

# SERUMSKA KONCENTRACIJA PROTUTIJELA USMJERENIH NA GLIJADIN, TKIVNU TRANSGLUTAMINAZU I DEAMINIRANI GLIJADINSKI PEPTID TE VITAMINA D U BOLESNIKA S VULGARNOM PSORIJAZOM

---

Vekić mužević, Marina

Doctoral thesis / Disertacija

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj  
Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja  
Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:476925>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-30**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Marina Vekić Mužević**

**SERUMSKA KONCENTRACIJA PROTUTIJELA USMJERENIH NA GLIJADIN,  
TKIVNU TRANSGlutAMINAZU I DEAMINIRANI GLIJADINSKI PEPTID TE  
VITAMINA D U BOLESNIKA S VULGARNOM PSORIJAZOM**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2021.**

Mentor rada: doc. dr. sc. Elvira Lazić Mosler, dr. med.

Komentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Darko Biljan, dr. med.

Rad ima 109 listova.

Zahvaljujem doc. dr. sc. Elviri Lazić Mosler, dr. med., na usmjeravanju, pomoći, savjetima i strpljenju prilikom izrade ovoga rada. Također zahvaljujem izv. prof. prim. dr. sc. Darku Biljanu, dr. med., na poticanju za stručno i znanstveno napredovanje od samih početaka.

Osobito zahvaljujem doc. dr. sc. Vatroslavu Šeriću, mag. med. biochem., Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkoga centra Osijek i doc. dr. sc. Dariji Šnajder Mujkić, dr. med., Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkoga bolničkoga centra Osijek, na nesebičnoj tehničkoj pomoći u provedbi laboratorijsko – dijagnostičkoga dijela istraživanja.

Zahvaljujem autorima DLQI upitnika Finaly AY i Khan GK na odobrenju korištenja upitnika.

Također zahvaljujem kolegama i suradnicima Zavoda za dermatologiju i venerologiju Kliničkoga bolničkoga centra Osijek na poticaju i pomoći u kliničkom dijelu istraživanja.

Najveća zahvala pripada mojoj obitelji na pomoći i strpljenju.

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 1. 1. Vulgarna psorijaza.....   | 1  |
| 1. 1. 1. Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza psorijaze.....   | 1  |
| 1. 1. 2. Klinička slika i podjela psorijaze.....                      | 1  |
| 1. 1. 3. Liječenje psorijaze.....                                     | 3  |
| 1. 2. Psorijaza i komorbiditeti.....                                  | 7  |
| 1. 3. Psorijatični artritis.....                                      | 8  |
| 1. 4. Vitamin D.....  | 11 |
| 1. 5. Vitamin D i psorijaza.....                                      | 13 |
| 1. 6. Celijakija.....   | 15 |
| 1. 6. 1. Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza celijakije.....  | 15 |
| 1. 6. 2. Klinička slika i dijagnostika celijakije.....                | 16 |
| 1. 6. 3. Liječenje celijakije.....                                    | 20 |
| 1. 6. 4. Celijakiji pridružene bolesti.....                           | 20 |
| 1. 7. Celijakija i psorijaza.....                                     | 20 |
| 1. 8. Osteoporoza.....  | 22 |
| 1. 8. 1. Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza osteoporoze..... | 22 |
| 1. 8. 2. Podjela i patogeneza osteoporoze.....                        | 23 |
| 1. 8. 3. Dijagnostika osteoporoze.....                                | 24 |
| 1. 9. Osteoporoza i psorijaza.....                                    | 25 |
| 2. HIPOTEZA.....  | 27 |
| 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....  | 28 |
| 4. ISPITANICI I METODE.....   | 29 |
| 4. 1. Ustroj istraživanja.....  | 29 |
| 4. 2. Uključni i isključni kriteriji.....                             | 29 |
| 4. 3. Demografski i klinički podaci.....                              | 30 |
| 4. 4. Laboratorijska ispitivanja.....                                 | 30 |
| 4. 5. Procjena mineralne koštane gustoće.....                         | 32 |

|   |    |
|---|----|
| 4. 6. Statistička obrada podataka.....  | 33 |
| 4. 7. Etička stajališta istraživanja.....   | 34 |
| 5. REZULTATI.....   | 35 |
| 5. 1. Osnovna obilježja ispitanika.....   | 35 |
| 5. 2. Profil antitijela .....   | 38 |
| 5. 2. 1. Antitijela na glijadin.....  | 38 |
| 5. 2. 2. Antitijela na tkivnu transglutaminazu.....   | 40 |
| 5. 2. 3. Antitijela na deaminirani glijadinski peptid.....  | 42 |
| 5. 3. Upalni biljezi.....   | 43 |
| 5. 4. Vitamin D.....  | 44 |
| 5. 5. Psorijatični artritis.....  | 53 |
| 5. 6. Biljezi koštanoga metabolizma.....  | 57 |
| 5.7. Povezanost težine bolesti s općim obilježjima, upalnim biljezima,<br>profilom antitijela i mineralnom koštanom gustoćom..... | 62 |
| 6. RASPRAVA.....  | 67 |
| 6. 1. Psorijaza kao kronična upalna bolest.....   | 67 |
| 6. 2. Psorijaza i indeks tjelesne mase.....   | 68 |
| 6. 3. Psorijaza i vitamin D.....  | 69 |
| 6. 4. Psorijaza i serologija na celijakiju.....   | 72 |
| 6. 5. Psorijaza, psorijatični artritis i mineralna gustoća kostiju.....   | 75 |
| 6. 6. Osvrt na opće karakteristike i životne navike ispitanika.....   | 77 |
| 7. ZAKLJUČAK.....   | 79 |
| 8. SAŽETAK.....   | 81 |
| 9. SUMMARY.....   | 83 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 10. LITERATURA..... | 85  |
| 11. ŽIVOTOPIS.....  | 104 |
| 12. PRILOZI.....    | 109 |

## POPIS KRATICA

HLA – sustav glavnih antigena (prema engl. *human leukocyte antigens*)

TNF – čimbenik tumorske nekroze (prema engl. *tumor necrosis factor*)

IL – interleukin

PPP – palmoplantarna pustulozna psorijaza

CRP – C-reaktivni protein

PASI – indeks proširenosti i težine psorijaze (prema engl. *Psoriasis Area and Severity Index*)

BSA – ljestvica zahvaćenosti površine tijela psorijazom (prema engl. *Body Surface Area*)

DLQI – indeks kvalitete života (prema engl. *Dermatology Life Quality Index*)

UV – ultraljubičasto (prema engl. *Ultra-Violet*)

PUVA – psoralen i ultraljubičasto svjetlo A (prema engl. *Psoralen Ultra-Violet A*)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

PDE4 – fosfodiesteraza 4

PsA – psorijatični artritis

CASPAR – klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis (prema engl. *Classification of Psoriatic ARthritis*)

NSAR – nesteroidni antireumatici

DMARD – lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (prema engl. *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*)

SAD – Sjedinjene Američke Države

VDR – vitamin D receptor

PTH – paratireoidni hormon

LC-MS – tekućinska kromatografija s masenom spektrometrijom (prema engl. *Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry*)



MF – mycosis fungoides

SLE – sistemski lupus eritematodes

Treg – T-regulatorni limfociti

IFN- $\gamma$  – interferon gama

IEL – intraepitelni limfocit (prema engl. *Intraepithelial Lymphocytes*)

NK – prirodno ubilačke stanice (prema engl. *Natural Killer cells*)

tTG – tkivna transglutaminaza (prema engl. *tissue transglutaminase*)

CD – limfocitni biljeg (prema engl. *Clusters of Differentiation*)

$\gamma\delta$  IEL – gama delta intraepitelni limfociti

NCGS – necelijakična preosjetljivost (prema engl. *non-coeliac gluten sensitivity*).

IgG – imunoglobulini klase G

AGA – antiglijadinska protutijela (prema engl. *anti-gliadin antibodies*)

EMA – antiendomizijska protutijela

DGP – deaminirani glijadinski peptid (prema engl. *deamidated gliadin peptide*)

IgA – imunoglobulini klase A

BMD – mineralna gustoća kostiju (prema engl. *Bone Mineral Density*)

SD – standardna devijacija

IOF – međunarodno udruženje za osteoporozu (engl. *International Osteoporosis Foundation*)

EFPIA – Europska federacija farmaceutske industrije i udruženja (prema engl. *European Federation of Pharmaceutical Industry Associations*)

IGF -1 – inzulinu sličan čimbenik rasta (prema engl. *Insulin-like Growth Factor I*)

RANKL – ligand receptora za pobudu jezgrinoga čimbenika  $\kappa B$  (prema engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa B$  Ligand*)

RANK – receptor za pobudu jezgrinoga čimbenika  $\kappa B$  (prema engl. *Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa B$* )

OPG – osteoprotegerin

DXA – apsorpciometrija pomoću x-zraka dviju različitih energija (prema engl. *Dual X-ray Absorptiometry*)

SPA – jednofotonska apsorpciometrija (prema engl. *Single Photon Absorptiometry*)

SXA – jednoenergetska apsorpciometrija x-zraka (prema engl. *Single-energy X-ray Absorptiometry*)

QCT – kvantitativna komputorizirana tomografija (prema engl. *Quantitive Computed Tomography*)

BMI – indeks tjelesne mase (prema engl. *Body Mass Index*)

SE – sedimentacija eritrocita

CCL – kemokinski ligand

FasL – Fas ligand

## POPIS TABLICA

|  |    |
|--|----|
| Tablica 1. 1. Lokalni pripravci za liječenje psorijaze.....  | 4  |
| Tablica 1. 2. Konvencionalna sustavna terapija za liječenje psorijaze.....   | 5  |
| Tablica 1. 3. Biološki lijekovi i male molekule za liječenje psorijaze registrirani u Republici Hrvatskoj.....   | 6  |
| Tablica 1. 4. Psorijaza i komorbiditeti.....   | 7  |
| Tablica 1. 5. CASPAR kriteriji.....  | 9  |
| Tablica 1. 6. Status vitamina D prema Holicku i suradnicima.....   | 13 |
| Tablica 1. 7. Vrijednosti seroloških markera u dijagnostici celijakije.....  | 19 |
| Tablica 5. 1. Ispitanici prema spolu i skupinama.....  | 35 |
| Tablica 5. 2. Razlike u dobi ispitanika prema skupinama.....   | 35 |
| Tablica 5. 3. Raspodjela ispitanika prema konzumiranju nikotinskih proizvoda i alkohola, tjelesnoj aktivnosti te dijagnozi i terapiji prema skupinama.....                                       | 36 |
| Tablica 5. 4. Razlike u visini, masi i indeksu tjelesne mase u odnosu na skupine.....  | 37 |
| Tablica 5. 5. Trajanje psorijaze, PASI i DLQI indeks.....  | 37 |
| Tablica 5. 6. Razlika u serumskim koncentracijama antiglijadinskih antitijela.....   | 38 |
| Tablica 5. 7. Razlika u duljini trajanja bolesti, PASI indeksu, sedimentaciji eritrocita, serumskoj koncentraciji CRP-a i serumskoj koncentraciji vitamina D u odnosu na antitijela IgA AGA..... | 39 |
| Tablica 5. 8. Razlika u duljini trajanja bolesti, PASI indeksu, sedimentaciji eritrocita, serumskoj koncentraciji CRP-a i serumskoj koncentraciji vitamina D u odnosu na antitijela IgG AGA..... | 40 |
| Tablica 5. 9. Razlika u serumskim koncentracijama antitijela na tkivnu transglutaminazu.....   | 41 |

|   |    |
|---|----|
| Tablica 5. 10. Raspodjela ispitanika prema statusu antitijela na tkivnu transglutaminazu u odnosu na skupine.....                                     | 41 |
| Tablica 5. 11. Razlika u serumskim koncentracijama antitijela na deaminirani glijadinski peptid.....  | 42 |
| Tablica 5. 12. Raspodjela ispitanika prema statusu antitijela na deaminirani glijadinski peptid u odnosu na skupine.....                              | 43 |
| Tablica 5. 13. Razlika u vrijednostima sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina u odnosu na skupine.....                                      | 43 |
| Tablica 5. 14. Povezanost C-reaktivnog proteina i sedimentacije eritrocita s indeksom tjelesne mase i PASI indeksom.....                              | 44 |
| Tablica 5. 15. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina s obzirom na skupine.....   | 45 |
| Tablica 5. 16. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina u cijeloj skupini ispitanika s obzirom na osnovna obilježja.....                          | 47 |
| Tablica 5. 17. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina u kontrolnoj skupini ispitanika s obzirom na osnovna obilježja.....                       | 49 |
| Tablica 5. 18. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina u ispitivanoj skupini ispitanika s obzirom na osnovna obilježja.....                      | 51 |
| Tablica 5. 19. Povezanost serumske koncentracije D vitamina s dobi, indeksom tjelesne mase, trajanjem bolesti, upalnim biljezima i PASI indeksom..... | 52 |
| Tablica 5. 20. Raspodjela ispitanika prema spolu u odnosu na oblik bolesti.....   | 53 |
| Tablica 5. 21. Razlike u dobi, trajanju bolesti, PASI, DLQI indeksu u odnosu na oblik bolesti .....   | 54 |
| Tablica 5. 22. Razlike u biokemijskim pokazateljima u odnosu na oblik bolesti.....  | 55 |
| Tablica 5. 23. Razlika u serumskim koncentracijama antiglijadinskih antitijela u odnosu na  |    |

|  |    |
|--|----|
| oblik bolesti.....   | 55 |
| Tablica 5. 24. Razlika u serumskim koncentracijama antitijela na tkivnu<br>transglutaminazu u odnosu na oblik bolesti..... | 56 |
| Tablica 5. 25. Razlika u serumskim koncentracijama na deaminirani glijadinski peptid u<br>odnosu na oblik bolesti.....     | 56 |
| Tablica 5. 26. Razlika u T, Z vrijednosti i mineralnoj gustoći prema obliku bolesti.....                                   | 58 |
| Tablica 5. 27. Razlika u T, Z vrijednosti i mineralnoj koštanoj gustoći prema spolu unutar<br>promatranih skupina.....     | 59 |
| Tablica 5. 28. Raspodjela ispitanika prema prisutnosti osteoporoze/osteopenije u odnosu na<br>oblik bolesti.....           | 61 |
| Tablica 5. 29. Povezanost T vrijednosti (lumbalno i femoralno) s promatranim<br>vrijednostima.....                         | 62 |
| Tablica 5. 30. Težina bolesti u odnosu na spol i oblik bolesti.....  | 63 |
| Tablica 5. 31. Povezanost težine bolesti s profilom antitijela.....  | 64 |
| Tablica 5. 32. Razlike upalnih biljega i serumske koncentracije vitamina D<br>u odnosu na težinu bolesti.....              | 65 |
| Tablica 5. 33. Raspodjela ispitanika prema T vrijednosti i težini bolesti.....   | 65 |
| Tablica 5. 34. Razlike u indeksu tjelesne mase i mineralnoj koštanoj gustoći u odnosu na<br>težinu bolesti.....            | 66 |

**POPIS SLIKA:**

|  |    |
|--|----|
| Slika 5. 1. Raspodjela ispitanika prema statusu antiglijadinskih antitijela u odnosu na skupine..... | 39 |
| Slika 5. 2. Raspodjela ispitanika prema kategorijama serumske koncentracije vitamina D.....          | 45 |
| Slika 5. 3. Povezanost serumske koncentracije vitamina D i PTH u skupini ispitanika.....             | 53 |

## 1. UVOD

### 1. UVOD

#### 1. 1. Vulgarna psorijaza

##### 1. 1. 1. Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza psorijaze

Vulgarna psorijaza je kronična imunološki posredovana upalna bolest kože (1). Od psorijaze u svijetu boluje oko 125 milijuna osoba, odnosno zahvaća 2-3 % svjetske populacije (1). U Hrvatskoj od psorijaze boluje oko 1,6 % stanovnika, odnosno oko 75 000 bolesnika te predstavlja značajan javnozdravstveni problem (2). Bolest jednako zahvaća oba spola te se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi. Najčešća je bimodalna pojavnost psorijaze: između 15. i 20. godine života (tip I) te između 55. i 60. godine života (tip II). U prvoj je skupini bolest težega tijeka, nasljeđuje se te pokazuje povezanost s genima sustava HLA (engl. *human leukocyte antigens*) (3).

