitivanje i procene, što dobija na značaju u trenutku kada se u terapiju psorijaze uvodi čitava lepeza novih lekova, pre svega biologika.

U okviru ove studije predvideli smo i praćenje dva markera koja se u literaturi navode kao pouzdani indikatori prisustva faktora rizika za razvoj KVB: C – reaktivni protein (CRP) i Ankle Brachial Index (ABI).

C – reaktivni protein (CRP) je inflamatorni marker i njegove vrednosti u našoj studiji su odgovarale onim iz literature . Njegova koncentracija u serumu kod pacijenata sa psorijazom je bila statistički značajno viša u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,001$), a takođe je bila statistički značajno viša kod pacijenata sa PASI skorom većim od 20 ($p < 0,001$). Koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje i u odnosu na dužinu bolesti ($p = 0,011$). Pacijenti koji imaju bolest kraće od 5 godina imaju statistički značajno manje vrednosti ovog skora u odnosu na pacijente koji imaju bolest 5-15 godina i u odnosu na pacijente koji imaju bolest duže od 15 godina

Koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje u odnosu na pacijente koji su primali kortikosteroide ($p < 0,001$) i u odnosu na pacijente koji su primali ostalu sistemsku terapiju ($p < 0,001$).

Iako ovi podaci možda deluju kontradiktorno, oni se odnose na različite životne periode naših pacijenata. Ispitanici uključivani u ovu studiju davali su prilikom otvaranja istorije bolesti podatak o korišćenju sistemske terapije za psorijazu tokom čitavog perioda bolesti. To je i posredni pokazatelj težine kliničke slike same bolesti.

U toku sprovođenja studije merene su vrednosti CRP i one su pokazivale trenutni nivo inflamacije. Kako su naši pacijenti u trenutku prijema na lečenje obično bili u pogoršanju, vrednosti CRP odlikavaju trenutni nivo inflamacije . Stoga pozitivna korelacija CRP i težine kliničke slike i korišćenja sistemske terapije ukazuje na pouzdanost ovog parametra u proceni prisustva hronične inflamacije (180, 181, 182).

ABI je pouzdan pokazatelj stanja perifernih krvnih sudova i zajedno sa Framingamovim skorom značajno podiže preciznost procene kardiovaskularnog rizika (183,184, 185).

U našoj studiji dobijene vrednosti ABI su bile podeljene u tri grupe, prilagođeno prema referentnim vrednostima iz preporuka vodiča za tretman pacijenata sa perifernom arterijskom bolešću iz 2011 godine, na manje od 0,80, od 0,80-0,99 i na vrednosti skora $\geq 1,00$.

Vrednosti ABI su bile ujednačene između istraživačke i kontrolne grupe, kao i u odnosu na pol, što je rezultat dobijen i u nekim drugim studijama (172).

U grupi sa psorijazom vrednosti ABI su obrnuto proporcionalne vrednostima PASI skora i ovaj odnos pokazuje statističku značajnost. Pacijenti sa najvećim vrednostima ABI skora imaju statistički značajno manje vrednosti PASI skora u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti skora manje od 0,80, a Framingamov rizik skor (FRS) kod pacijenata sa najvećim vrednostima ABI skora je statistički značajno manji u odnosu na pacijente koji imaju smanjene vrednosti ABI skora .

I ovaj nalaz u našoj studiji odgovara literaturnim podacima po kojima je ABI obrnuto proporcionalan FRS (186).

I ako nema statističke značajnosti između grupe sa psorijazom i kontrolne grupe, razlike u vrednosti ABI u odnosu na težinu kliničke slike psorijaze određenu PASI skorom nose određen značaj, jer omogućavaju da se unutar istraživačke grupe napravi stratifikacija koja ukazuje na to da kod obolelih od psorijaze može postojati razlika u prisustvu i stepenu

izraženosti periferne vaskularne bolesti i ateroskleroze i da je ova razlika vezana za stepen izraženosti psorijaze.-

Svi parametri vezani za izračunavanje Framingamovog rizik skora osim BMI (sistolni pritisak, antihipertenzivna terapija, pušenje, dijabetes) , statistički se značajno razlikuju u odnosu na vrednosti ABI. Framingamov rizik skor kod pacijenata sa najvećim vrednostima ABI je statistički značajno manji u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti ABI manje od 0,80.

ABI je lak i neinvazivni metod procene stanja periferne cirkulacije i prisustva ateroskleroze. Obzirom na brojne radove koji ukazuju na zajedničke patogenetske mehanizme kod psorijaze i kardiovaskularnih bolesti, sa povišenim kardiovaskularnim rizikom kod obolelih od psorijaze, regularna primena ABI može da pomogne u definisanju ove grupe pacijenata i njihovom usmeravanju ka adekvatnoj terapiji i preventivnim aktivnostima.

U našoj studiji deo ispitivanja bio je vezan za učestalost štetnih navika (pušenje i upotreba alkoholnih pića) kod obolelih od psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu .

Utvrđili smo da postoji značajna razlika u učestalosti pušenja između ove dve grupe. Pacijenti sa psorijazom puše češće ($p=0,018$), dok je kod upotrebe alkohola odnos obrnut. Alkohol konzumira 5,30% pacijenata sa psorijazom i 29,30% ispitanika kontrolne grupe. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti konzumiranja alkohola između ispitivanih grupa (, $p<0,001$)

I navodi u literaturi uglavnom ističu povećanu učestalost pušenja i konzumiranja alkohola među pacijentima sa psorijazom (187, 188, 189,190)

Većina pacijenata sa psorijazom puši, bez obzira na pol ($p=0,093$), ali se upotreba alkohola značajno razlikuje između muških i ženskih pacijenata. Većina žena se izjasnila da ne konzumira alkohol, a samo trećina muških pacijenata je izjavila da ne pije .

U literaturi se navodi da količina unetog alkohola korelira sa proširenošću psorijaze, ali u našem istraživanju nismo dobili ovukorelaciju (191, 192 , 193)..

Razlike u ovim brojkama, koje su statistički značajne mogu se dobrim delom objasniti starošću naših pacijenata, uvreženim društvenim stavovima, životnim navikama, predrasudama, naročito u manjim sredinama i sl.

U odnosu na dužinu trajanja psorijaze, težinu kliničke slike, kao i u odnosu na primenjivanu terapiju, navike koje se odnose na pušenje i upotrebu alkohola ne pokazuju statistički značajne razlike.

Kod prisustva štetnih navika u odnosu na ABI, konzumacija alkohola ne pokazuje statistički značajne razlike.

Kada je reč o pušenju, najviše pušača ima u grupi sa najvišim vrednostima ABI i ova vrednost je statistički značajna.

Ovaj rezultat se može jednostavno objasniti činjenicom da osobe sa ABI ispod normalnih vrednosti, već imaju i kliničke manifestacije periferne vaskularne insuficijencije. Verovatno upozoreni tegobama mnogi prekidaju sa upotrebom duvana, u težnji da smanje rizik za dalji razvoj KVB (193). Osobe sa normalnim vrednostima ABI nemaju ove upozoravajuće efekte i teško se odlučuju na prekid pušenja.

U odnosu na radnu hipotezu naša studija nije pokazala povećanu učestalost kardiovaskularnih faktora rizika kod pacijenata sa teškom psorijazom. Ovaj rezultat nije usamljen, jer postoji više studija, uglavnom dizajniranih kao populacione, ili studije preseka koje nisu uspele da dokažu da psorijaza ima povišen rizik za razvoj KVB (194,195,196).

Postoji više pretpostavki za ove rezultate: različit način regrutovanja učesnika za studiju, različiti kriterijumi za procenu kliničke slike, različita metodologija procene faktora rizika i prisustva komorbiditeta itd.

Veliki broj radova u relevantnim bazama podataka koji se bavi ovom problematikom pokazuje između ostalog da ne postoji potpuna saglasnost u odnosu na učestalost faktora rizika za nastanak KVB u psorijazi, kao i da nema jedinstvenog načina za njihovu procenu. Veliki broj radova navodi da postoji povećan rizik za KVB kod pacijenata sa psorijazom (197), dok drugi deo autora u svojim istraživanjima nije dobio pozitivnu korelaciju između ovih varijabli (198,199). Procena prisustva faktora rizika za KVB takođe nije sistematizovana i koriste se različiti metodi, u zavisnosti od studije.

Framingamov skor rizika je jednostavan za primenu, ali je u nekoliko studija nađeno da nije dovoljno precizan i da njegovom primenom može da se potceni rizik za pojavu KVB kod pacijenata sa psorijazom (200,201,202,203).

Bez obzira na rezultat, neki nalazi iz našeg istraživanja zaslužuju pažnju, jer ukazuju na potrebu da se u ispitivanju i lečenju pacijenata sa psorijazom uzmu u razmatranje pojedini činioci koji do sada nisu bili posebno istaknuti:

Psoriasis vulgaris (PV) je dermatoza koja se relativno lako dijagnostikuje zbog pristupačnosti i vidljivosti lezija;

I pored jednostavnog dijagnostikovanja, kod velikog broja pacijenata težina kliničke slike se ne procenjuje, ili se procenjuje mimo prihvaćenih kriterijuma, što otežava primenu adekvatne terapije;

Veliki broj pacijenata nikada nije dobio terapiju adekvatnu težini kliničke slike;

Veliki broj pacijenata smatra psorijazu jednostavnom, ali neizlečivom bolešću i često napušta terapiju (zbog neuspeha, troškova lečenja, depresije i dr)

Veliki broj pacijenata nije svestan prisustva različitih komorbidnih stanja vezanih sa psorijazom;

Kod velikog broja pacijenata sa psorijazom nikada nije urađena procena prisustva faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, niti obavljeno savetovanje o preventivi;

Veliki broj pacijenata sa psorijazom ima navike štetne po zdravlje, pre svega pušenje, ali je retko upućen na profesionalnu pomoć u odvikavanju od njih;

Zbog svega napred nabrojanog smatramo opravdanim da se formira konsenzus oko protokola koji bi se primenjivao kod sumnje na psorijazu.