U patogenezu psorijaze uključena je složena interakcija sustavnih proupalnih zbivanja te okolišnih i genetskih čimbenika. Osnovno je obilježje psorijaze održiva upala koja dovodi do nekontrolirane proliferacije keratinocita te njihove poremećene diferencijacije (4). Središnju ulogu u imunopatogenezi imaju T limfociti, koji uključuju aktivaciju sustava prirodene i stečene imunosti. U upalnom procesu psorijatične kaskade sudjeluju proupalni T limfociti, keratinociti, dendritičke stanice, neutrofili te brojni proupalni citokini od kojih su najznačajniji TNF- $\alpha$ , (engl. *Tumor necrosis factor*) IL-17, IL-23 i IL-12. Upalno okruženje dovodi do aktivacije keratinocita i lučenja antimikrobnih peptida pri čemu se pokreće upalni ciklus. Aktivirane plazmacitoidne i mijeloidne dendritičke stanice lučenjem IL-12 i IL-23 potiču diferencijaciju T limfocita u stanice Th 1 i Th 17 koje potom luče TNF- $\alpha$ , IL-17 i IL-23. Dolazi do kaskadne aktivacije keratinocita, njihove hiperproliferacije i poremećene diferencijacije što obilježava psorijatični plak (5).

##### 1. 1. 2. Klinička slika i podjela psorijaze

Osnovna promjena kod psorijaze je oštro ograničeno eritematozno žarište prekriveno srebrno – bijelim ljuskama. Tijek bolesti je kroničan, uz remisije i egzacerbacije. Bolesnici često navode subjektivne simptome poput svrbeža, suhoće kože, zatezanja i pojačane osjetljivosti kože. Klinički oblici psorijaze su: kronična plak psorijaza, inverzna psorijaza,

## 1. UVOD

kapljičasta psorijaza, lokalizirana pustulozna psorijaza, generalizirana pustulozna psorijaza i eritrodermijska psorijaza.

Plak psorijaza najčešći je oblik psorijaze. Očituje se pojavom pojedinačnih eritematoskvamoznih plakova na trupu, ekstenzornim stranama ekstremiteta i vlasištu. Promjene mogu biti od veličine glavice pribadače (*psoriasis punctata*), kovanoga novca (*psoriasis nummularis*) do velikih psorijatičnih ploča (*psoriasis in placibus*). Konfluiranjem pojedinih promjena mogu nastati kožne promjene nalik geografskoj karti (*psoriasis geographica*). Ovaj je oblik bolesti prisutan kod 80 % do 90 % bolesnika sa psorijazom. Inverzna psorijaza (*psoriasis inversa*) obilježena je pojavom crvenih sjajnih plakova bez ljusaka u fleksuralnim tjelesnim regijama.

Kapljičasta psorijaza (*psoriasis guttata*) je oblik psorijaze koji najčešće nastaje u djetinjstvu ili mlađoj životnoj dobi. Najčešće se povezuje s infekcijom hemolitičkim streptokokom grupe B. Klinički se očituje eritematoznim, ljuskavim promjenama veličine promjera 2-10 mm, najčešće centripetalne distribucije. Trećina oboljelih pacijenata s ovim oblikom psorijaze može razviti plak psorijazu kod odrasle dobi (4).

Lokalizirana pustulozna psorijaza obuhvaća: palmoplantarnu pustuloznu psorijazu (PPP) koju čine sterilne pustule na dlanovima i tabanima uz eritem i ljuštenje te *acrodermatitis continua* oblik pustulozne psorijaze, koji zahvaća ležište nokta s periungvalnom upalom. Generalizirana pustulozna psorijaza (*von Zumbusch*) je oblik psorijaze obilježen naglom generaliziranom pojavom sterilnih pustula. Ovaj oblik psorijaze može nastati iz postojeće plak psorijaze ili *de novo*. Obično se vezuje uz neadekvatnu uporabu lokalnih kortikosteroida ili infekciju.

Eritrodermijska psorijaza je akutno stanje pri čemu je do 90% kožne površine zahvaćeno eritemom uz slabiju deskvamaciju. Uz kožne promjene, izraženi su i opći simptomi poput vrućice, tahikardije, slabosti, limfadenopatije i artralgijske. U laboratorijskim nalazima bilježi se anemija, leukocitoza, povišene vrijednosti CRP-a (*C-reaktivni protein*) i hipoproteinemija. Ovaj teški oblik psorijaze koji se javlja kod 1 % do 2,25 % oboljelih od psorijaze, zahtijeva žurno zbrinjavanje (6).

Psorijatične promjene na noktima prisutne su kod otprilike 80 % oboljelih od psorijaze te zahvaćaju ležište i matriks nokta. Zahvaćenost matriksa nokta očituje se kao punktififormna udubljenja, leukonihija i onihodistrofija. Upalne promjene na razini matriksa nokta očituju se kao uljne mrlje, oniholiza i splinter hemoragija (7).



## 1. UVOD

### 1. 1. 3. Liječenje psorijaze

Suvremeno liječenje psorijaze obuhvaća kliničko iskustvo, znanstvene dokaze, ali i potrebe svakoga pojedinoga bolesnika prilikom odabira odgovarajućega načina liječenja. Posljednjih godina način liječenja psorijaze znatno se unaprijedio. Napušten je koncept kratkotrajnoga liječenja do poboljšanja bolesti. Danas je cilj dugotrajna kontrola bolesti koja je omogućena novim spoznajama i učinkovitim lijekovima (5).

Prilikom izbora terapijskoga načina liječenja, nužno je odrediti težinu bolesti i postojeće komorbiditete te sukladno tome prilagoditi terapiju. Težinu bolesti nužno je određivati i tijekom liječenja, zbog praćenja učinkovitosti terapije. Težina vulgarne psorijaze određuje se primjenom indeksa proširenosti i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) (8), skale zahvaćenosti površine tijela psorijazom (engl. *Body Surface Area* – BSA te indeksom kvalitete života (engl. *Dermatological Quality of Life Index* – DLQI) (9).

PASI indeksom određujemo površinu zahvaćene kože psorijatičnim promjenama te stupanj eritema, infiltracije i deskvamacije. PASI indeks kreće se u rasponu od 0 do 72. Učinak liječenja također možemo promatrati kroz smanjenje PASI indeksa, pa tako PASI 50, 75, 90 i 100 označavaju 50 %, 75 %, 90 % i 100 % poboljšanje u odnosu na početni PASI.

BSA ili metoda dlana određuje postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičnim promjenama. Za procjenu zahvaćenosti kože koristi se dlan. Glava i vrat čine 10 dlanova (10 %), trup čini 30 dlanova (30 %), gornji ekstremiteti čine 20 dlanova (20 %), a donji ekstremiteti 40 dlanova (40 %).

DLQI indeks pokazuje utjecaj psorijaze na svakodnevni tjelesni, psihički i društveni život bolesnika. Vrijednost DLQI indeksa kreće se od 0 do 30.

Sukladno europskom konsenzusu, blaga psorijaza definira se vrijednostima indeksa  $BSA \leq 10$  i/ili  $PASI \leq 10$  i/ili  $DLQI \leq 10$ , a srednje teška i teška psorijaza obilježena je s  $BSA > 10$  i/ili  $PASI > 10$  i/ili  $DLQI > 10$  (10, 11).

Za liječenje blage psorijaze primjenjuju se lokalni pripravci (Tablica 1. 1.) i fototerapija, a za liječenje srednje teške do teške psorijaze uz lokalne pripravke i fototerapiju, primjenjuje se sustavna terapija koja se dijeli na: konvencionalnu i biološku.

## 1. UVOD

**Tablica 1. 1. Lokalni pripravci za liječenje psorijaze**

| <b>LOKALNI PRIPRAVAK</b>                            | <b>MEHANIZAM DJELOVANJA</b>                       |
|---|---|
| Salicilna kiselina                                  | Dovodi do deskvamacije keratinocita               |
| Kortikosteroidi                                     | Protuupalno                                       |
| Analozi vitamina D                                  | Normalizacija keratinocitne funkcije, protuupalno |
| Tazaroten   | Normalizacija keratinocitne funkcije, protuupalno |
| Inhibitorin kalcineurina (takrolimus, pimekrolimus) | Protuupalno                                       |

Izbor pojedinoga lokalnoga pripravka ovisi o anatomskoj lokalizaciji, debljini plaka kao i o dobi bolesnika. Lokalni pripravci mogu se kombinirati s fototerapijom te svim oblicima sustavne terapije. U slučaju neučinkovitosti lokalne terapije najčešće se kao prvi izbor koristi fototerapija. Fototerapija uključuje uskospektralnu 311 nm UVB (nbUVB, prema engl. *Narrow Band Ultra Violet B*) ili kombinaciju psoralena (lokalno ili sustavno) i UVA (PUVA; 320 - 400 nm). UVB svjetlo djeluje kao imunomodulator, a ciljne su stanice Langerhansove stanice i keratinociti. Ono mijenja ekspresiju i sekreciju citokina (12). PUVA terapija djeluje kao fotokemoterapija, psoraleni interkaliraju između parova baza DNK te dolazi do indukcije apoptoze (12).

Sustavnu terapiju primjenjujemo kada je zahvaćeno više od 10 % BSA, kada bolest ima značajan učinak na kvalitetu života pacijenta ili u slučaju kada lokalna terapija i fototerapija nisu dostatne (13). Razlikujemo konvencionalnu sustavnu terapiju u liječenju psorijaze (Tablica 1. 2.) i biološku terapiju (Tablica 1. 3.).

U slučaju neuspjeha konvencionalne sustavne terapije, kod bolesnika se započinje liječenje biološkom terapijom ili terapijom malim molekulama. Sukladno aktualnim smjernicama u Republici Hrvatskoj, liječenje biološkim lijekom može se započeti, ako je

## 1. UVOD

PASI i/ili BSA >15 i/ili DLQI > 15. Iznimno se liječenje biološkim lijekom može započeti i kod psorijaze posebnih lokalizacija (lice, vlasište, dlanovi, tabani, genitalna regija) i to kod bolesnika koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje ili imaju kontraindikacije na najmanje dva konvencionalna lijeka.

**Tablica 1. 2. Konvencionalna sustavna terapija za liječenje psorijaze**

| <b>LIJEK</b> | <b>MEHANIZAM<br/>DJELOVANJA</b>                  | <b>DOZIRANJE</b>                          |
|--------------|--|---|
| Metotreksat  | Antagonist folne kiseline                        | 7,5 - 25 mg tjedno (peroralno i potkožno) |
| Acitretin    | Modulira epidermalnu diferencijaciju, protupalno | 10-50 mg dnevno                           |
| Ciklosporin  | Inhibira imuni odgovor inhibicijom kalcineurina  | 3-5 mg/kg dnevno                          |

## 1. UVOD

**Tablica 1. 3. Biološki lijekovi i male molekule za liječenje psorijaze registrirani u Republici Hrvatskoj**

| <b>LIJEK</b> | <b>CILJNO<br/>MJESTO<br/>DJELOVANJA</b>   | <b>DOZIRANJE</b>   |
|--------------|---|--|
| Adalimumab   | TNF- $\alpha$                             | 80 mg inicijalna doza, 40 mg svaka dva tjedna, potkožno  |
| Etanercept   | TNF- $\alpha$                             | 50 mg 1x tjedno, potkožno  |
| Infliximab   | TNF- $\alpha$                             | 5mg/kg u tjednu 0, 2 i 6, potom svakih 8 tjedana, potkožno   |
| Ustekinumab  | p40 podjedinica<br>IL-12 i IL-23          | 45 mg ( $\leq 100$ kg) ili 90 mg ( $> 100$ kg) u tjednu 0 i 4, potom svakih 12 tjedana, potkožno       |
| Sekukinumab  | IL-17A                                    | 300 mg u tjednu 0, 1, 2,3 i 4, potom 300 mg svaka četiri tjedna, potkožno                              |
| Iksekizumab  | IL-17A                                    | 160 mg u tjednu 0, potom 80 mg u tjednu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, potom 80 mg svaka četiri tjedna, potkožno |
| Guselkumab   | p19 podjedinica<br>IL-23                  | 100 mg u 0 i 4 tjednu, potom svakih 8 tjedana, potkožno  |
| Risankizumab | p19 podjedinica<br>IL-23                  | 150 mg u tjednu 0 i 4 tjednu, potom svakih 8 tjedana, potkožno   |
| Apremilast   | Inhibicija<br>fosfodiesteraze<br>4 (PDE4) | 30 mg 2 x dnevno nakon šestoga dana, peroralno   |

## 1. UVOD

### 1. 2. Psorijaza i komorbiditeti

Povijesna definicija psorijaze kao bolesti kože, posljednjih se desetljeća napušta. Danas je poznato, da patološke promjene nisu ograničene samo na kožu, već je bolest povezana s brojnim komorbiditetima poput psorijatičnoga artritisa, Crohnove bolesti, ulceroznoga kolitisa i uveitisa (Tablica 1. 4.). Široko je poznata i u brojnim studijama potvrđena povezanost psorijaze i metaboličkoga sindroma, čije su sastavnice pretilost, dislipidemija, hipertenzija, inzulinska rezistencija i intolerancija glukoze (14, 15).

Poveznica između navedenih komorbiditeta i psorijaze je sustavna upala. Smatra se, da kožne lezije proizvode različite upalne molekularne posrednike, koji ovisno o zahvaćenosti kože, mogu biti otpušteni u cirkulaciju i utjecati na pojavu ili pogoršanje imunološki posredovanih bolesti (16). Novije studije pokazuju povećanu prevalenciju celijakije, nealkoholne bolesti jetre i erektilne disfunkcije kod pacijenata oboljelih od psorijaze (17).

Shvaćanje psorijaze kao sustavne bolesti, nužno je primijeniti i u liječenju. Pri tome je potrebno ispuniti dva osnovna cilja. Prvi je cilj prevenirati moguća oštećenja nastala sustavnom upalom te prevenirati moguće komorbiditete. Danas je to moguće odabirom odgovarajućega biološkoga lijeka, koji će u ranijoj fazi bolesti ciljano djelovati. Drugi je cilj pokušati popraviti nastalo oštećenje, odnosno komorbiditet (18).

**Tablica 1. 4. Psorijaza i komorbiditeti**

| KLASIČNI  | NOVOOTKRIVENI   | POVEZANI SA ŽIVOTNIM STILOM           | POVEZANI S LIJEČENJEM  |
|---|---|---------------------------------------|--|
| Psorijatični artritis<br>Upalne bolesti crijeva<br>Uveitis<br>Psihološki i/ili psihijatrijski problem | Metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti<br>Nealkoholna masna bolest jetre<br>Apneja u snu, KOPB, erektilna disfunkcija<br>Limfomi, celijakija<br>Parkinsonova bolest<br>Osteoporoza | Pušenje<br>Alkoholizam<br>Anksioznost | Dislipidemija (acitretin, ciklosporin)<br>Nefrotoksičnost (ciklosporin)<br>Hipertenzija (ciklosporin)<br>Hepatotoksičnost (metotreksat, ciklosporin) |

Prilagođeno iz: Oliveira MdeF i sur. „Psoriasis: classical and emerging comorbidities“ (17)

## 1. UVOD

### 1. 3. Psorijatični artritis

Psorijatični artritis (PsA) je kronični upalni, najčešće seronegativni spondiloartritis povezan s psorijazom (19). To je heterogena upalna bolest koja uključuje artritis, entezitis, daktilitis, aksijalnu zahvaćenost kao i promjene na koži i noktima. Bolest je često destruktivnoga karaktera te značajno narušava kvalitetu života. Epidemiološki podaci su različiti pa se prevalencija psorijatičnoga artritisa kod pacijenata sa psorijazom kreće od 6 % do 42 %. Jedan je od glavnih uzroka nepostojanje ujednačenih dijagnostičkih kriterija na globalnoj razini (19).

Interakcija genetskih i vanjskih čimbenika pokreće imunosne procese te dovodi do kožnih i zglobnih pojava psorijatičnoga artritisa. T – limfociti prepoznaju iste antigene u koži i zglobu kod bolesnika sa psorijatičnim artritismom, a os IL-23/IL-17 ključna je u patogenezi psorijatičnoga artritisa kao i psorijaze. U novije se vrijeme smatra, da su psorijaza i psorijatični artritis jedna bolest s različitim obilježjima, a različita ekspresija citokina u različitim tkivima mogla bi objasniti različite kliničke pojave (20, 21).

Klinički se PsA očituje edemom, bolovima i ukočenošću zglobova. Bolest je obilježena remisijama i egzacerbacijama. Kod 75 % slučajeva psorijaza prethodi artritisu, a u 10 % slučajeva pojavljuju se istovremeno. Kod preostalih 15% slučajeva artritis prethodi kožnim promjenama. Promjene na noktima prisutne su kod 80 % - 90 % oboljelih od psorijatičnoga artritisa. Kliničku su sliku psorijatičnoga artritisa inicijalno opisali 1973. godine Moll i Wright, te ju podijelili u pet kategorija (22):

1. Dominantno zahvaćanje distalnih interfalangealnih zglobova, često povezano s promjenama na noktima.
2. Asimetrični oligoartritis javlja se kod 70 % oboljelih i karakteriziran je asimetričnom zahvaćenošću zglobova (distalni ili proksimalni interfalangealni zglobovi šaka, koljena, gležnjevi ili zglobovi stopala). Kod ovoga oblika često se razvije i daktilitis ("kobasičasti prst").
3. Simetrični poliartritis, vrlo sličan reumatoidnom artritisu, javlja se kod 15 % slučajeva. U ovom obliku artritisa češće su prisutni umor i jutarnja zakočenost zglobova.
4. Mutilirajući artritis javlja se kod manje od 5 % oboljelih, a obilježen je jakom deformacijom i destrukcijom zglobova, uzrokovan jakom osteolizom.
5. Psorijatični spondiloartritis kao izolirani entitet, javlja se kod otprilike 5 % oboljelih. U ovom su obliku prisutna klinička i radiološka obilježja upalne bolesti kralježnice i sakroilijakalnih zglobova. Kod 40 % bolesnika s aksijalnom bolesti postoji pozitivitet na HLA-B27.

## 1. UVOD

S vremenom se došlo do spoznaje, da je klasifikacija prema Mollu i Wrightu nedostatna jer se kod nekih bolesnika bolest javlja u više od jednoga oblika ili se tijekom praćenja mijenjaju kategorije bolesti (23). Danas se dijagnoza postavlja na temelju kliničkih manifestacija PsA kao što su: periferni artritis, spondilitis, entezitis, daktilitis te promjene na koži i noktima (24).

Radiološke promjene karakteristične za psorijatični artritis su: asimetrična distribucija, erozije distalnih interfalangealnih zglobova, asimetrični sakroileitis, te u uznapredovalim slučajevima deformacije po tipu “olovke u šalici” (engl. *pencil in cup*). Jedan od karakterističnih radioloških nalaza u PsA osim erozija je i koštana proliferacija. Dodatno se može koristiti ultrazvučna dijagnostika za detekciju entezopatije, koja često prethodi promjenama na koštanim strukturama te je značajna za dijagnozu ranoga psorijatičnoga artritisa.

Dijagnoza PsA karakterizirana je skupom kliničkih, radioloških i laboratorijskih obilježja koja nisu patognomonična samo za ovaj entitet, zbog preklapanja s drugim reumatskim bolestima. S ciljem objedinjavanja dijagnostičkih obilježja, od 2006. godine koristimo se CASPAR (*Classification of Psoriatic ARthritis*) kriterijima koji sadrže visoko senzitivnan i specifičan set kriterija za dijagnozu psorijatičnoga artritisa, čak i u ranoj fazi bolesti (Tablica 1. 5.) (25).

**Tablica 1. 5. CASPAR kriteriji (25)**

|   |
|---|
| <b>Za ispunjavanje CASPAR kriterija bolesnik mora imati upalnu bolest zglobova, enteza ili kralježnice uz <math>\geq 3</math> boda iz sljedećih kategorija:</b> |
| Trenutno prisutna psorijaza (2 boda); pozitivna osobna anamneza psorijaze (1 bod), pozitivna obiteljska anamneza psorijaze (1bod)                               |
| Psorijatične promjene na noktima (1 bod)  |
| Daktilitis, prisutan ili u osobnoj anamnezi potvrđen od reumatologa (1 bod)   |
| Negativan nalaz reumatoidnoga čimbenika (1 bod)   |
| Jukstaartikularno stvaranje nove kosti (1 bod)  |

## 1. UVOD

Liječenje psorijatičnoga artritisa je složeno i obuhvaća farmakološko i nefarmakološko liječenje, uključujući obrazovanje bolesnika te različite načine fizikalne terapije. U farmakološkom se liječenju kao prva linija terapije za blaže oblike bolesti, koriste nesteroidni antireumatici (NSAR). Ovi lijekovi putem ublažavanja boli, dijelom održavaju funkciju zgloba, no nemaju bitan učinak na napredak bolesti. Kod bolesnika s perifernim artritismom i lošim prognostičkim čimbenicima, kao prva linija terapije primjenjuju se lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD, engl. *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*). Ova skupina lijekova koristi se i kao druga linija terapije kod bolesnika s blažim oblikom bolesti koji ne reagiraju na NSAR (26). Najznačajniji lijek iz skupine lijekova koji mijenjaju tijek bolesti je metotreksat. Od ostalih lijekova iz ove skupine primjenjuju se još sulfasalazin i leflunomid. Učinak sulfasalazina bio je predmetom brojnih studija, a Cochrane je pregledni članak potvrdio malen, ali značajan učinak kod entezitisa (27). Leflunomid je najbolje istražen lijek iz DMARD skupine za liječenja PsA, no unatoč tome rjeđe se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi (27). Kao dodatna terapija mogu se primjenjivati glukokortikoidi, najčešće u obliku intraartikularne injekcije, a pokazali su se učinkoviti kod entezitisa i daktilitisa (26). U slučaju neučinkovitosti navedenih lijekova kod bolesnika s aktivnim i progredirajućim PsA, nužno je uvođenje biološke terapije. Prvi su dostupni biološki lijekovi bili TNF- $\alpha$  inhibitori. Danas je za liječenje psorijatičnoga artritisa dostupno pet lijekova iz skupine TNF- $\alpha$  inhibitora: etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab i certolizumab. Ustekinumab, IL-12/23 inhibitor, pokazao se učinkovitim osim u psorijazi i kod liječenja artritisa, entezitisa i daktilitisa (28). Temeljem novih spoznaja o važnosti Th 17 puta u imunopatogenezi PsA, u liječenju su se počeli koristiti inhibitori IL-17A (sekukinumab, iksekizumab). Prema novijim studijama ustekinumab i inhibitori IL-17 mogli bi biti prva linija liječenja kod osoba s aksijalnim spondiloartritismom (29). Osim navedenih bioloških lijekova, za liječenje PsA, primjenjuje se apremilast čija je učinkovitost nešto manja u usporedbi s biološkim lijekovima (30).

Suvremene spoznaje naglašavaju kako je psorijatični artritis puno češća i teža bolest nego što se ranije mislilo. Osnovna strategija u liječenju je rana dijagnostika, na što se nadovezuje rana i ciljana terapija kako bi se smanjile destruktivne promjene zglobova i poboljšala kvaliteta života bolesnika.



## 1. UVOD

### 1. 4. Vitamin D

Vitamin D smatra se najstarijim hormonom na Zemlji (31). Poznata su dva su osnovna oblika vitamin D: vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol) i vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol). Vitamin D<sub>3</sub> stvara se endogeno, u koži, dok su egzogeni izvori vitamina D<sub>3</sub> masne ribe, plodovi mora i žumanjak jajeta. Vitamin D<sub>2</sub> nalazi se u biljnim izvorima.

Vitamin D pod utjecajem UVB (engl. *ultraviolet B*) zračenja, sintetizira se u koži iz endogenog kolesterola (7-dehidroksikolesterola). U koži se pretvara u previtamin D, a potom se u jetri metabolizira u 25-hidroksivitamin D (25-OHD) koji je glavni cirkulirajući oblik vitamina D. U bubrezima se pretvara u aktivni oblik kalcitriol ili 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D. U koži se sintetizira 80 – 90 % potrebne količine vitamina D, dok unos vitamina D hranom iznosi oko 20 % dnevnih potreba.

Na smanjenu količinu proizvedenoga vitamina D u epidermisu utječu mnogi čimbenici: starija životna dob, pojačana pigmentacija kože, geografski položaj, onečišćenost okoliša, visoki indeks tjelesne mase, zaštitna odjeća, sredstva za zaštitu od sunca, tjelesna aktivnost, prehrambene navike i unos alkohola (32).

Nedostatna koncentracija vitamina D u posljednje vrijeme predstavlja javnozdravstveni problem. Studija provedena na odrasloj populaciji u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), pokazala je manjak vitamina D kod otprilike 40 % stanovnika (do 80 % kod Afroamerikanaca) (33). Sinteza vitamina D ponajprije ovisi o stvaranju u koži jer je vitamin D nedostatan zastupljen u hrani, što je potvrđeno studijama u SAD-u, gdje se hrana obogaćuje vitaminom D (34). Stvaranje vitamina D u koži prilikom izlaganja sunčevu svjetlu, prvenstveno ovisi o zenitnom kutu upada sunčevih zraka, tj. o zemljopisnoj širini i dobu godine. Na području zemljopisnih širina udaljenih od ekvatora iznad 35° sjeverno i južno, vitamin D proizvodi se u koži od listopada do ožujka u malim količinama, neovisno o izlaganju suncu (35). Za primjerenu sintezu vitamina D dostatno je dnevno nekoliko minuta izlaganja suncu u razdoblju od 10 do 15 sati (36).

Obzirom na geografski položaj Republike Hrvatske (42° - 46° sjeverne geografske širine) i prehrambene navike, očekuju se smanjene koncentracije vitamina D i u našoj populaciji, što je potvrđeno dosadašnjim studijama. Kraljević i suradnici zabilježili su manjak vitamina D kod 75 % žena, a slični rezultati o visokoj prevalenciji manjka vitamina D potvrđeni su i u istraživanju Laktašić – Žerjavić i suradnika (37, 38).

Kao steroidni hormon koji se sintetizira u bubregu, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D direktno ili indirektno izvodi funkciju brojnih gena. Otkrićem receptora za vitamin D (VDR) u stanici koji se nalazi u gotovo svim tkivima, vitamin D dobiva nove uloge, osim “fiziološke” uloge u

## 1. UVOD

održavanju metabolizma kalcija i fosfora. Svoju aktivnost vitamin D ostvaruje putem genomskoga i negenomskoga učinka. Negenomski učinak vitamina D nastaje vezanjem za membranski VDR, što dovodi do kaskade događaja koja rezultira intracelularnim stvaranjem sekundarnoga glasnika ili fosforilacijom intracelularnih proteina, uzrokujući time aktivaciju intracelularnih enzima ili ionskih kanala što u konačnici izvodi aktivnost stanica. Genomski učinak nastaje vezanjem kalцитriola za VDR u jezgri. Tako nastali kompleks kalцитriol-VDR se veže s retinoidnim X receptorom pri čemu nastaje heterodimer koji se potom veže na specifične vitamin D osjetljive nukleotidne sljedove (engl. *vitamin D-response elements*) na DNK i regulira transkripciju gena. Na taj način izvodi aktivnost pojedinih gena te sintezu proteina.

Većina bioloških funkcija vitamina D odvija se preko VDR receptora. Danas se smatra kako postoji 200 do 2000 gena koji imaju vitamin D osjetljive nukleotidne DNK slijedove, te kako navedeni geni ostvaruju različite učinke: inhibicija stanične proliferacije, stimulacija terminalne diferencijacije, inhibicija angiogeneze, induciranje apoptoze, stimuliranje proizvodnje inzulina, inhibicija proizvodnje renina i stimuliranje katelicidina u makrofagima (36).

U posljednje se vrijeme sve više istražuje i naglašava uloga vitamina D kao imunomodulatora. Gotovo sve stanice imunosnoga sustava imaju VDR. Modulacija prirodene imunosti očituje se djelovanjem vitamina D na monocite i makrofage. Stoga je nedostatak vitamina D povezan sa sklonošću infekcijama. Imunomodulacijska uloga vitamina D očituje se inhibitornim djelovanjem na dendritičke stanice, T i B limfocite (35).

Iz svega navedenoga proizlazi, da se dostatna koncentracija vitamina D povezuje s manjom smrtnosti i manjom stopom oboljenja od malignih bolesti (debelo crijevo, dojka, prostata, pluća), manjim rizikom od autoimunih bolesti (multipla skleroza, šećerna bolest tip I, Crohnova bolest), manjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti te boljom obranom od infekcija (32, 35).

Kod određivanja serumske koncentracije vitamina D, određuje se njegov metabolit 25(OH)D koji čini većinu cirkulirajućega vitamina D. Iako je kalцитriol biološki aktivan oblik vitamina D, nije idealan za određivanje statusa vitamina D. Za to postoji nekoliko razloga. Ponajprije, poluživot kalцитriola je svega 4 do 6 sati, dok je poluživot 25(OH)D 2 do 3 tjedna, a cirkulirajuća koncentracija mu je 1000 puta veća nego koncentracija kalцитriola. Kalцитriol nije pogodan za određivanje razine vitamina D obzirom da je homeostatički reguliran vrijednostima kalcija i paratireoidnoga hormona (PTH). Ukoliko postoji deficit vitamina D, dolazi do smanjene intestinalne absorpcije kalcija što snižava razinu ioniziranog kalcija i

## 1. UVOD

predstavlja signal za lučenje paratireoidnog hormona. PTH regulira metabolizam kalcija povećavajući tubularnu resorpciju putem bubrega, povećavajući mobilizaciju kalcija iz kostiju te povećavajući renalnu produkciju kalcitriola. Iz navedenog proizlazi da će osoba s insuficijentnom ili deficijentnom koncentracijom vitamina D imati povišene vrijednosti kalcitriola što čini kalcitriol neadekvatnim za određivanje serumske koncentracije vitamina D. Zlatni je standard u određivanju statusa vitamina D mjerenje 25(OH)D, koristeći tekućinsku kromatografiju s masenom spektrometrijom (LC-MS, engl. *liquid chromatography-tandem mass spectrometry*). Prednost ove analize je što, osim ukupne količine vitamina D, određuje i udjele 25(OH)D<sub>2</sub> i 25 (OH) D<sub>3</sub> frakcija (39). Prema serumskim koncentracijama vitamina 25(OH)D, razlikujemo: suficijenciju, insuficijenciju i deficijenciju vitamina D (Tablica 1. 6.).

**Tablica 1. 6. Status vitamina D prema Holicku i suradnicima (40–42)**

| <b>25(OH)D</b>  | <b>ng/mL</b> |
|-----------------|--------------|
| Suficijencija   | ≥ 30         |
| Insuficijencija | 21-29        |
| Deficijencija   | < 20         |

### 1. 5. Vitamin D i psorijaza

Koža kao mjesto sinteze vitamina D predstavlja ciljni organ za biološki aktivan oblik vitamina D. Vitamin D u koži ostvaruje pleiotropni učinak djelujući na keratinocitnu proliferaciju, diferencijaciju, apoptozu, održanje kožne barijere te imunoregulacijske procese. Osim uloge u patofiziologiji, ima i značajnu ulogu u terapiji pojedinih kožnih bolesti (43).

Status vitamina D u studijama se povezuje s različitim dermatološkim bolestima kao što su: psorijaza, atopijski dermatitis, vitiligo, mycosis fungoides (MF), sistemski lupus eritematodes (SLE), sistemna skleroza, alopecija areata i polimorfna svjetlosna erupcija (32).