Naš predlog protokola bi obuhvatao sledeće elemente:

- A. Anamneza, uključujući i porodičnu anamnezu, radi eventualnog identifikovanja prisustva psorijazne bolesti kod srodnika;

- B. Klinički i eventualno histopatološki pregled, koji bi potvrdili da je reč o psorijaznoj bolesti;
- C. Procena težine kliničke slike psorijaze koristeći najmanje dva merna oruđa, uz preporuku da to budu PASI skor i BSA ;
- D. Procena uticaja bolesti na kvalitet života obolelih korišćenjem nekog od validnih upitnika za procenu ovog uticaja, uz preporuku da to bude DLQI (Dermatology Life Quality Index – Dermatološki indeks kvaliteta života);
- E. Procena prisustva komorbiditeta udruženih sa psorijazom (Tabela 1.) i detaljnije ispitivanje uočenih pridruženih stanja;
- F. Procena prisustva faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja korišćenjem ambulante varijante Framingamovog rizik skora (FRS) i eventualnim kombinovanjem sa laboratorijskim parametrima i ABI (tamo gde je to moguće);
- G. Određivanje adekvatne antipsorijazne terapije (topikalne i sistemske), uzimajući u obzir sve gore pobrajane činioce;
- H. Konsultovanje sa lekarima drugih specijalnosti (kardiolozi, endokrinolozi, dijetetičari, fizijatri, reumatolozi, i dr) u cilju korigovanja i lečenja pojedinih komorbiditeta i promena štetnih navika koje doprinose nastanku i održavanju psorijaze;
- I. Regularno praćenje ovih pacijenata radi korigovanja terapije i pravovremenog uočavanja novih pojava u kliničkom toku osnovne bolesti I eventualnih komorbiditeta.

Takođe, smatramo da je neophodno formirati i održavati funkcionalni Nacionalni registar za psorijazu, koji bi na jednom mestu okupljao najveći broj obolelih od psorijazne bolesti.

Prikupljajući, analizirajući i deleći podatke ovaj registar bi pomogao kliničarima, istraživačima i farmaceutskoj industriji u proučavanju komparativne efikasnosti i bezbednosti pojedinih terapijskih procedura kod psorijaze.

Podaci bi se prikupljali kroz odgovarajuće upitnike koje bi popunjavali sami pacijenti, ali i njihovi dermatolozi.

Podaci bi (uz obaveznu anonimnost) bili dostupni zainteresovanim akademskim institucijama i farmaceutskim kompanijama radi daljeg proučavanja.

Najzad, Registar bi omogućavao da se objektivno proceni i grupiše deo psorijazne populacije koji ima potrebu za skupom i teško dostupnom savremenom antipsorijaznom terapijom.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata može da se zaključi:

- U ovoj studiji nije dokazano češće prisustvo faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa kliničkom slikom teške plak psorijaze u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika bez psorijaze;
- U odnosu na štetne navike pacijenti sa psorijazom značajno češće puše u odnosu na kontrolnu grupu, ali značajno manje konzumiraju alkohol od ispitanika kontrolne grupe;
- Ne postoji statistički značajna razika u vrednostima ABI između ispitaničke i kontrolne grupe;
- Kod pacijenata sa psorijazom postoji statistički značajno povišena koncentracija CRP u plazmi u odnosu na kontrolnu grupu;
- U grupi pacijenata sa psorijazom ne postoji statistički značajna povezanost između vrednosti PASI skora i Framingamovog skora ;
- U grupi pacijenata sa psorijazom postoji statistički značajna pozitivna korelacija dužine bolesti sa Framingamovim rizik skorom za kardiovaskularne bolesti;

- U grupi pacijenata sa psorijazom učestalost konzumiranja alkohola se statistički značajno razlikuje u odnosu na pol, uz mnogo češće konzumiranje alkohola kod muških pacijenata;
- U grupi pacijenata sa psorijazom postoji statistički značajna razlika u odnosu na pol kada se razmatraju pojedini rizični faktori za nastanak kardiovaskularnih bolesti, gde je učestalost primene medikamentozne terapije za hipertenziju značajnije češća kod žena, dok je Framingamov rizik skor statistički značajno veći kod muških pacijenata u odnosu na ženske pacijente sa psorijazom;
- U grupi pacijenata sa psorijazom postoji statistički značajna pozitivna korelacija dužine bolesti sa vrednostima PASI skora;
- U ovoj studiji dužina bolesti je statistički značajno veća kod muških pacijenata u odnosu na ženske pacijente sa psorijazom;
- Koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje u odnosu na dužinu bolesti; pacijenti koji imaju bolest kraće od 5 godina imaju statistički značajno manje vrednosti ovog skora u odnosu na pacijente koji imaju bolest duže od 5 godina;
- Učestalost dijabetesa se statistički značajno razlikuje u odnosu na dužinu bolesti . Sa dužinom bolesti povećava se i broj pacijenata sa dijabetesom;
- U ispitaničkoj grupi i pored kliničke slike teške plak psorijaze, 44,4% pacijenata nikada nije primalo sistemska terapiju za psorijazu;
- Najčešće propisivana sistemska terapija za psorijazu su bili kortikosteroidni preparati;

- Pacijenti sa sistemskom terapijom imaju statistički značajno veće vrednosti PASI skora i CRP u odnosu na pacijente bez sistemske terapije;
- Kod pacijenata sa psorijazom koji su primali neki vid sistemske terapije postoje granične vrednosti za Framingamov rizik skor, ukazujući na mogućnost da uobičajena sistemska terapija može da utiče na rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja;
- Vrednosti ABI su obrnuto proporcionalne vrednostima PASI skora i ovaj odnos pokazuje statističku značajnost. Pacijenti sa najvećim vrednostima ABI skora imaju statistički značajno manje vrednosti PASI skora u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti skora manje od 0,80.
- Koncentracija CRP se statistički značajno razlikuje u odnosu na vrednosti ABI skora. Pacijenti sa najvećim vrednostima abi skora imaju statistički značajno manju koncentraciju CRP u odnosu na pacijente koji imaju vrednosti skora manje od 0,80;
- Pacijenti sa najvišim vrednostima ABI statistički značajno češće puše u odnosu na pacijente sa vrednostima ovog skora 0,80-0,99;
- Svi parametri vezani za izračunavanje Framingamovog rizik skora statistički značajno se razlikuju u odnosu na vrednosti ABI, osim vrednosti BMI;
- Učestalost pušenja , primena medikamentozne terapije i učestalost dijabetesa se statistički značajno razlikuju u odnosu na vrednosti ABI;
- Framingamov rizik skor kod pacijenata sa najvećim vrednostima ABI je statistički značajno manji u odnosu na pacijente koji imaju smanjene vrednosti ABI .

LITERATURA

1. Cowden A, Voorhees VSA. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. In: Weinberg M, editor. Treatment of Psoriasis. Birkhauser Verlag AG, Basel, Switzerland; 2008. p. 1 – 11.
2. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. In: O'Daly J, editor. Psoriasis – A Systemic Disease. In Tech, Rijeka, Croatia; 2012. p. 57 – 68.
3. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Arch Dermatol. 2005;141(12):1537-41.
4. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. Arch Dermatol. 2007;143(12):1559-1565.
5. Fry L. Epidemiology and histology . In: An Atlas of Psoriasis. 2th ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2004.p. 1 – 3.
6. <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis>. Pristupljeno 30.03.2016
7. Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol. 1996 Oct;135(4):533-7.
8. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13(3):450-6.

9. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-5.
10. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis—New Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(1–2): 11–9.
11. Nestle, F. O., Kaplan, D. H. and Barker, J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med* 2009; 361, 496-509.
12. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007; 21;370(9583):263-71.
13. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol* 2000;143: 969–973).
14. Mahajan R, Handa S. Pathophysiology of psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79 Suppl 7:S1-9.
15. Di Meglio P, Mak RK. The Aetiopathogenesis of Psoriasis in 2014: An Update. *EMJ Dermatol.* 2014;2:61-70.
16. Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *Biomed Res Int.* Epub 2013 Aug 25. Review.
17. Christophers E. Psoriasis: Heterogeneity, Innate Immunity and Comorbidities. *Expert Rev Dermatol.* 2012;7(2):195202.
18. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med.* 2004; 199(5) : 731–736.

19. Di Meglio P et al. The multitasking organ: recent insights into skin immune function. *Immunity*. 2011;35:857-69.
20. Lowes MA et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*. 2013;34:174-81.
21. Nestle FO et al. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:679-91.
22. Pasparakis M et al. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:289-301.
23. Di Nuzzo S, Feliciani C, Cortelazzi C, Fabrizi G, Pagliarello C. Immunopathogenesis of Psoriasis: Emphasis on the Role of Th17 Cells . *ITI* 2014; 2(3): 111-115).
24. Wu Y, Li H, Jiang Z and Lai Y. The Interleukin-1 Family: A Key Regulator in the Pathogenesis of Psoriasis. *Austin J Clin Immunol*. 2014;1(5): 1023.
25. Kollipara R, Downing C, Gordon R, Tyring S. Interleukin-23 in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2015;20(2):1-4.
26. Al-Shobaili HA, Qureshi MG. Pathophysiology of Psoriasis: Current Concepts. In: Lima H, editor. *Psoriasis - Types, Causes and Medication*. Rijeka, Croatia: In Tech 2013. P. 91 – 105.
27. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007Dec;9(6):461-7.
28. Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A, Rębała K, Purzycka-Bohdan D. Genetic background of skin barrier dysfunction in the pathogenesis of psoriasis vulgaris.

Postepy Dermatol Alergol. 2015 Apr;32(2):123-6. doi: 10.5114/pdia.2014.44003. Epub 2015 Mar 30.

29. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, van de Kerkhof PC, Traupe H, de Jongh G, den Heijer M, Reis A, Armour JA, Schalkwijk J. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* 2008 Jan;40(1):23-5.

30. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351 – 61.

31. Lima Ede A, Lima Mde A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2011 Nov-Dec;86(6):1151-8.

32. Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech.* 2012 Jul;5(4):423-33. doi: 10.1242/dmm.009092.

33. Flatz, Lukas; Conrad, Curdin. Role of T-cell-mediated inflammation in psoriasis: pathogenesis and targeted therapy. *Psoriasis: Targets & Therapy*;2013, Vol. 3, p1 – 10.

34. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2004; 3:121-128.

35. Mitra AD, Mitra A. Clinical Presentation of Psoriasis. In: Lima H, editor. *Psoriasis - Types, Causes and Medication.* Rijeka, Croatia: InTech; 2013. p. 39 – 55.

36. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):343-51.

37. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):510-8.
38. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Jun;3(2):121-8.
39. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, Piccitto R, Chatenoud L, La Vecchia C; PraKtis Study Centers. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology*. 2004;208(1):38-42.
40. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii18-23.
41. Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. A systematic review of antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2001 Dec;145(6):886-90.
42. 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 Jun;132(6):717-8.
43. Meier, M, Sheth, PB. Clinical Spectrum and Severity of Psoriasis. In: Yawalkar N, Editor. *Management of psoriasis*. Basel, Switzerland: Karger AG; 2009. p. 1 – 21.
44. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Nov;21(5 Pt 1):985-91.

45. Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Ogawa H, Hashimoto I, Imamura S. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol.* 1996 Jan;76(1):68-71.
46. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991 Sep;127(9):1339-45.
47. Berić B, Stanojević Z, Ancić V, Maticki M, Kranc F, Duran V. Impetigo herpetiformis-Hebra and pregnancy. *Jugosl Ginekol Perinatol.* 1985 Sep-Dec;25(5-6):129-31.
48. Chaidemenos G, Lefaki I, Tsakiri A, Mourellou O. Impetigo herpetiformis: menstrual exacerbations for 7 years postpartum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005 Jul;19(4):466-9.
49. Breier-Maly J, Ortel B, Breier F, Schmidt JB, Hönigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis). *Dermatology.* 1999;198(1) : 61-4.
50. Oumeish OY, Farraj SE, Bataineh AS. Some aspects of impetigo herpetiformis. *Arch Dermatol.* 1982 Feb;118(2):103-5.
51. Lotem M, Katzenelson V, Rotem A, Hod M, Sandbank M. Impetigo herpetiformis: a variant of pustular psoriasis or a separate entity? *J Am Acad Dermatol.* 1989 Feb;20(2 Pt 2):338-41.
52. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, Munro M, Veal C, Allen M, Leman J, David Burden A, Kirby B, Connolly M, Griffiths CE, Trembath RC, Kere J, Saarialho-Kere U, Barker JN. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003 Apr;120(4):627-32.

53. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Sep 28;291(6499):861-4.
54. Dogra A, Arora AK. Nail psoriasis: the journey so far. *Indian J Dermatol*. 2014 Jul;59(4):319-33.
55. Darwazeh AM, Al-Aboosi MM, Bedair AA. Prevalence of oral mucosal lesions in psoriatic patients: A controlled study. *J Clin Exp Dent*. 2012 Dec 1;4(5):e286-91.
56. Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Oral psoriasis. *Dermatol Clin*. 2003 Jan;21(1):99-104.
57. Casper U, Seiffert K, Dippel E, Zouboulis CC. Exfoliatio areata linguae et mucosae oris: a mucous membrane manifestation of psoriasis pustulosa? *Hautarzt*. 1998 Nov;49(11):850-4.
58. Meffert J. Psoriasis. <http://emedicine.medscape.com/article/1943419-overview>.
Pristupljeno 30.03.2016.
59. Puig L. Systemic Effects of Psoriasis: More Than Just Skin Disease. *Advancing psoriasis care 2016: A comprehensive course to improve patient care*.
<http://www.medscape.org/viewarticle/860138>. Pristupljeno 30.03.2016.
60. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:46-8.
61. Kaddu S, Hödl S, Soyler HP. Histopathologic spectrum of psoriasis. *Acta Dermatovenerol APA*. 1999; 99 (8): 94 – 9.
62. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb;90(1):9-20.

63. Fry L. Psoriatic arthropathy. In: An Atlas of Psoriasis. 2th ed. Boca Raton: Taylor & Francis; 2004.p. 71 – 74.
64. Gerdes S, Mrowietz, U. Impact of Comorbidities on the Management of Psoriasis. In: Yawalkar N, Editor. Management of psoriasis. Basel, Switzerland: Karger AG; 2009. p. 21 – 36.
65. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3:55-78.
66. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. Clin Dermatol. 2007 Nov-Dec;25(6):529-34.
67. Robinson D Jr, Hackett M, Wong J, Kimball AB, Cohen R, Bala M; IMID Study Group. Cooccurrence and comorbidities in patients with immunemediated inflammatory disorders: an exploration using US healthcare claims data, 2001-2002. Curr Med Res Opin. 2006 May;22(5):989-1000.
68. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001 Jun;26(4):314-20.
69. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. Br J Dermatol. 2008 Aug;159 Suppl 2:2-9.
70. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999;41:401-7.
71. Tejada CS, Mendoza-Sassi RA, Almeida HL Jr, Figueiredo PN, Tejada VF. Impact on the quality of life of dermatological patients in southern Brazil. An Bras Dermatol. 2011;86:1113-21.
72. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol. 1998;139:846-50.

73. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-110.
74. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni FA, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-67.
75. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-1534.
76. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011;50:1323-31.
77. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB: The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-2201.
78. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120:211-216.
79. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
80. 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.

81. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol*. 2011 Apr;147(4):419-24.
82. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132:556-62.
83. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
84. 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;216:152-155.
85. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006 Oct 11;296(14):1735-41.
86. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009;145 (4) 379-382.
87. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79, Suppl S1:10-7.
88. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:107-10.

89. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:138-140.
90. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125:61-7.
91. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1,203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:1116-1123.
92. Chen YJ, Chang YT, Shen JL, Chen TT, Wang CB, Chen CM, Wu CY. Association between systemic antipsoriatic drugs and cardiovascular risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1879-87.
93. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *De* . 1978;157(4):238-44.
94. Faria JRC, Aarão AR, Jimenez LMZ, Silva OH, Avelleira JCR. Interrater concordance study of the PASI (Psoriasis Area and Severity Index). *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):625-9.
95. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51:563-9.
96. Stein Gold LF. Topical Therapies for Psoriasis: Improving Management Strategies and Patient Adherence. *Semin Cutan Med Surg*. 2016 Mar;35(2 Suppl 2):S36-44; quiz S45.