Uloga vitamina D u patogenezi psorijaze odvija se na nekoliko razina (44):

- Regulacija keratinocitne proliferacije, diferencijacije i apoptoze
- Regulacija imunološkoga sustava kože (inhibicija proliferacije T limfocita, indukcija Treg limfocita (engl. *Regulatory T cells*))

## 1. UVOD

- Smanjena ekspresija i produkcija proupalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1B, IL-6, IL-8)
- Stimulacija ekspresije antimikrobnih peptida
- Održavanje kožne barijere

Uloga polimorfizma VDR receptora u razvoju psorijaze istraživana je u nekoliko studija s oprečnim rezultatima (43). Pronađena je veza polimorfizma pojedinih gena i psorijaze u Italiji i Kini, dok istraživanja u Hrvatskoj i Egiptu nisu pokazala povezanost između polimorfizma VDR gena i psorijaze (45–48).

Veza između psorijaze i serumske koncentracije vitamina D istražena je brojnim studijama, ali precizna uloga u patogenezi, težini bolesti kao i u suodnosu s drugim komorbiditetima ostaje dvojbena (49–53).

Meta-analiza koja je obuhvatila 571 bolesnika sa psorijazom i 496 zdravih ispitanika koji su činili kontrolnu skupinu, pokazala je kako su vrijednosti vitamina D niže kod oboljelih od psorijaze te da postoji statistički značajna negativna korelacija između vitamina D i težine bolesti (49). Potrebno je naglasiti i vezu nedostatka vitamina D, metaboličkoga sindroma i psorijaze, koja je potvrđena studijama (54, 55).

Terapijski učinak lokalne primjene vitamina D odvija se putem genomskoga učinka na VDR receptor, koji dovodi do inhibicije keratinocitne proliferacije, te negenomskoga učinka koji uključuje indukciju keratinocitne diferencije povećavajući intracelularnu razinu kalcija. Protuupalni se učinak postiže i inhibicijom produkcije IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ . Varijacije alela pojedinih VDR gena dovode različitoga odgovora na lokalnu terapiju (44, 56). Učinkovitost lokalnih pripravaka analoga vitamina D prema meta-analizama ima učinak usporediv s lokalnim kortikosteroidima, ako se koristi kao monoterapija ili superiorni učinak, ako se kombinira s lokalnim kortikosteroidima. Ovi lijekovi imaju zadovoljavajući sigurnosni profil, te su lokalna terapija izbora za posebne lokalizacije kao što su lice, genitalna regija i fleksuralna područja (50). Oralna se primjena pripravaka vitamina D također pokazala učinkovitom, no ostaje otvoreno pitanje standardiziranja doza (57, 58). Skupina autora u preglednom članku iz 2018. godine koji je obuhvatio 55 studija, 77 557 sudionika od kojih je 4534 imalo psorijazu, preporučuje nadomjesnu terapiju vitaminom D kod bolesnika s psorijatičnim artritismom (59).

## 1. UVOD

### 1. 6. Celijakija

#### 1. 6. 1. Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza celijakije

Celijakija je bolest autoimune etiologije, karakterističnih seroloških i histoloških obilježja, uzrokovana ingestijom glutena kod genetski predisponiranih osoba (60). Prevalencija celijakije iznosi oko 0,5 – 1 % u općoj populaciji, što je čini jednom od najčešćih autoimunih bolesti. U zapadnoj populaciji prevalencija je u porastu, dok se u područjima s niskom konzumacijom glutena (subsaharska Afrika i Japan) bilježi niža prevalencija bolesti (61–64). U Republici Hrvatskoj imamo podatke o prevalenciji i incidenciji temeljem istraživanja provedenoga u Međimurskoj županiji. Matek i suradnici proveli su istraživanje koje je uključivalo populaciju rođenu u desetogodišnjem razdoblju. Kumulativna incidencija klinički prepoznatljive celijakije iznosila je 1: 519, a prevalencija 1: 461 (65).

Posljednjih se desetljeća smatralo, da se bolest dominantno javlja u dječjoj i mlađoj odrasloj dobi. Danas, zahvaljujući sve preciznijim dijagnostičkim tehnikama, znamo kako se bolest može dijagnosticirati u bilo kojoj životnoj dobi, pa se nerijetko prva pojava bolesti zabilježi u starijoj životnoj dobi. Kasnija dijagnoza bolesti, nakon desetljeća izloženosti glutenu, dovodi do dugoročnih posljedica malapsorpcije i komplikacija celijakije (66).

Celijakija je multisustavna bolest koja nastaje ispreplitanjem triju osnovnih elementa: genetske predispozicije, glutena i imunosnoga odgovora. Nasljeđuje se poligenski, međudjelovanjem više lokusa i čimbenika okoliša. Najveći broj oboljelih ima HLA DQ2 i HLA DQ8 izoforme. Učestalost pojedinih HLA fenotipova različita je na različitim geografskim područjima (67). Gluten je najvažniji okolišni čimbenik za nastanak oštećenja kod bolesnika sa celijakijom. Zastupljenost je glutena u zapadnoj civilizaciji visoka, i iznosi 15 – 50 g/dnevno (68). Gluten se sastoji od stotinjak povezanih bjelančevina, a glavni su sastojci glutena glutamini i glijadini. Najvažnije su aminokiseline koje sadržava gluten prolin i glutamin. Visok udio prolina čini gluten otpornim na razgradnju gastrointestinalnim enzimima, te se stvaraju veliki imunogeni glutenski peptidi koji dopiru do sluznice crijeva i potiču upalnu reakciju (69).

Kao okolišni čimbenik spominju se i teorije o ulozi crijevnih infekcija rotavirusima odnosno adenovirusima kao potencijalnoga okidača za razvoj bolesti u genetski predisponiranih osoba (70, 71). S nastankom celijakije povezuje se i promjena mikrobioma crijeva (72, 73).

## 1. UVOD

Treći je čimbenik u nastanku bolesti poremećen imunosni odgovor, odnosno gubitak tolerancije na gluten. Prema suvremenim spoznajama gluten kao vanjski okidač dovodi do aktivacije stečenog imunosnog odgovora. Jedna od osnovnih karakteristika celijakije je povećana količina intraepitelnih limfocita IEL (engl. *Intraepithelial lymphocytes*) koji zajedno s NK stanicama (prema engl. *Natural killer cells*) doprinose destrukciji enterocita. Tkivna transglutaminaza (tTg) deaminira glijadin te ubrzava vezanje glijadinskih fragmenata za HLA DQ2 na antigen prezentirajućim stanicama. Reaktivne CD4 (CD prema engl. *clusters of differentiation*) stanice proizvode različite proupalne citokine uključujući i IFN- $\gamma$  te dolazi do razvoja upale. Tijekom upalne kaskade dolazi do otpuštanja metaloproteinaza i drugih medijatora koji dovode do oštećenja tkiva. Ovdje je nužno spomenuti značaj miofibroblasta kao značajan izvor metaloproteinaza i tkivne transglutaminaze. Kronična upala dovodi do ekspresije  $\gamma\delta$  IEL. U novije vrijeme se sve više istražuje uloga ove populacije limfocita koja prema recentnim spoznajama imaju značajnu ulogu u lokalnom imunološkom odgovoru, odnosno razvoju upale. Također je potrebno spomenuti IL-15 koji ima centralnu ulogu u povećanoj ekspresiji NK receptora na citotoksičnim epitelnim stanicama. S druge strane potrebno je i spomenuti i stanice prirodnog imunološkog odgovora ponajprije eozinofile, bazofile, neutrofile, dendritičke stanice i mastocite koji također imaju ulogu u razvoju patogenetskog procesa. Uloga antitijela na tkivnu transglutaminazu koja nastaje tijekom upalne reakcije ostaje nejasna, no moguća je njihova uloga u sustavnim manifestacijama celijakije (74).

### 1. 6. 2. Klinička slika i dijagnostika celijakije

Klinička je slika celijakije heterogena, te ovisi o dobi pojavljivanja bolesti te pridruženim ekstraintestinalnim simptomima. Bolest se može javiti u bilo kojoj životnoj dobi, no najčešća je pojava u prve dvije godine života, te u drugom i trećem desetljeću.

Bolest se svrstava u pet osnovnih oblika (75):

- Klasičan oblik karakteriziraju simptomi malapsorpcije: proljev, nadutost, gubitak na težini, anemija i hipoproteinemija. Histološki je karakterizirana atrofijom crijevnih resica. Oporavak sluznice i rezolucija simptoma nastaju prilikom ukidanja glutena iz prehrane.

## 1. UVOD

- Atipičan oblik obilježen je dominacijom ekstraintestinalnih simptoma (sideropenična anemija, osteoporoza, artritis, neurološki simptomi i neplodnost), uz minimalno izražene gastrointestinalne tegobe.
- Asimptomatsku (tihu) bolest karakteriziraju za celijakiju tipične serološke i patohistološke promjene uz izostanak simptoma. Kod ovih je bolesnika često pozitivna obiteljska anamneza na celijakiju, a uglavnom se otkrivaju slučajno.
- Latentni oblik bolesti obuhvaća bolesnike koji su ranije imali gluten-ovisnu enteropatiju. Oboljeli imaju pozitivnu serologiju na celijakiju uz izostanak karakterističnih histoloških promjena.
- Potencijalni se oblik definira prisutnošću specifičnih protutijela i HLA DQ2/DQ8 pozitivitetom bez histoloških promjena.

Atrofija sluznice tankoga crijeva dovodi do poremećaja apsorpcije. Ukoliko je bolest duže vrijeme nedijagnosticirana, dolazi do razvoja malapsorpcijskoga sindroma. Nemogućnost prikladne resorpcije hranjivih tvari, dovodi do gubitka tjelesne težine ili zastoja u rastu djece. Malapsorpcija vitamina D i kalcija dovodi do osteoporoze. Dolazi do razvoja anemije uslijed nedostatka željeza, folne kiseline i vitamina B12. Osim malapsorpcijskoga sindroma, celijakija je povezana i s razvojem malignih bolesti (76). Povećana je incidencija limfoma i adenokarcinoma tankoga crijeva.

Ukoliko ne dolazi do poboljšanja simptoma nakon uvođenja bezglutenske prehrane, govorimo o refrakternoj celijakiji. Ovo je stanje obilježeno malapsorpcijom, gubitkom tjelesne težine i proljevom uz prisutnu atrofiju crijevnih resica godinu dana nakon uvođenja sktriktne bezglutenske prehrane (75). Postoje dva tipa refraktorne celijakije: tip I s normalnim brojem intraepitelnih limfocita, i tip II s aberantnim intraepitelnim limfocitima. Ovaj je oblik povezan sa znatno većom smrtnosti, zbog razvoja intestinalnih limfoma (77).

Izbjegavanje glutena u prehrani postaje široko rasprostranjena pojava. Celijakija je kao bolest jasno definirana, no postavlja se pitanje može li gluten biti okidač intestinalnih i ekstraintestinalnih promjena kod bolesnika koji nemaju celijakiju. U literaturi se spominju bolesti i stanja povezana s glutenom. U tu se skupinu ubrajaju: celijakija, alergija na pšenicu, sindrom iritabilnoga kolona i necelijakična preosjetljivost (NCGS, engl. *non-coeliac gluten sensitivity*).

## 1. UVOD

Necelijakična preosjetljivost je skup intestinalnih i ekstraintestinalnih simptoma potaknutih ingestijom glutena. Klinička je slika ovoga stanja kombinacija simptoma nalik na sindrom iritabilnoga kolona, poremećaja ponašanja te sistemskih simptoma. Od sistemskih simptoma spominju se glavobolja, bolovi u mišićima, anksioznost, anemija, depresija i kožne promjene (78). Dijagnoza je ovoga novoga kliničkoga stanja teška, zbog nedostatka seroloških markera. Preliminarni podaci pokazuju, da se protutijela na glijadin klase IgG najčešće koriste (IgG AGA), iako nisu dovoljno osjetljiv serološki marker (79).

Dijagnoza celijakije postavlja se kroz 5 kriterija:

1. karakteristični simptomi poput dijareje i malapsorpcije
2. pozitivna karakteristična protutijela
3. genetski test- određivanje HLA DQ2 i/ili HLA DQ8 pozitiviteta
4. histološki verificirana atrofija sluznice tankoga crijeva
5. klinički odgovor na bezglutensku prehranu.

Pozitivna su četiri od mogućih pet kriterija dostatna za postavljanje dijagnoze celijakije, a ovom metodom možemo određivati i podtipove bolesti (61, 80).

Posljednjih je dvadesetak godina rutinska primjena seroloških testova svakako povećala broj dijagnosticiranih bolesnika s celijakijom. Prvi serološki marker bila su antiglijadinska protutijela (AGA) koja su danas zamijenjena znatno specifičnijim protutijelima, a njihova se uloga zadržala u otkrivanju necelijakične preosjetljivosti (81). Serološka se dijagnostika celijakije danas zasniva na visoko prediktivnim testovima, uključujući endomizijska protutijela (EMA), protutijela na deaminirane peptide glijadina (DGP) i protutijela na tTG. Protutijela pripadaju IgA i IgG klasi, ali se samo IgA protutijela mogu smatrati visoko specifičnima i senzitivnima za celijakiju. Protutijela klase IgG često dovode do visokoga postotka lažno pozitivnih nalaza (iznimka su DGP) te njihova uporaba treba biti ograničena na pacijente sa IgA deficijencijom (61).

Endomizijska protutijela (EMA) su visoko osjetljiva i specifična, ali se javljaju nakon nekoliko godina bolesti, što objašnjava njihov negativan nalaz u dječjoj dobi.

Protutijela su na tTG visoko osjetljiva i specifična, koriste se za probir, kao test prvoga izbora. Protutijela na deaminirane peptide glijadina (DGP) klase IgG pokazala su se korisnima u dijagnostici celijakije u ranom djetinjstvu, dok se klasa IgA pokazala manje



## 1. UVOD

korisnom u dijagnostici (82). Karakteristike pojedinih protutijela u dijagnostici celijakije prikazane su u Tablici 1. 7.

**Tablica 1. 7. Vrijednost seroloških markera u dijagnostici celijakije (61).** Anti-tTg IgA, imunoglobulin A protutijela na tkivnu transglutaminazu; EMA IgA, endomizijska IgA protutijela; DGP IgG, IgG protutijela na deaminirane peptide glijadina.

|              | Osjetljivost (%) | Specifičnost (%) | Pozitivna prediktivna vrijednost (%) | Negativna prediktivna vrijednost (%) | Dijagnostička točnost (%) |
|--------------|------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Anti-tTG IgA | 96,8             | 91,0             | 91,2                                 | 96,8                                 | 97,7                      |
| EMA IgA      | 93,7             | 100              | 100                                  | 94,4                                 | 96,9                      |
| DGP IgG      | 84,4             | 98,5             | 98,2                                 | 86,8                                 | 91,6                      |

Morfološke promjene sluznice koje se mogu otkriti patohistološkom pretragom, imaju centralnu ulogu u dijagnostici celijakije. Stoga se biopsija i patohistološka verifikacija sluznice dvanaesnika smatraju zlatnim standardom u postavljanju dijagnoze celijakije. Osnovne patohistološke promjene kod celijakije su: atrofija crijevnih resica, hiperplazija kripta i povećan broj intraepitelnih limfocita. Patohistološke promjene se prema Marsh – Oberhuberovoj klasifikaciji dijele na: stadij 0 – normalna sluznica; stadij I – normalna arhitektura sluznice, povećan broj intraepitelnih limfocita; stadij II – hiperplazija kripta, povećan broj intraepitelnih limfocita, povećana dubina kripta; stadij III – atrofija resica, koja može biti parcijalna (A), subtotalna (B) i totalna (C) (83).

Otvoreno ostaje pitanje povećanoga broja intraepitelnih limfocita u ranim stadijima bolesti, koje se može naći i u drugim stanjima poput autoimunoga enteritisa, oštećenja nastaloga nesteroidnim antireumaticima te *Helicobacter pylori* infekcije (84).

Analiza HLA DQ2/DQ8 je isključni test u dijagnostičkom postupku. Genetske se analize ne rade rutinski. U nejasnim se slučajevima može provesti testiranje bliskih srodnika bolesnika.

## 1. UVOD

### 1. 6. 3. Liječenje celijakije

Osnova liječenja celijakije je doživotna bezglutenska prehrana. Prognoza bolesti je izvrsna, ako se liječenje započne na vrijeme i dosljedno provodi bezglutenska prehrana. Takva prehrana isključuje žitarice koje sadrže gluten, a to su: pšenica, ječam, raž i zob koja se onečisti glutenom u procesu obrade. Striktno provođenje bezglutenske prehrane dovodi do nestanka intestinalnih i ekstraintestinalnih simptoma, do negativizacije protutijela te do oporavka sluznice tankoga crijeva. Obzirom na zahtjevnost ovoga režima prehrane i narušenu kvalitetu života, oboljeli od celijakije traže alternativne terapijske mogućnosti (85). U literaturi se spominje larazotid acetat, peptid koji učvršćuje tijesne spojeve epitelne sluznične barijere, inhibira ekspresiju zonulina s ciljem sprječavanja imunološkoga odgovora na gluten te oralne endopeptidaze i endoproteaze koje degradiraju gluten. Oba su lijeka u fazi kliničkoga ispitivanja (61). Također je u fazi istraživanja i cjepivo, kao terapijska opcija u smislu desenzitizacije na glijadinske peptide (86).

### 1. 6. 4. Celijakiji pridružene bolesti

Celijakiji pridružene bolesti su bolesti čija je prevalencija neočekivano viša kod bolesnika s celijakijom, nego što bi bilo očekivano u općoj populaciji. Navedene bolesti uključuju genetske bolesti poput: Downova sindroma, Turnerova sindroma, Williamova sindroma; neurološke bolesti tipa: cerebelarne ataksije, multiple skleroze, cerebralne atrofije; autoimune bolesti poput: dijabetesa tipa I, autoimunih bolest štitnjače, autoimunoga hepatitisa, dermatitisa herpetiformisa, Addisonove bolest, alopecije i psorijaze te Sjögrenova sindroma (87).

Dijagnoza celijakiji pridruženih bolesti značajna je zbog mogućega nestanka simptoma uvođenjem bezglutenske prehrane, prevencije komplikacija te poboljšanja kliničkoga tijeka ovih bolesti (88).

### 1. 7. Celijakija i psorijaza

Povezanost psorijaze i eneteropatije s histološkim promjenama sličnim celijakiji prvi su puta opisali Marks i Shuster 1971. godine (89). Zadnjih su godina provedene brojne epidemiološke studije koje su dale različite rezultate, prvenstveno zbog malih uzoraka,

## 1. UVOD

različitih populacija stanovnika ili uz nedostatak kontrolne skupine (90–93). Kod bolesnika oboljelih od psorijaze, opisivana je prisutnost antiglijadinskih protutijela (AGA), serumskih eozinofilnih kationa te upala dvanaesnika (94–96). Također je utvrđeno, da prehrana koja ne sadržava gluten dovodi do poboljšanja psorijatičnih promjena (97–100). Woo i suradnici u svojoj su studiji zapazili međusobnu povezanost protutijela na celijakiju i težine psorijaze (101). U velikoj kohortnoj studiji Ludvigsson i suradnici dokazali su, da oboljeli od celijakije imaju veći rizik za razvoj psorijaze prije i nakon postavljanja dijagnoze celijakije (75). Godine 2017. Ungprasert i suradnici objavili su rezultate prvoga sustavnoga pregleda i meta - analize te pokazali da oboljeli od psorijaze imaju tri puta veći rizik za obolijevanje od celijakije (102). Za sada još nije poznat točan mehanizam koji bi objasnio povezanost psorijaze i celijakije, ali su postavljene sljedeće hipoteze:

1. Povećana propusnost tankoga crijeva, koju nalazimo i u psorijazi (103, 104) i u celijakiji, moguća je poveznica između ove dvije bolesti (105).
2. T-limfociti imaju ključnu ulogu u patogenezi psorijaze i celijakije. Kod bolesnika s psorijazom nalazi se povećan broj CD4+ limfocita u krvi, dermisu i epidermisu (106). S druge strane, u celijakiji glijadin potiče senzitivizaciju CD4+ limfocita, a upravo to može biti okidač za pojavu psorijatičnih promjena na koži.
3. Psorijatične promjene na koži kod bolesnika s celijakijom mogu biti uzrokovane nedostatkom vitamina D, koje se nalaze i kod bolesnika s celijakijom (107) i sa psorijazom (108, 109).

Osim toga, Trancone i Jabri predlažu, da se kod dijela bolesnika psorijaza treba shvatiti kao pojava necelijakične preosjetljivosti na gluten, koja se u posljednje vrijeme sve više prepoznaje i pokušava definirati kao zaseban entitet. Kod tih se bolesnika mjesto imunizacije na gluten vrlo vjerojatno nalazi ekstraintestinalno te se tkivna transglutaminaza ne smatra glavnim antigenom, obzirom na to, da 16 % bolesnika sa psorijazom imaju visoke razine i IgA i IgG protutijela na glijadin, u odsustvu protutijela usmjerenih na transglutaminazu. Kod kojih se bilježi značajno poboljšanje psorijatičnih promjena kada su na bezglutenskoj dijeti (110). Ford i suradnici (Medical Board of the National Psoriasis Foundation) u preglednom članku iz 2018. godine o prehranbenim preporukama za oboljele od psorijaze i psorijatičnog artritisa strogo preporučuju prehranu bez glutena kod bolesnika s psorijazom i dijagnosticiranom celijakijom kao značajnu terapijsku opciju. Također postoji preporuka za tromjesečnom prehanom koja ne sadržava gluten kod bolesnika s pozitivnim

## 1. UVOD

serološkim markerima na celijakiju. Ova skupina autora svakako preporučuje probir bolesnika na celijakiju, ako navode gastrointestinalne tegobe ili imaju bliske srodnike oboljele od celijakije (59).

### 1. 8. Osteoporoza

#### 1. 8. 1. Definicija, epidemiologija i etiopatogeneza osteoporoze

Osteoporoza je sustavna metabolička bolest obilježena smanjenom koštanom masom i promjenama u mikroarhitekturi kosti, što dovodi do povećane lomljivosti kosti i povećane sklonosti prijelomima (111). Ova definicija Svjetske zdravstvene organizacije iz 1991. godine odnosi se na koštanu masu i strukturu, te zahtijeva biopsiju kosti što se smatra invazivnom metodom. Stoga je 1994. godine prihvaćena nova definicija Svjetske zdravstvene organizacije, a zasniva se na denzitometrijskom mjerenju. Osteoporoza se kod žena definira kao vrijednost mineralne gustoće kostiju (BMD, prema engl. *bone mineral density*) koja je najmanje 2,5 standardne devijacije (SD) manja od prosječne vrijednosti za zdrave, mlade žene (112). Naposljetku je 2000. godine Američki institut za zdravlje usvojio novu definiciju osteoporoze, koja je definirana kao koštani poremećaj obilježen smanjenom čvrstoćom kosti koja povećava rizik prijeloma, pri čemu koštana čvrstoća objedinjuje koštanu gustoću i kvalitetu kosti (112, 113).

Ova bolest predstavlja velik javnozdravstveni problem koji raste starenjem populacije. Najozbiljnija klinička posljedica osteoporoze je prijelom kosti, najčešće kuka, kralješnice i podlaktice. U svijetu osteoporoza uzrokuje više od 8,9 milijuna prijeloma godišnje, a najveći broj tih prijeloma (34,8 %) događa se u Europi (115).

Epidemiološki podaci o osteoporozi razlikuju se ovisno o populaciji. Istraživanje objavljeno 2013. godine nastalo u suradnji s IOF-om (engl. *International Osteoporosis Foundation*) i EFPIA-om (engl. *European Federation of Pharmaceutical Industry Associations*) obuhvatilo je 27 država Europske Unije. Prema objavljenim rezultatima, 22 milijuna žena i 5,5 milijuna muškaraca ima osteoporozu. Procijenjen je i broj novonastalih prijeloma uz manju traumu koji je iznosio 3,5 milijuna. Posljedica navedenih brojeva je ogromno ekonomsko opterećenje koje je procijenjeno na oko 37 milijardi dolara (116).

Hrvatska nije bila obuhvaćena navedenim istraživanjem, jer je Europskoj Uniji pristupila tek 1. srpnja 2013. godine. Prema dostupnim podacima, u Hrvatskoj ne postoji jedinstven sustav registriranja oboljelih od osteoporoze kao niti osoba s osteoprotskim

## 1. UVOD

prijelomima. Jedna od većih epidemioloških studija u Hrvatskoj provedena je u nekoliko županija te se temeljila na ultrazvučnoj denzitometriji. Osteoporoza je bila utvrđena kod 38,6 % ispitanika, a osteopenija kod 45,4 % ispitanika, od kojih su 95,2 % bile žene, prosječne dobi oko 60 godina (117).

### 1. 8. 2. Podjela i patogeneza osteoporoze

Osteoporoza se prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije dijeli na primarnu i sekundarnu. Primarna osteoporoza je najčešći oblik, a dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih uzroka osteoporoze. Primarnu osteoporozu čine: 1. Juvenilna osteoporoza; 2. Idiopatska osteoporoza (kod mladih odraslih osoba nepoznatoga uzroka), 3. Postmenopauzalna (kao posljedica nedostatka estrogena, nastaje 15 do 20 godina nakon menopauze), 4. Senilna osteoporoza (javlja se nakon 70. godine života). Sekundarna osteoporoza nastaje kao posljedica različitih stanja i bolesti kao što su: hipertireoza, hiperparatireoidizam, malnutricija, kronične bubrežne bolesti, reumatske bolesti, kronične bolesti i uzimanje nekih lijekova (118).

Prema klasifikaciji Mayo klinike iz 1986. godine postoje dva tipa osteoporoze: tip I ili postmenopauzalna osteoporoza koja se javlja 15-20 godina nakon menopauze, u ovom obliku se prvenstveno gubi trabekularna kost i tip II ili senilna osteoporoza koja se javlja kod oba spola nakon sedamdesete godine života i posljedica je smanjene aktivnosti osteoblasta, pri čemu je dominantno zahvaćena kortikalna kost (119).

Osteoporoza nastaje kao rezultat neravnoteže između koštane razgradnje i stvaranja kosti. Postoji čitav niz promjenjivih i nepromjenjivih čimbenika koji utječu na taj proces. Promjenjive čimbenike čine: nezdrava prehrana, prekomjerna konzumacija alkohola, pušenje, stres, nedostatak fizičke aktivnosti i niska tjelesna težina. U nepromjenjive čimbenike ubrajaju se: starija životna dob, spol (ženski), etnička pripadnost (Bijelci), genetski čimbenici, sklonost lomovima i astenična tjelesna konstitucija (120).

Proces koštane izgradnje i razgradnje složen je i dinamičan. Ovaj se proces naziva se koštanom pregradnjom i reguliran je hormonskim, metaboličkim, mehaničkim i nutritivnim čimbenicima, a odgovoran je za potpunu obnovu kostura odrasle osobe svakih deset godina. Hormoni koji sudjeluju u procesu koštane pregradnje su: paratireoidni hormon (PTH), vitamin D, spolni hormoni (estradiol), hormoni štitnjače, kalcitonin, hormon rasta, kortizol, inzulinu sličan čimbenik rasta (IGF-1, prema engl. *insulin-like growth factor 1*).

Koštano tkivo ima četiri osnovna tipa stanica: osteoblaste, osteoklaste, osteocite te takozvane rubne oblagajuće stanice, koje su zapravo stari osteoblasti. Za stimulaciju

## 1. UVOD

resorpcije kosti potrebno je međusobno djelovanje osteoblasta i osteoklasta. Osteoblasti stvaraju i izražavaju na svojoj membrani ligand receptora za pobudu jezgrinoga čimbenika  $\kappa\text{B}$  (RANKL, prema engl. *receptor activator of nuclear factor  $\kappa\beta$  ligand*) koji se veže na receptor za pobudu jezgrinoga čimbenika  $\kappa\text{B}$  (RANK, prema engl. *receptor activator of nuclear factor -  $\kappa\beta$* ) na osteoklastima te tako aktivira njihovo nastajanje i funkciju što rezultira koštanom resorpcijom. Osteoblasti također izražavaju osteoprotegerin (OPG) koji se veže za RANK i time blokira interakciju RANK/RANKL, te na taj način slabi funkciju osteoklasta, što te posljedično rezultira smanjenom koštanom resorpcijom (121). Različiti hormoni i proupalni citokini, čimbenici rasta (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) djeluju na osteoklaste putem RANKL/RANK signalnoga puta te tako dolazi do lokalne razgradnje kosti što je vidljivo kod reumatoidnoga artritisa, multiploga mijeloma i osteolitičkih koštanih metastaza (122).

Na mjestima resorpcijskih lakuna osteoblasti stvaraju i odlažu koštani matriks koji se naknadno mineralizira. Taj proces potiče intermitentna primjena PTH i vitamina D, dok stvaranje kosti inhibira egzogena primjena glukokortikoida. Razina kalcija u krvi regulirana je putem kalcij-osjetljivih receptora, hipokalcemija dovodi do brzoga porasta PTH i normalizacije razine kalcija. Djelovanje vitamina D na kost ostvaruje se genomskim učinkom, a njegova je primarna uloga u održavanju kalcemije. U uvjetima hipokalcemije dolazi do djelovanja 1,25 (OH)<sub>2</sub>D preko VDR-a na jezgre osteoblasta, te stimulacije RANKL-a koji je veže na RANK osteoklasta, što dovodi do resorpcije kosti i oslobađanja kalcija i fosfata iz kosti.

### 1. 8. 3. Dijagnostika osteoporoze

Zlatni standard za dijagnozu osteoporoze je denzitometrija, pri čemu se određuje koštana gustoća. Razlikujemo nekoliko denzitometrijskih metoda kao što su: DXA (engl. *dual x-ray absorptiometry*), SPA (engl. *single photon absorptiometry*) i SXA (engl. *single-energy X-ray absorptiometry*).

Danas se uobičajno koriste denzitometri koji su zasnovani na DXA, dvo-energetskoj apsorpciometriji koja u mjerenju mineralne gustoće kostiju koristi princip dvo-fotonske apsorpciometrije pomoću x zraka dviju različitih energija. Razlika energije propuštenih i apsorbiranih x-zraka omogućuje procjenu gustoće kosti koja se izražava u g/cm<sup>2</sup>. Snimanje se standardno vrši u području lumbalne kralješnice, proksimalnoga dijela bedrene kosti i donje trećine palčane kosti. Prednosti su ove metode mala doza zračenja, brzina izvođenja i neinvazivnost. Prilikom denzitometrijskoga mjerenja mineralne gustoće kosti rezultati se izražavaju na tri načina: 1. Apsolutna vrijednost u g/cm<sup>2</sup>; 2. T vrijednost koja predstavlja

## 1. UVOD

odstupanje izmjerene vrijednosti mineralne gustoće kosti od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama; 3. Z vrijednost koja predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti mineralne gustoće kosti od prosječne koštane mase osoba iste dobi izraženo u standardnim devijacijama.

Prema konsenzusu Svjetske zdravstvene organizacije iz 1994. godine koja je usvojila kvantitativnu definiciju osteoporoze temeljenu na denzitometrijskom mjerenju mineralne gustoće, rezultati T vrijednosti označavaju različitu koštanu masu. Rezultati T vrijednosti između +1 i -1 označavaju normalnu koštanu masu, T vrijednost između -1 i -2,5 označava osteopeniju, a T vrijednost  $\leq -2,5$  ili Z vrijednost  $<1$  označavaju osteoporozu.

Od ostalih metoda za procjenu mineralne gustoće kosti, potrebno je spomenuti ultrazvučno mjerenje koje se podudara sa rezultatima DXA, ne koristi ionizirajuće zračenje, najčešće se izvodi u predjelu petne kosti, ali nije pogodno za praćenje učinka liječenja i za dijagnozu osteoporoze te se stoga koristi, prije svega, u epidemiološkim istraživanjima. Kvantitativna kompjuterizirana tomografija (QCT, engl. *quantitative computed tomography*) omogućuje trodimenzionalno ili volumetrijsko mjerenje koštane gustoće pri čemu razlikuje trabekularnu od kortikalne kosti tijekom analize. Nedostatak je ove metode veća radijacijska doza i dugotrajno mjerenje.