97. Einecke D. Topical psoriasis therapy becomes more tolerable. *MMW Fortschr Med.* 2016 Feb 4;158(2):71.
98. Koyama G, Liu J, Scaffidi A, Khazraee M, Epstein B. Novel Approaches to Topical Psoriasis Therapy. *Int J Pharm Compd.* 2015 Sep-Oct;19(5):357-65.
99. Jacobi A¹, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015 Mar;5(1):1-18.
100. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005 Jan;141(1):43-6.
101. Belloni Fortina A, Neri L. Topical steroids and corticophobia. *G Ital Dermatol Venereol.* 2013 Dec;148(6):651-4
102. Silva SA, Magalhães RF, Torres RA, Oliveira RD, Velho PE. Use of clobetasol in lacquer for plaque psoriasis treatment. *An Bras Dermatol.* 2016 Feb;91(1):113-5.
103. Böckle BC, Jara D, Nindl W, Aberer W, Sepp NT. Adrenal insufficiency as a result of long-term misuse of topical corticosteroids. *Dermatology.* 2014;228(4):289-93.
104. Saraswat A, Agarwal R, Katare OP, Kaur I, Kumar B. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study of a novel liposomal dithranol formulation in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(1):40-5.
105. van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015 Jan;33(1):73-7.

106. Hendriks AG, Keijsers RR, de Jong EM, Seyger MM, van de Kerkhof PC. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27(8):931-51.
107. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008 Jul-Aug;26(4):380-6.
108. Carvalho R, Marques-Pinto G, Cardoso J. Psoriasis phototherapy experience from a Lisbon unit: a still valid therapeutic approach in the 21st century. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Mar;32(1):78-82
109. Furuhashi T, Saito C, Torii K, Nishida E, Yamazaki S, Morita A. Photo(chemo)therapy reduces circulating Th17 cells and restores circulating regulatory T cells in psoriasis. *PLoS One*. 2013;8(1):e54895.
110. Stein KR, Pearce DJ, Feldman SR. Targeted UV therapy in the treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(3):141-5.
111. Volc S, Ghoreschi K. Pathophysiological basis of systemic treatments in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016 Jun;14(6):557-72.
112. Bonifati C, Graceffa D, Lora V, Maiani E. Clinical characteristics and systemic therapies administered in a cohort of patients attending for the first time a tertiary psoriasis outpatient clinic. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015 Oct ; 27 -32.
113. Balighi K, Zahra GS, Azadeh G, Pardis H, Ehsan S, Arghavan A. Assessment of the Therapeutic Aspect of Systemic Non-Biologic Anti-Psoriatic Treatment Modalities Used in Combination with Methotrexate. *Indian J Dermatol*. 2016 Jan-Feb;61(1):118.

114. Yélamos O, Puig L. Systemic methotrexate for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 May;11(5):553-63.
115. Yesudian PD, Leman J, Balasubramaniam P, Macfarlane AW, Al-Niaimi F, Griffiths CE, Burden AD, Warren RB. Effectiveness of Subcutaneous Methotrexate in Chronic Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2016 Mar 1;15(3):345-9.
116. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol*. 2014 May;53(5):525-38.
117. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Nov-Dec;79(6):759-71.
118. Soleymani T, Vasantachart JM, Wu JJ. Comparison of Guidelines for the Use of Cyclosporine for Psoriasis: A Critical Appraisal and Comprehensive Review. *J Drugs Dermatol*. 2016 Mar 1;15(3):293-301.
119. Garber C, Plotnikova N, Au SC, Sorensen EP, Gottlieb A. Biologic and Conventional Systemic Therapies Show Similar Safety and Efficacy in Elderly and Adult Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2015 Aug;14(8):846-52.
120. Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*. 2015 Apr;151(4):432-8.
121. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. Use of Apremilast in Combination With Other Therapies for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2016 Feb 4. pii: 1203475416631328. [Epub ahead of print].

122. Wilsmann-Theis D, Frambach Y, Philipp S, Weyergraf AJ, Jacobi A, Mössner R, Gerdes S. Systemic antipsoriatic combination therapy with fumaric acid esters for plaque-type psoriasis: report on 17 cases. *Dermatology*. 2015;230(2):119-27.
123. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
124. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):861-7.
125. <http://www.cdc.gov/ncbddd/disabilityandhealth/index.html> Pristupljeno: 30.03.2016
126. <http://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>. Pristupljeno: 19.05.2016.
127. de Onis M, Onyango AW, Van den Broeck J, Chumlea WC, Martorell R. Measurement and standardization protocols for anthropometry used in the construction of a new international growth reference. *Food Nutr Bull*. 2004 Mar;25(1 Suppl):S27-36.
128. "BMI Classification". Global Database on Body Mass Index. World Health Organization. 2006. Retrieved July 27, 2012.
129. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005;45(1):142-161.

130. <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>. Pristupljeno: 19.05. 2016.
131. D'Agostino RB Sr¹, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
132. Cupples LA, D'Agostino RB. Section 34: some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ, eds. *Framingham Heart Study: 30 Year Follow-Up*. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services; 1987.
133. Ho KK¹, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A.
134. D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*. 2013 Mar;8(1):11-23.
135. Qazi MU, Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013 Mar 1;8(1):43-48.
136. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Polak JF, Tracy RP. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2005 Jul 5;112(1):25-31.
137. Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Hergreen SB, Welten RJ, van den Akker LH, van Diejen-Visser MP, Bruggeman CA, Kitslaar PJ. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg*. 2005 Aug;42(2):243-51.

138. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999 Feb 15;7(2):169-77.
139. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, Liu K, Ferrucci L, Liao Y, Sharma L, Criqui MH. Associations of borderline and low normal ankle-brachial index values with functional decline at 5-year follow-up: the WALCS (Walking and Leg Circulation Study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1056–1062.
140. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197–208.
141. Rooke, TW; Hirsch, AT; Misra, S; Sidawy, AN; Beckman, JA; Findeiss, LK; Golzarian, J; Gornik, HL; Halperin, JL; Jaff, MR; Moneta, GL; Olin, JW; Stanley, JC; White, CJ; White, JV; Zierler, RE; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery (Nov 1, 2011). "2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.". *Journal of the American College of Cardiology* **58** (19): 2020–45.

142. Wakkee M. Psoriasis: Comorbidity and Treatment [dissertation]. Erasmus Universiteit Rotterdam; 2010.
143. Armstrong AW, Callis Duffin K, Garg A, Gelfand JM, Gottlieb AB, Krueger GG, Qureshi AA, Rosen CF. Exploring Priority Research Areas in Psoriasis and Psoriatic Arthritis from Dermatologists' Perspective: A Report from the GRAPPA 2011 Annual Meeting. *J Rheumatol.* 2012 Nov; 39 (11): 2204 – 10.
144. Wakkee M, Nijsten T. Comorbidities in dermatology. *Dermatol Clin* 2009;27(2):137-47.
145. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med.* 1973;288(17):912.
146. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190(1):1-9.
147. Sabat R, Sterry W, Philipp S, Wolk K. Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clinics in Dermatology.* 2007; 25:504-9.
148. Alexandroff AB, Pauriah M, Camp RD, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161(1):1-7.
149. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis:a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6: 508-19.
150. Flammer AJ, Ruschitzka F. Psoriasis and atherosclerosis: two plaques, one syndrome? *Eur Heart J.* 2012 Aug;33(16):1989-91.

151. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, et al. AJC editor' s consensus: psoriasis and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;102(12):1631-43.
152. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged,urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172(6):298-304.
153. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol* 1988;91(3):197-201.)
154. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M. Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2009 Oct; 106(41): 664 – 8.
155. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19(3):225-30.
156. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama* 2006;296(14):1735-41.; Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159(4):895-902.
157. 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):829-35.
158. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1670-5.

159. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, Feldman SR. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(5-6):319-23.
160. Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y, Guzzo C, Yeilding N, Paramore C, Fraeman K, BalaM. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US health care databases, 2001-2002. *Dermatology.* 2008;217(1):27-37.
161. Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Association between Psoriasis and Cardiovascular Risk Factors in Korean Patients. *Ann Dermatol.* 2010 Aug;22(3):300-6.
162. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009;145(6):700-3.
163. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A, Girolomoni G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007 Jul;157(1):68-73.
164. Madanagobalane S, Anandan S. Prevalence of metabolic syndrome in South Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: a hospital-based case-control study. *Indian J Dermatol.* 2012 Sep;57(5):353-7.
165. Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki RJ. Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Aug;32(4):290-5.

166. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. Gisondi P¹, Ferrazzi A, Girolomoni G. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(4):297-304.
167. 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):61-7.
168. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005 Dec;141(12):1527-34.
169. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol* 2008;158(6):1299-307.
170. Wakkee M, van der Linden M, Nijsten T. Psoriasis appears not to be directly related with using cardiovascular and antidiabetic drugs. *J Invest Dermatol* 2008;128:2548.
171. Damevska K, Neloska L, Gocev G, Mihova M. Metabolic syndrome in untreated patients with psoriasis: case-control study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 Dec;11(12):1169-75.
172. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, Wakkee M. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013 Oct;133(10):2347-54.
173. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, Kim MB, Sim EK. Analysis of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Korean patients with psoriasis. *Ann Dermatol.* 2012 Feb;24(1):11-5.

174. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebwohl MG; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):1031-42.
175. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210(3):194-9.
176. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen ML, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr;130(4):933-43.
177. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii65-8.
178. Churton S, Brown L, Shin TM, Korman NJ. Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular disease? *Drugs*. 2014 Feb;74(2):169-82.
179. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, Lasthein S, Lindhardsen J, Kristensen SL, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29(6):1128-34.
180. Asahina A, Umezawa Y, Yanaba K, Nakagawa H. Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Long-term differential effects of biologics. *J Dermatol*. 2015 Dec 24. doi: 10.1111/1346-8138.13213. [Epub ahead of print]
181. Kondelkova K, Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Rendarova S, Rehacek V, Kremlacek J, Fiala Z. Selected Inflammatory and Metabolic Markers in Psoriatic Patients

Treated with Goeckerman Therapy. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:979526. doi: 10.1155/2015/979526. Epub 2015 Jun 8.

182. Takahashi H, Iinuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. *J Dermatol.* 2014 Nov;41(11):981-5.

183. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, LeeRJetal. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008 Jul 9;300(2):197-208.

184. Naldi L, Bernetti M, Baroni F, Boddi M. Ankle-brachial index: which clinical use? *G Ital Cardiol (Rome).* 2015 Dec;16(12):681-9.