### 1.9. Osteoporoza i psorijaza

U konceptu promatranja psorijaze kao sustavnoga upalnoga poremećaja, u posljednje se vrijeme spominje veza psorijaze i mineralne gustoće kosti odnosno osteoporoze (17). Moguća veza između psorijaze i osteoporoze može se promatrati na nekoliko razina (123):

1. Obje bolesti imaju zajedničke upalne putove, odnosno dijele zajedničke upalne citokine kao što su TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  i IL-6;
2. Lijekovi koji se koriste u liječenju psorijaze (ciklosporin, metotreksat) mogu utjecati na mineralnu gustoću kosti;
3. Oboljeli od psorijaze često imaju udružen psorijatični artritis, kojega prate bolovi u zglobovima, a posljedična imobilnost predstavlja potencijalni rizik za razvoj osteoporoze;
4. Niska razina vitamina D i povišeni upalni biljezi u psorijazi mogu potaknuti razvoj osteoporoze (124).

U dvije je studije potvrđena povezanost psorijaze i osteoporoze kod osoba muškoga spola (124, 125). Povezanost osteoporoze i psorijaze kod osoba muškoga spola objašnjava se činjenicom, da su kod žena nedostatak estrogena i osteoporoza značajniji rizični čimbenici za

## 1. UVOD

razvoj osteoporoze, dok je kod muškaraca osteoporoza rezultat sustavne upale, u ovom slučaju psorijaze (125). Veća učestalost osteoporoze kod osoba muškoga spola zabilježena je i kod osoba sa psorijatičnim artritisom (127). U dosad objavljenim studijama koje se bave povezanošću osteoporoze sa psorijazom i psorijatičnim artritisom, dobiveni su oprečni rezultati, te postoji potreba za razjašnjavanjem navedenoga pitanja uz eventualne preporuke probira za osteoporozu kod bolesnika oboljelih od psorijaze i psorijatičnoga artritisa (128–130).



## 2. HIPOTEZA

### **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovoga istraživanja je postojanje povezanosti psorijaze i protutijela usmjerenih na glijadin, tkivnu transglutaminazu i deaminirani glijadinski peptid, te postojanje povezanosti serumske koncentracije vitamina D, intenziteta vulgarne psorijaze i mineralne gustoće kostiju.

### 3. CILJ ISTRAŽIVANJA

#### 3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovoga istraživanja bio je:

1. Utvrditi prevalenciju IgA i IgG protutijela usmjerenih na glijadin, tkivnu transglutaminazu i deaminirani glijadinski peptid kod bolesnika sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom.
2. Utvrditi i razjasniti povezanost između serumske koncentracije vitamina D, serumskih koncentracija IgA i IgG protutijela usmjerenih na glijadin, tkivnu transglutaminazu i deaminirani glijadinski peptid, te pojavnost i intenzitet vulgarne psorijaze.
3. Utvrditi i razjasniti povezanost serumske koncentracije vitamina D, mineralne gustoće kostiju te pojavnosti i intenziteta vulgarne psorijaze.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4. ISPITANICI I METODE

#### 4. 1. Ustroj istraživanja

Provedeno je istraživanje ustrojeno kao istraživanje parova (engl. *case - control*). Istraživanje je provedeno u Zavodu za dermatologiju i venerologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od prosinca 2017. do lipnja 2019. godine.

#### 4. 2. Uključni i isključni kriteriji

U ispitivanu skupinu uključeni su bolesnici sukladno navedenim kriterijima.

Uključni kriteriji:

- bolesnici s histološki dokazanom vulgarnom (plak) psorijazom sa ili bez psorijatičnoga artritisa
- bolesnici mlađi od 90 godina
- bolesnici koji daju pristanak informiranoga ispitanika za sudjelovanje u istraživanju

Isključni kriteriji:

- bolesnici s drugim oblicima psorijaze (eritrodermijska, pustulozna, kapljičasta)
- bolesnici mlađi od 18 godina
- bolesnici koji su odbili dati pristanak informiranoga ispitanika za sudjelovanje u istraživanju
- bolesnici sa spondiloartropatijama, reumatoidnim artritisom, autoinflamacijskim bolestima, hiperparatireoidizmom, bolestima štitnjače, renalnom insuficijencijom, malignim bolestima, alkoholizmom, bolestima jetre, malapsorpcijom
- bolesnici koji su u razdoblju od 3 mjeseca prije uključivanja u istraživanje uzimali pripravke koji sadrže vitamin D, bolesnici koji uzimaju hormonsku nadomjesnu terapiju
- srodnici ispitanika iz ispitivane i kontrolne skupine

## 4. ISPITANICI I METODE

U ispitivanje je uključeno 112 ispitanika: 60 oboljelih od psorijaze i 52 zdrava ispitanika koja su činila kontrolnu skupinu. U istraživanje su uključeni bolesnici s vulgarnom psorijazom liječeni u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek. Kontrolnu skupinu čine ispitanici stariji od 18 godina koji ne boluju od psorijaze, a liječeni su ambulantno u Zavodu za dermatologiju i venerologiju KBC Osijek iz drugih razloga.

### 4. 3. Demografski i klinički podaci

Kod svih ispitanika ispitivane i kontrolne skupine zabilježeni su osnovni identifikacijski i demografski podaci – ime, prezime, spol te dob. Anamnestički su dobiveni podaci o početku bolesti, pridruženim komorbiditetima, prisutnosti psorijatičnog artritisa, lijekovima koje ispitanici uzimaju. Zahvaćenost kože i težina kliničke slike vrednovani su u ispitivanoj skupini pomoću ljestvice PASI (8) (Prilog 2.). Vrijednosti PASI indeksa su u rasponu od 0 do 72. Ukoliko su vrijednosti PASI zbroja od 0-10 radi se o blagom obliku bolesti, vrijednosti 10-20 odgovaraju srednje teškom obliku bolesti dok vrijednosti veće od 20 upućuju na teški oblik bolesti (10). Sukladno navedenom ispitivanu skupinu smo dodatno podijelili na tri podskupine. Utjecaj psorijaze na svakodnevni tjelesni, psihički i socijalni život bolesnika utvrđen je u ispitivane skupine pomoću skale DLQI (9) (Prilog 3.). Vrijednosti DLQI indeksa mogu biti od 0-30. Veća vrijednost ukazuje na veći utjecaj bolesti na kvalitetu života. Antropometrijskim mjerenjima u ispitivanoj i kontrolnoj skupini utvrđena je tjelesna visina ispitanika i tjelesna težina. Tjelesna težina mjerena je na standardiziranoj vagi do najbližih 0,1 kg, pri čemu su ispitanici bili u donjem rublju. Tjelesna visina mjerena je standardiziranim visinomjerom do najbližih 0,1 cm. Potom je izračunat indeks tjelesne mase (BMI; prema engl. *body mass index*) koji predstavlja omjer tjelesne težine (u kilogramima) i kvadrata tjelesne visine (u metrima). Svi ispitanici su ispunili kreiran upitnik o mogućem utjecaju na status vitamina D (Prilog 1.).

### 4. 4. Laboratorijska ispitivanja

Uzorak krvi uzet je prilikom ambulantnog pregleda natašte u jutarnjim satima između 8-10 sati. Uzorkovanje se vršilo iz kubitalne vene. Uzorci su uzorkovani u Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkoga bolničkoga centra Osijek za što je prethodno dobivena

#### 4. ISPITANICI I METODE

pisana suglasnost predstojnika Zavoda. Uzorci su obrađivani kontinuirano na dan uzorkovanja bez pohrane, osim za analite navedene pod rednim brojem 3-6. Za navedene analite krv je uzeta u epruvetu za biokemijske pretrage bez antikoagulansa (vacutainer s crvenim čepom, proizvođač Bacton Dickinson). Sat vremena nakon uzorkovanja krvi epruveta se centrifugira 10 min u laboratorijskoj centrifugi na 3000 okretaja/min zbog odvajanja seruma, a onda se odvojeni dio seruma pohranio u hladnjaku na temperaturi  $-20^{\circ}\text{C}$  do početka analize. Za vitamin D je zabilježeno godišnje doba u kojem je uzorkovanje izvršeno. Godišnja doba su definirana kalendarski. Zima je definirana razdobljem od 22. prosinca 2017. do 20. ožujka 2018., te od 21. prosinca 2018. do 20. ožujka 2019. Proljeće je definirano razdobljem od 20. ožujka 2018. do 21. lipnja 2018., te od 20. ožujka 2019. do 21. lipnja 2019. Ljeto je definirano razdobljem od 21. lipnja 2018. do 23. rujna 2018. te od 21. lipnja 2019. do 23. rujna 2019. Jesen je definirana razdobljem od 23. rujna 2018. do 21. prosinca 2018. Prilikom analize utvrđeni su u ispitivanim i kontrolnim skupinama sljedeći analiti:

1. Sedimentacija eritrocita (SE), modificirana metoda po Westergreenu (ICSH - International Council for Standardization in Hematology) (131). Referentnim vrijednostima su smatrane vrijednosti 4-24 mm/3,6 ks za žene te vrijednosti 2-13 mm/3,6 ks za muškarce.

2. C-reaktivni protein (CRP), imunoturbidimetrijska metoda s lateksom, biokemijski uređaj Olympus AU680, Olympus Corporation, Tokio, Japan, reagensi tvrtke Beckman Coulter Inc., Brea, California, Sjedinjene Američke Države. Referentnim vrijednostima su smatrane koncentracije  $<5\text{ mg/L}$ .

3. Vitamin D, 25(OH)D, LC-MS/MS kromatografska metoda, uređaj LC-MS/MS kromatograf Shimadzu 8040, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan, reagensi Recipe Chemicals + Instruments GmbH, Munchen, Njemačka. Referentne vrijednosti:  $< 20\text{ ng/mL}$  deficijencija,  $21-29\text{ ng/mL}$  insuficijencija,  $\geq 30\text{ ng/mL}$  suficijencija.

4. Antiglijadinska IgA i IgG protutijela, metoda zasnovana na xMAP® tehnologiji Luminex Bead-based Multiplex Assay, imunokemijski ređaj Luminex 200, Luminex Corporation, Austin, Texas, Sjedinjene Američke Države, reagensi tvrtke Theradiag, Croissy Beaubourg, Francuska. Pozitivnim vrijednostima smatrane su serumske koncentracije protutijela veće od  $20\text{ AU/mL}$ .

5. Antitijela na tkivnu transglutaminazu IgA i IgG, metoda zasnovana na xMAP® tehnologiji Luminex Bead-based Multiplex Assay, imunokemijski ređaj Luminex 200, Luminex Corporation, Austin, Texas, Sjedinjene Američke Države, reagensi tvrtke Theradiag, Croissy

#### 4. ISPITANICI I METODE

Beaubourg, Francuska. Pozitivnim vrijednostima smatrane su serumske koncentracije protutijela veće od 20 AU/mL.

6. Antitijela na deaminirani glijadinski peptid IgA i IgG, metoda zasnovana na xMAP® tehnologiji Luminex Bead-based Multiplex Assay, imunokemijski ređaj Luminex 200, Luminex Corporation, Austin, Texas, Sjedinjene Američke Države, reagensi tvrtke Theradiag, Croissy Beaubourg, Francuska. Pozitivnim vrijednostima smatrane su serumske koncentracije protutijela veće od 20 AU/mL.

U ispitivanoj su skupini dodatno određeni sljedeći serumski analiti:

1. Ukupni kalcij u serumu, fotometrijska metoda s arsenazo III kromogenom, biokemijski uređaj Olympus AU680, Olympus Corporation, Tokio, Japan, reagensi tvrtke Beckman Coulter Inc., Brea, California, Sjedinjene Američke Države. Referentnim vrijednostima smatrane su serumske koncentracije 2,14-2,53 mmol/L.

2. Anorganski fosfati (fosfor), fotometrijska UV metoda s amonij-molibdatom, biokemijski uređaj Olympus AU680, Olympus Corporation, Tokio, Japan, reagensi tvrtke Beckman Coulter Inc., Brea, California, Sjedinjene Američke Države. Referentnim vrijednostima smatrane su serumske koncentracije 0,79-1,42 mmol/L.

3. Alkalna fosfataza (ALP), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) preporučena fotometrijska metoda na 37°C (132), biokemijski uređaj Olympus AU680, Olympus Corporation, Tokio, Japan, reagensi tvrtke Beckman Coulter Inc., Brea, California, Sjedinjene Američke Države. Referentnim vrijednostima smatrane su serumske koncentracije 60-142 U/L.

4. Paratireoidni hormon (PTH), CLIA metoda, imunokemijski uređaj Beckman Coulter DxI600, Beckman Coulter Inc., Brea, California, Sjedinjene Američke Države, reagensi tvrtke Beckman Coulter D, Beckman Coulter Inc., Brea, California, Sjedinjene Američke Države. Referentnim vrijednostima smatrane su serumske koncentracije 15-65 ng/L.

#### 4. 5. Procjena mineralne koštane gustoće

Mineralna koštana gustoća procijenjena je u ispitivanoj skupini. Denzitometrija je napravljena u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkoga bolničkoga centra Osijek uz prethodnu pisanu suglasnost predstojnika Zavoda na uređaju

## 4. ISPITANICI I METODE

Lunar Prodigy Primo, GE Medical Systems, GE Healthcare, Chicago, Illinois, Sjedinjene Američke Države, dvoenergetskom rendgenskom apsorpciometrijom (DXA, prema engl. *Dual-energy X-ray absorptiometry*). Određena je mineralna gustoća kostiju (BMD, prema engl. *bone mineral density*) na području dvije interesne regije: slabinske kralježnice (područje 1. - 4. slabinskoga kralješka) i proksimalnoga dijela lijeve bedrene kosti. Vrijednost mineralne gustoće kostiju predstavlja površinsku gustoću u  $\text{g/cm}^2$  za odabrano područje. Dobiveni rezultati pacijenta uspoređeni su s očekivanom BMD-om kod mladih odraslih osoba starosne dobi od 20-39 godina, istog spola i nacionalnosti te s prosječnom mineralnom gustoćom kosti referentne grupe iste dobi i spola. Tako su dobivene T-vrijednosti bolesnika, koje predstavljaju broj standardnih odstupanja mineralne gustoće kosti pacijenta iznad ili ispod srednje vrijednosti za mlade odrasle osobe, te Z-vrijednosti, koje su broj standardnih odstupanja za koji je bolesnikov BMD iznad ili ispod srednje vrijednosti iste dobne skupine. Prema najnižoj izmjerenoj vrijednosti BMD-a na oba mjerena mjesta ista je kategorizirana semikvantitativno kao: uredna, osteopenija (od -1 do -2,5 standardne devijacije) ili osteoporoza (više od -2,5 standardne devijacije).

### 4. 6. Statistička obrada podataka

Kategorički podaci su predstavljeni apolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike među kategoričkim varijablama testirane su Hi-kvadrat testom, a po potrebi Fisher-ovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sredine numeričkih varijabli od interesa su ocijenjene 95% rasponom pouzdanosti. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine ispitanika korišten je Mann-Whitneyev U test (uz Hodges-Lehmann razliku medijana). Za testiranje razlika između tri i više nezavisnih skupina korišten je Kruskal-Wallis test (post-hoc Conover test). Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020) i SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4. 7. Etička stajališta istraživanja

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine (izmijenjenom 1983. godine). Odobreno je od strane Etičkoga povjerenstva Kliničkoga bolničkoga centra Osijek (R2: 19189-4/2017) i Etičkoga povjerenstva Medicinskoga fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (Klasa: 602-04/18-08/07, Broj: 2158-61-07-18-05).



## 5. REZULTATI

### 5. REZULTATI

#### 5. 1. Osnovna obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 112 ispitanika, od kojih su 52 (46,4 %) ispitanika iz kontrolne, a 60 (53,6 %) ispitanika iz eksperimentalne skupine ispitanika. Nije zabilježena statistički značajna razlika u distribuciji ispitanika po spolu između ispitivane i kontrolne skupine ispitanika ( $\chi^2$  test,  $P = 0,845$ ) (Tablica 5. 1.).