185. Dhangana R, Murphy TP, Coll JR, Ahn SH, Zafar AM, Qadeer FF, Hiatt WR. Prevalence of abnormal ankle-brachial index among individuals with low or intermediate Framingham Risk Scores. *J Vasc Interv Radiol.* 2011 Aug;22(8):1077-82.

186. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, LeeRJetal. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008 Jul 9;300(2):197-208.

187. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015 Jan-Feb;90(1):9-20.

188. Dowlatshahi EA. Lifestyle changes can make a difference in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2015 Feb;172(2):317-8.

189. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014 Feb;170(2):304-14.

190. Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki R. The association between smoking and the prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Oct;32(5):331-6.
191. Adamzik K, McAleer MA, Kirby B. Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clin Exp Dermatol.* 2013 Dec;38(8):819-22.
192. Wu S, Cho E, Li WQ, Han J, Qureshi AA. Alcohol intake and risk of incident psoriatic arthritis in women. *J Rheumatol.* 2015 May;42(5):835-40.
193. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135(12):1490-3.
194. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol.* 2010 Apr;130(4):962-7.
195. Myasoedova E, Akkara Veetil BM, Matteson EL, Kremers HM, McEvoy MT, Crowson CS. Cardiovascular risk in psoriasis: a population-based analysis with assessment of the framinghamrisk score. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:371569. doi: 10.1155/2013/371569. Epub 2013 Jan 31.
196. Wakkee M, de Jong EM. Is psoriasis a dependent cardiovascular risk factor? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157(11):A5417.
197. Koku Aksu AE, Saraçoğlu ZN, Metintaş S, Sabuncu İ, Çetin Y. Age and gender differences in Framingham risk score and metabolic syndrome in psoriasispatients: A cross-sectional study in the Turkish population. *Anatol J Cardiol.* 2016 Apr 25.

198. Gyldenløve M, Jensen P, Linneberg A, Thyssen JP, Zachariae C, Hansen PR, Skov L. Psoriasis and the Framingham risk score in a Danish hospital cohort. *Int J Dermatol*. 2014 Sep;53(9):1086-90. doi: 10.1111/ijd.12196. Epub 2013 Jul 24.
199. Maradit-Kremers H, Dierkhising RA, Crowson CS, Icen M, Ernste FC, McEvoy MT. Risk and predictors of cardiovascular disease in psoriasis: a population-based study. *Int J Dermatol*. 2013 Jan;52(1):32-40.
200. Fernández-Torres R, Pita-Fernández S, Fonseca E. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Dec;27(12):1566-70
201. Gisondi P, Farina S, Giordano MV, Girolomoni G. Usefulness of the Framingham risk score in patients with chronic psoriasis. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 15;106(12):1754-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.08.016. Epub 2010 Nov 4.
203. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73(11):1990-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203433. Epub 2013 Jul 25.
204. Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Martins da Silva B, Selores M. Framingham Risk Score underestimates cardiovascular disease risk in severe psoriatic patients: implications in cardiovascular risk factors management and primary prevention of cardiovascular disease. *J Dermatol*. 2013 Nov;40(11):923-6. doi: 10.1111/1346-8138.12267. Epub 2013 Oct 16.

BIOGRAFIJA

Doktor Milanka Ljubenić je rođena 30.marta 1957. godine u Paraćinu. Tu je završila osnovnu školu i gimnaziju, obe sa odličnim uspehom, kao nosilac Vukove diplome.

Medicinski fakultet u Nišu je upisala 1975.godine, a diplomirala je 1981. godine, sa prosečnom ocenom 9,45. U toku studija je tri godine radila kao demonstrator na predmetu Anatomija.

Posle diplomiranja je radila sedam godina u Domu zdravlja u Paraćinu kao lekar opšte prakse, a od toga dve godine kao načelnik službe za hitnu medicinsku pomoć.

Početakom 1988.godine zaposlila se na Klinici za kožne i polne bolesti u Nišu , gde je iste godine započela specijalizaciju iz dermatovenerologije. Specijalistički ispit je položila 25 novembra 1992. sa odličnim uspehom i od tada radi kao lekar specijalista dermatovenerolog na Klinici.

Magistarske studije iz dermatovenerologije je upisala 2001, i položila usmeni magistarski ispit sa ocenom 10. Magistarsku tezu pod nazivom „Uticaj lokalno primenjenog preparata linolne kiseline na vlažnost kože“ je sa uspehom odbranila 15. maja 2006.godine.

Titulu Primarius dobila je od strane Srpskog lekarskog društva, juna 2007 godine na osnovu propisanih uslova za dobijanje ove titule.

Autor je više radova iz oblasti dermatovenerologije, publikovanih u eminentnim dermatološkim časopisima.

Osam godina je bila sekretar Aktiva dermatovenerologa Podružnice SLD u Nišu, a potom i četiri godine Predsednik istog Aktiva.

Govori tečno engleski i francuski.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом:

„Испитивање учесталости неких фактора ризика за појаву кардиоваскуларних обољења код оболелих од плак псоријазе“

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Миланка С Љубеновић

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: „Испитивање учесталости неких фактора ризика за појаву кардиоваскуларних обољења код оболелих од плак псоријазе“

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Миланка С Љубеновић

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

„Испитивање учесталости неких фактора ризика за појаву кардиоваскуларних обољења код оболелих од плак псоријазе“

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, _____

Потпис аутора дисертације:

Миланка С Љубеновић