**Tablica 5. 1. Ispitanici prema spolu i skupinama**

|          | Broj (%) ispitanika |                    |           | P*    |
|----------|---------------------|--------------------|-----------|-------|
|          | Kontrolna Skupina   | Ispitivana Skupina | Ukupno    |       |
| Spol     |                     |                    |           |       |
| Muškarci | 32 (61,5)           | 38 (63,3)          | 57 (50,9) | 0,845 |
| Žene     | 20 (38,5)           | 22 (36,7)          | 55 (49,1) |       |
| Ukupno   | 52 (100)            | 60 (100)           | 112 (100) |       |

\* $\chi^2$  test

Medijan dobi ispitanika je 49 godina (interkvartilnog raspona od 39 do 58 godina) u rasponu od 23 do 88 godina. Nije zabilježena statistički značajna razlika u dobi između ispitanika ispitivane i kontrolne skupine (Mann Whitney U test,  $P = 0,389$ ) (Tablica 5. 2.)

**Tablica 5. 2. Razlike u dobi ispitanika prema skupinama**

|                         | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema skupinama |                    | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*    |
|-------------------------|--|--------------------|----------------------|---------------------------|-------|
|                         | Kontrolna skupina                                  | Ispitivana Skupina |                      |                           |       |
| Dob ispitanika (godine) | 47,5 (38– 57)                                      | 52 (42 – 61)       | 7                    | 1 do 13                   | 0,389 |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

## 5. REZULTATI

Nikotinske proizvode konzumira ukupno 41 (36,6 %) ispitanik, a 42 (37,5 %) alkohol, bez značajne razlike u odnosu na skupine ispitanika. Od ukupno 40 (35,7 %) ispitanika koji navode da se bave nekom tjelesnom aktivnošću, značajnije više ih je iz ispitivane skupine u odnosu na kontrolnu skupinu ( $\chi^2$  test,  $P = 0,009$ ). Tijekom posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta, izloženo je bilo 78 (69,6 %) ispitanika Sunčevom svjetlu, bez značajnih razlika s obzirom na skupine.

U ispitivanoj skupini, od vulgarne psorijaze boluju 43 (71,7 %) ispitanika, a od psorijatičnog artritisa i vulgarne psorijaze njih 17 (28,3 %). S obzirom na primjenu terapije, najviše ih prima terapiju lokalno, njih 30 (50 %), a po 15 (25 %) ispitanika primaju sustavnu ili biološku terapiju (Tablica 5. 3.).

**Tablica 5. 3. Raspodjela ispitanika prema konzumiranju nikotinskih proizvoda i alkohola, tjelesnoj aktivnosti te dijagnozi i terapiji prema skupinama**

|   | Broj (%) ispitanika |                    |           | P*           |
|---|---------------------|--------------------|-----------|--------------|
|   | Kontrolna Skupina   | Ispitivana skupina | Ukupno    |              |
| Konzumiraju nikotinske proizvode  | 19 (36,5)           | 22 (36,7)          | 41 (36,6) | 0,99         |
| Konzumiraju alkohol   | 17 (32,7)           | 25 (41,7)          | 42 (37,5) | 0,33         |
| Bave se tjelesnom aktivnošću  | 12 (23,1)           | 28 (46,7)          | 40 (35,7) | <b>0,009</b> |
| Izloženost Sunčevom svjetlu posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta | 39 (75)             | 39 (65)            | 78 (69,6) | 0,25         |
| <b>Dijagnoza</b>  |                     |                    |           |              |
| Vulgarna psorijaza  | -                   | 43 (71,7)          | 43 (71,7) | -            |
| Psorijatični artritis   | -                   | 17 (28,3)          | 17 (28,3) | -            |
| <b>Primjena lokalne terapije</b>  |                     |                    |           |              |
| Lokalna   | -                   | 30 (50)            | 30 (50)   | -            |
| Sustavna  | -                   | 15 (25)            | 15 (25)   | -            |
| Biološka  | -                   | 15 (25)            | 15 (25)   | -            |

\* $\chi^2$  test

## 5. REZULTATI

Masa (kg) ispitanika je značajno veća u ispitivanoj skupini, medijana 90 kg, u rasponu od najmanje 50 kg do najviše 135 kg, u odnosu na kontrolnu skupinu, kojima je masa u rasponu od 50 kg do 120 kg (Mann Whitney U test,  $P = 0,004$ ).

Indeks tjelesne mase ( $\text{kg/m}^2$ ) je značajno veći u ispitivanoj skupini, medijana  $29,3 \text{ kg/m}^2$ , u odnosu na kontrolnu skupinu (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 5. 4.).

**Tablica 5. 4. Razlike u visini, masi i indeksu tjelesne mase u odnosu na skupine**

|   | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema skupinama |                         | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*           |
|---|--|-------------------------|----------------------|---------------------------|--------------|
|   | Kontrolna<br>skupina                               | Ispitivana<br>Skupina   |                      |                           |              |
| Visina [cm]                                 | 168<br>(164 – 175,8)                               | 173,5<br>(165,3 – 180)  | 4                    | 0 do 7                    | 0,08         |
| Masa [kg]                                   | 76,5 (64 – 91,5)                                   | 90 (75 – 106,3)         | 11                   | 4 do 18                   | <b>0,004</b> |
| Indeks tjelesne<br>mase [ $\text{kg/m}^2$ ] | 26,7<br>(22,97 – 29,7)                             | 29,3<br>(25,24 – 35,21) | 3,01                 | 0,8 do 5,23               | <b>0,01</b>  |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

Medijan trajanja psorijaze je 120 mjeseci, u rasponu od 4 mjeseca do 50 godina (600 mjeseci). Raspon PASI indeksa je od 0 – 47, a DLQI indeksa od 0 – 25 (Tablica 5. 5.).

**Tablica 5. 5. Trajanje psorijaze, PASI I DLQI indeks**

|                              | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum - maksimum |
|------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Trajanje psorijaze (mjeseci) | 120 (24 – 240)                     | 4 - 600            |
| PASI indeks                  | 8,7 (3 – 19,3)                     | 0 – 47             |
| DLQI indeks                  | 6 (1 – 12,8)                       | 0 - 25             |

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost PASI i DLQI indeksa u ispitivanoj skupini ispitanika, i možemo zaključiti da postoji pozitivna i značajna povezanost PASI i DLQI indeksa ( $Rho = 0,621$ ; 95% raspon pouzdanosti 0,436 do 0,756;  $P < 0,001$ ).

## 5. REZULTATI

### 5. 2. Profil antitijela

#### 5. 2. 1. Antitijela na glijadin (AGA)

Značajno su više koncentracije antitijela klase IgA u ispitivanoj skupini, medijana 6 AU/mL u odnosu na kontrolnu skupinu, s medijanom IgA AGA od 2,5 AU/mL (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ). Također, i koncentracije antitijela klase IgG su značajno više u ispitivanoj skupini, medijan 3,5 AU/mL u odnosu na kontrolnu skupinu, medijan 1 AU/mL (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 5. 6.).

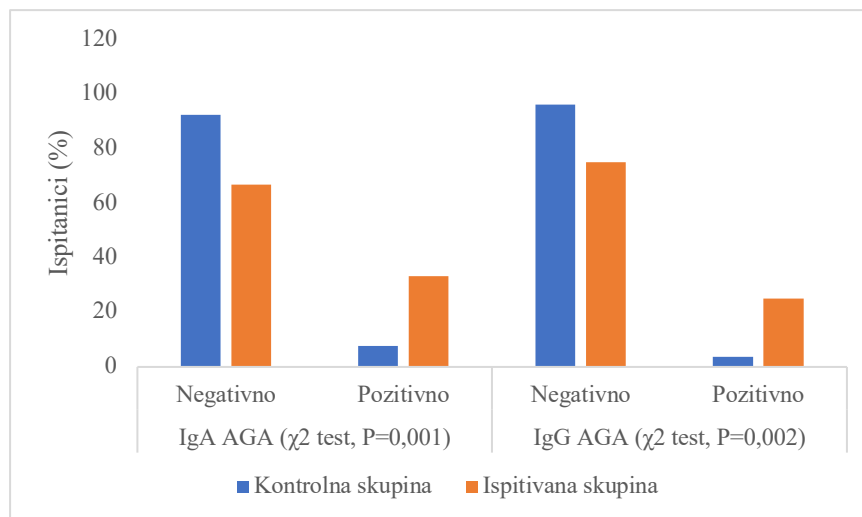
**Tablica 5. 6. Razlika u serumskim koncentracijama antiglijadinskih antitijela**

|                    | Medijan (interkvartilni raspon) |                       | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*          |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|-------------|
|                    | Kontrolna<br>skupina            | Ispitivana<br>Skupina |                      |                           |             |
| IgA AGA<br>[AU/mL] | 2,5 (1,5 – 8,0)                 | 6,0 (1,0 – 32,5)      | 3                    | 0 do 8                    | <b>0,04</b> |
| IgG AGA<br>[AU/mL] | 1,0 (0 – 3,5)                   | 3,5 (0,5 – 14,0)      | 1                    | 0 do 4                    | <b>0,03</b> |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

U ispitivanoj skupini, značajno je više ispitanika, njih 20 (33,3 %), imalo pozitivna antitijela klase IgA na glijadin, u odnosu na kontrolnu skupinu gdje je pozitivno 15 (25 %) ispitanika ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ). Također, značajno je više ispitanika, njih 15 (25 %), imalo pozitivna antitijela klase IgG na glijadin, u odnosu na kontrolnu skupinu gdje su pozitivna 2 (3,8 %) ispitanika ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ) (Slika 5.1.).

## 5. REZULTATI



**Slika 5. 1. Raspodjela ispitanika prema statusu antiglijadinskih antitijela u odnosu na skupine**

Nema značajnih razlika u antitijelima klase IgA na glijadin (IgA AGA) i IgG na glijadin (IgG AGA) s obzirom na trajanje bolesti, PASI indeks, sedimentaciju eritrocita i serumsku koncentraciju D vitamina (Tablica 5. 7. i Tablica 5. 8.).

**Tablica 5. 7. Razlika u duljini trajanja bolesti, PASI indeksu, sedimentaciji eritrocita, serumskoj koncentraciji CRP-a i serumskoj koncentraciji vitamina D u odnosu na antitijela IgA AGA**

|  | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema IgA AGA<br>[AU/mL] |                    | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | p*   |
|--|---|--------------------|----------------------|---------------------------|------|
|  | Negativan   | Pozitivan          |                      |                           |      |
| Duljina<br>trajanja bolesti<br>(mjeseci)           | 120 (24 – 240)  | 132 (18 – 246)     | 0                    | -72 do 72                 | 0,98 |
| PASI indeks  | 8 (2,5 – 15,8)  | 10,8 (4,6 – 22,1)  | 3                    | -2 do 9                   | 0,29 |
| Sedimentacija<br>eritrocita<br>(mm/3,6 ks)         | 7,5 (5 – 16)  | 9 (4,5 – 15,5)     | 0                    | -3 do 3                   | 0,95 |
| Serumska<br>koncentracija<br>vitamina D<br>(ng/mL) | 20,7 (13,6 – 23,9)  | 16,9 (10,4 – 22,3) | -2,9                 | -6,9 do 0,7               | 0,13 |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 8. Razlika u duljini trajanja bolesti, PASI indeksu, sedimentaciji eritrocita, serumskoj koncentraciji CRP-a i serumskoj koncentraciji vitamina D u odnosu na antitijela IgG AGA**

|  | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema IgG AGA<br>[AU/mL] |                    | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*   |
|--|---|--------------------|----------------------|---------------------------|------|
|  | Negativan   | Pozitivan          |                      |                           |      |
| Duljina<br>trajanja bolesti<br>(mjeseci)           | 96 (14 – 120)   | 180 (12 – 333)     | 72                   | -24 do 216                | 0,17 |
| PASI indeks  | 15,3 (4,25 – 21,4)  | 8,6 (4,5 do 15,2)  | -2,4                 | -11,9 do 5,5              | 0,58 |
| Sedimentacija<br>eritrocita<br>(mm/3,6 ks)         | 7 (5 – 15,5)  | 7 (5 – 15)         | -1                   | -3 do 3                   | 0,74 |
| Serumska<br>koncentracija<br>vitamina D<br>(ng/ml) | 17,6 (10,8 – 22,8)  | 20,9 (10,5 – 24,2) | 0,9                  | -2,9 do 5,1               | 0,59 |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

### 5. 2. 2. Antitijela na tkivnu transglutaminazu (tTG)

Značajno su više koncentracije antitijela klase IgG u ispitivanoj skupini, medijana 1 AU/mL u odnosu na kontrolnu skupinu (Mann Whitney U test, P = 0,003). U serumskim koncentracijama antitijela klase IgA na tkivnu transglutaminazu nema značajnih razlika prema skupinama (Tablica 5. 9.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 9. Razlika u serumskim koncentracijama antitijela na tkivnu transglutaminazu**

|                 | Medijan (interkvartilni raspon) |                    | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon pouzdanosti | P*           |
|-----------------|---------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|--------------|
|                 | prema skupinama                 |                    |                      |                        |              |
|                 | Kontrolna skupina               | Ispitivana Skupina |                      |                        |              |
| IgA tTG [AU/mL] | 0 (0 – 0)                       | 0 (0 – 1)          | 0                    | 0 do 0                 | 0,06         |
| IgG tTG [AU/mL] | 0 (0 – 1)                       | 1 (0 – 2)          | 0                    | 0 do 1                 | <b>0,003</b> |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

Svi ispitanici imaju negativan nalaz antitijela klase IgA na tkivnu transglutaminazu, a samo jedan ispitanik iz ispitivane skupine ima pozitivan nalaz na antitijela klase IgG na tkivnu transglutaminazu (Tablica 5. 10.).

**Tablica 5. 10. Raspodjela ispitanika prema statusu antitijela na tkivnu transglutaminazu u odnosu na skupine**

|           | Broj (%) ispitanika |                    |            | P*    |
|-----------|---------------------|--------------------|------------|-------|
|           | Kontrolna skupina   | Ispitivana Skupina | Ukupno     |       |
| IgA tTG   |                     |                    |            |       |
| Negativno | 52 (100)            | 60 (100)           | 112 (100)  | -     |
| IgG tTG   |                     |                    |            |       |
| Negativno | 52 (100)            | 59 (98,3)          | 111 (99,1) | >0,99 |
| Pozitivno | 0                   | 1 (1,7)            | 1 (0,9)    |       |
| Ukupno    | 52 (100)            | 60 (100)           | 112 (100)  |       |

\*Fisherov egzaktni test

## 5. REZULTATI

### 5. 2. 3. Antitijela na deaminirani glijadinski peptid (DGP)

Značajno su više koncentracije antitijela klase IgA na deaminirani glijadinski peptid u ispitivanoj skupini, medijana 1,5 AU/mL u odnosu na kontrolnu skupinu (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ). Koncentracije antitijela klase IgG na deaminirani glijadinski peptid ne razlikuju se značajno prema skupinama (Tablica 5. 11.).

**Tablica 5. 11. Razlika u serumskim koncentracijama antitijela na deaminirani glijadinski peptid (DGP)**

|                 | Medijan (interkvartilni raspon) |                    | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon pouzdanosti | P*          |
|-----------------|---------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|-------------|
|                 | prema skupinama                 |                    |                      |                        |             |
|                 | Kontrolna skupina               | Ispitivana skupina |                      |                        |             |
| IgA DGP [AU/mL] | 1 (0 – 1)                       | 1,5 (0 – 4,5)      | 0                    | 0 do 1                 | <b>0,02</b> |
| IgG DGP [AU/mL] | 1 (0 – 1,5)                     | 1 (0 – 2)          | 0                    | 0 do 1                 | 0,39        |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

U ispitivanoj skupini, značajno je više ispitanika, njih 9 (15 %), imalo pozitivna antitijela klase IgA na deaminirani glijadinski peptid, u odnosu na kontrolnu skupinu gdje je pozitivan 1 (1,9 %) ispitanika (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ). Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema antitijelima klase IgG na deaminirani glijadinski peptid, u odnosu na skupine (Tablica 5. 12.).



## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 12. Raspodjela ispitanika prema statusu antitijela na deaminirani glijadinski peptid u odnosu na skupine**

|           | Broj (%) ispitanika |                    |            | P*          |
|-----------|---------------------|--------------------|------------|-------------|
|           | Kontrolna skupina   | Ispitivana Skupina | Ukupno     |             |
| IgA DGP   |                     |                    |            |             |
| Negativno | 51 (98,1)           | 51 (85)            | 102 (91,1) | <b>0,02</b> |
| Pozitivno | 1 (1,9)             | 9 (15)             | 10 (8,9)   |             |
| IgG DGP   |                     |                    |            |             |
| Negativno | 52 (100)            | 57 (95)            | 109 (97,3) | 0,25        |
| Pozitivno | 0                   | 3 (5)              | 3 (2,7)    |             |
| Ukupno    | 52 (100)            | 60 (100)           | 112 (100)  |             |

\*Fisherov egzakti test

### 5. 3. Upalni biljezi

Vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP), i sedimentacije eritrocita nešto su više u ispitivanoj skupini, no bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 5. 13.).

**Tablica 5. 13. Razlika u vrijednostima sedimentacije eritrocita i C-reaktivnom proteinu u odnosu na skupine**

|                                     | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema skupinama |                    | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*   |
|-------------------------------------|--|--------------------|----------------------|---------------------------|------|
|                                     | Kontrolna skupina                                  | Ispitivana skupina |                      |                           |      |
| Sedimentacija eritrocita (mm/3,6ks) | 6,5 (5 – 10)                                       | 10 (5 – 19)        | 3                    | 0 do 6                    | 0,05 |
| Serumska koncentracija CRP-a (mg/L) | 2,2 (1,4 – 4)                                      | 2,8 (1,4 – 6,4)    | 0,5                  | -0,3 do 1,4               | 0,22 |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

## 5. REZULTATI

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost serumske koncentracije CRP-a i sedimentacije eritrocita s indeksom tjelesne mase i PASI indeksom. Ispitanici s višom serumskom koncentracijom CRP-a imati će i više vrijednosti indeksa tjelesne mase u cijeloj skupini ( $Rho = 0,381$ ), u kontrolnoj skupini ( $Rho = 0,412$ ) i u ispitivanoj skupini ( $Rho = 0,291$ ).

Sedimentacija eritrocita je u značajnoj vezi s indeksom tjelesne mase samo u skupini svih ispitanika ( $Rho = 0,208$ ). PASI indeks nije značajno povezan s CRP-om ili sedimentacijom eritrocita (Tablica 5. 14.).

**Tablica 5. 14. Povezanost C-reaktivnog proteina i sedimentacije eritrocita s indeksom tjelesne mase i PASI indeksom**

|  | Spearmanov koeficijent korelacije Rho<br>(95% CI; P vrijednost) |  |
|--|---|--|
|  | Serumska koncentracija<br>CRP-a<br>(mg/L)                       | Sedimentacija<br>Eritrocita<br>(mm/3,6ks)  |
| Svi ispitanici                               |   |  |
| Indeks tjelesne mase<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | <b>0,381</b><br>(0,211 do 0,529; P < 0,001)                     | <b>0,208</b><br>(0,024 do 0,379; P = 0,03) |
| Kontrolna skupina                            |   |  |
| Indeks tjelesne mase<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | <b>0,412</b><br>(0,157 do 0,616; P = 0,002)                     | 0,223<br>(-0,053 do 0,468; P = 0,11)       |
| Ispitivana skupina                           |   |  |
| Indeks tjelesne mase<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | <b>0,291</b><br>(0,040 do 0,507; P = 0,02)                      | 0,173<br>(-0,085 do 0,409; P = 0,19)       |
| PASI indeks                                  | 0,129<br>(-0,129 do 0,371; P = 0,32)                            | 0,192<br>(-0,065 do 0,426; P = 0,14)       |

CI – interval pouzdanosti

### 5. 4. Vitamin D

Serumska koncentracija D vitamina na cijeloj skupini ispitanika iznosila je medijan 19,6 ng/mL (interkvartilnog raspona od 11,03 ng/mL do 23,7 ng/mL) u rasponu od 1,4 ng/mL do 35,8 ng/mL, bez značajne razlike u odnosu na promatrane skupine (Tablica 5. 15.).

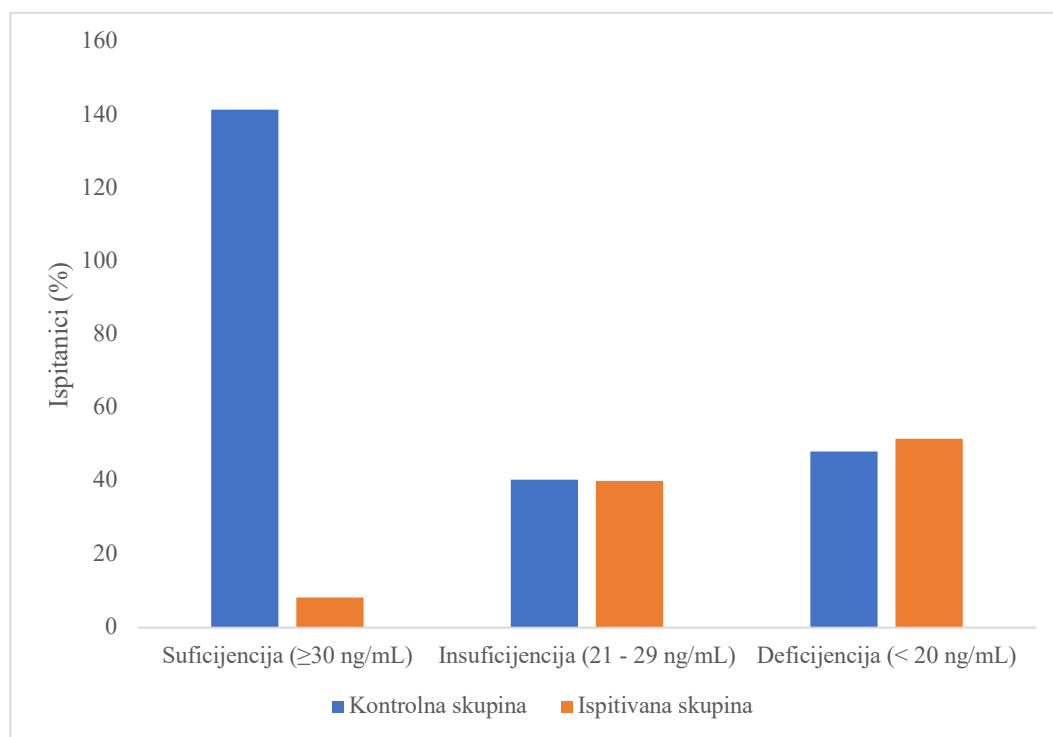
## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 15. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina s obzirom na skupine**

| Skupina    | Medijan<br>(interkvartilni raspon)<br>vitamina D [ng/mL] | Razlika | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*   |
|------------|--|---------|---------------------------|------|
| Kontrolna  | 20,6 (10,8 – 24,2)                                       | -0,7    | -3,8 do 2,2               | 0,66 |
| Ispitivana | 19,1 (11,5 – 22,7)                                       |         |                           |      |

\*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

Među svim ispitanicima, prema kategorijama serumske koncentracije vitamina D, suficijencija vitamina D zabilježena je u 11 (9,8 %), insuficijencija kod 45 (40,2 %) ispitanika i deficijencija kod 56 (50 %) ispitanika, bez značajne razlike u raspodjeli s obzirom na promatrane skupine (Slika 5. 2.).



**Slika 5. 2. Raspodjela ispitanika prema kategorijama serumske koncentracije vitamina D**

Serumska koncentracija D vitamina, kod svih ispitanika, značajno je viša kod onih koji su posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta bili izloženi Sunčevom svjetlu, medijana 21,1 ng/mL (interkvartilnog raspona od 16,5 ng/mL do 24,9 ng/mL), u odnosu na one koji nisu (Mann Whitney U test, P = 0,001).

## 5. REZULTATI

S obzirom na godišnja doba, postoji značajna razlika u serumskoj koncentraciji D vitamina, koja se značajno razlikuje između ljeta, kada je koncentracija serumskog D vitamina medijana 24 ng/mL (interkvartilnog raspona od 21,7 ng/mL do 30,4 ng/mL) u odnosu na proljeće i na zimu, gdje su vrijednosti značajno niže (Kruskal Wallis test, Post hoc Conover,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5. 16.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 16. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina u cijeloj skupini ispitanika s obzirom na osnovna obilježja**

| Svi ispitanici   | N  | Medijan<br>(interkvartilni raspon)<br>vitamina D<br>(ng/mL) | Razlika | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*                            |
|--|----|---|---------|---------------------------|-------------------------------|
| <b>Spol</b>  |    |   |         |                           |                               |
| Muškarci   | 57 | 19,2 (14,9 – 23,2)  | 0,3     | -2,6 do 3,5               | 0,83                          |
| Žene   | 55 | 20,7 (10,5 – 25,6)  |         |                           |                               |
| <b>Izloženost Sunčevom svjetlu posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta</b> |    |   |         |                           |                               |
| Ne   | 34 | 15,1 (10,4 – 20,5)  | 5,8     | 2,2 do 9,2                | <b>0,001</b>                  |
| Da   | 78 | 21,1 (16,5 – 24,9)  |         |                           |                               |
| <b>Konsumacija nikotinskih proizvoda</b>   |    |   |         |                           |                               |
| Ne   | 71 | 19,4 (12 – 23,7)  | 0,1     | -3 do 3,5                 | 0,92                          |
| Da   | 41 | 20,7 (10,8 – 23,9)  |         |                           |                               |
| <b>Konsumacija alkohola</b>  |    |   |         |                           |                               |
| Ne   | 70 | 19,4 (11 – 23)  | 0,6     | -2,4 do 3,8               | 0,62                          |
| Da   | 42 | 20 (11,3 – 24,4)  |         |                           |                               |
| <b>Tjelesna aktivnost</b>  |    |   |         |                           |                               |
| Ne   | 72 | 19,3 (10,5 – 23,7)  | 1,8     | -1,2 do 5,4               | 0,24                          |
| Da   | 40 | 19,7 (16,2 – 23,5)  |         |                           |                               |
| <b>Godišnje doba</b>   |    |   |         |                           |                               |
| Proljeće   | 23 | 17,6 (11,3 – 21,4)  |         |                           | <b>&lt;0,001<sup>†§</sup></b> |
| Ljeto  | 31 | 24,0 (21,7 – 30,4)  |         |                           |                               |
| Jesen  | 7  | 20,5 (19,1 – 24,6)  |         |                           |                               |
| Zima   | 51 | 15,5 (10,4 – 21,9)  |         |                           |                               |

\*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

‡Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

§na razini P<0,05 značajne su razlike proljeće vs. ljeto; ljeto vs. zima

## 5. REZULTATI

Serumska koncentracija D vitamina, u kontrolnoj skupini, značajno je viša kod onih koji su posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta bili izloženi Sunčevom svjetlu, medijana 21,1 ng/mL (interkvartilnog raspona od 17,9 ng/mL do 25,3 ng/mL), u odnosu na one koji nisu (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ). S obzirom na godišnja doba, postoji značajna razlika u serumskoj koncentraciji D vitamina, koja se značajno razlikuje između ljeta, kada je koncentracija serumskog D vitamina medijana 24,4 ng/mL (interkvartilnog raspona od 22,1 ng/mL do 30,9 ng/mL) u odnosu na proljeće i na zimu, gdje su vrijednosti značajno niže (Kruskal Wallis test, Post hoc Conover,  $P < 0,001$ ) (Tablica 5. 17.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 17. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina u kontrolnoj skupini ispitanika s obzim na osnovna obilježja**

| Kontrolna skupina  | N  | Medijan<br>(interkvartilni raspon)<br>vitamina D | Razlika | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*                            |
|--|----|--|---------|---------------------------|-------------------------------|
| <b>Spol</b>  |    |  |         |                           |                               |
| Muškarci   | 32 | 21,05 (17,1 – 24,2)                              | -1,4    | -6,3 do 3,3               | 0,47                          |
| Žene   | 20 | 19,2 (10,4 – 24,3)                               |         |                           |                               |
| <b>Izloženost Sunčevom svjetlu posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta</b> |    |  |         |                           |                               |
| Ne   | 13 | 11,3 (9,15 – 21,03)                              | 7,6     | 0,5 do 12,1               | <b>0,03</b>                   |
| Da   | 39 | 21,1 (17,9 – 25,3)                               |         |                           |                               |
| <b>Konzumacija nikotinskih proizvoda</b>   |    |  |         |                           |                               |
| Ne   | 33 | 20,5 (14,5 – 24,1)                               | -0,3    | -5,8 do 4,9               | 0,94                          |
| Da   | 19 | 21,1 (9,4 – 25,9)                                |         |                           |                               |
| <b>Konzumacija alkohola</b>  |    |  |         |                           |                               |
| Ne   | 35 | 20,5 (10,4 – 23,6)                               | 1,2     | -3,7 do 6,1               | 0,53                          |
| Da   | 17 | 20,6 (14,5 – 25,4)                               |         |                           |                               |
| <b>Tjelesna aktivnost</b>  |    |  |         |                           |                               |
| Ne   | 40 | 21 (10,6 – 24,2)                                 | -1,5    | -6,1 do 4,9               | 0,62                          |
| Da   | 12 | 19,1 (13,5 – 22,9)                               |         |                           |                               |
| <b>Godišnje doba</b>   |    |  |         |                           |                               |
| Proljeće   | 12 | 19,2 (13,5 – 21,7)                               |         |                           | <b>&lt;0,001<sup>†§</sup></b> |
| Ljeto  | 19 | 24,4 (22,1 – 30,9)                               |         |                           |                               |
| Jesen  | 4  | 20,5 (19,3 – 20,9)                               |         |                           |                               |
| Zima   | 33 | 10,8 (8,4 – 20,6)                                |         |                           |                               |

\*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

‡Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

§na razini P<0,05 značajne su razlike proljeće vs. ljeto; ljeto vs. zima

## 5. REZULTATI

Serumska koncentracija D vitamina, u ispitivanoj skupini, značajno je viša kod onih koji su posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta bili izloženi Sunčevom svjetlu, medijana 21,1 ng/mL (interkvartilnog raspona od 15,1 ng/mL do 24,2 ng/mL), u odnosu na one koji nisu (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ). Također, ispitanici koji se bave nekom tjelesnom aktivnosti iz ispitivane skupine, imaju značajno više vrijednosti D vitamina, medijana 21,2 ng/mL (interkvartilnog raspona od 16,6 ng/mL do 23,5 ng/mL), u odnosu na one koji se ne bave tjelesnom aktivnošću (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ). S obzirom na godišnja doba, postoji značajna razlika u serumskoj koncentraciji D vitamina, koja se značajno razlikuje između ljeta, kada je koncentracija serumskog D vitamina medijana 22,3 ng/mL (interkvartilnog raspona od 21,2 ng/mL do 28,6 ng/mL) u odnosu na proljeće i na zimu, gdje su vrijednosti značajno niže (Kruskal Wallis test, Post hoc Conover,  $P = 0,04$ ) (Tablica 5. 18.).



## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 18. Razlike u serumskoj koncentraciji D vitamina u ispitivanoj skupini ispitanika s obzirom na osnovna obilježja**

| Ispitivana skupina   | N  | Medijan (interkvartilni raspon) vitamina D [ng/mL] | Razlika | 95% raspon pouzdanosti | P*                       |
|--|----|--|---------|------------------------|--------------------------|
| <b>Spol</b>  |    |  |         |                        |                          |
| Muškarci   | 38 | 17,6 (14 – 22,1)                                   | 1,7     | -2,9 do 6,2            | 0,42                     |
| Žene   | 22 | 21,5 (10,9 – 25,8)                                 |         |                        |                          |
| <b>Izloženost Sunčevom svjetlu posljednjih tjedan dana, u trajanju duljem od 15 minuta</b> |    |  |         |                        |                          |
| Ne   | 21 | 15,6 (10,5 – 20,4)                                 | 4,9     | 0,5 do 9,2             | <b>0,03</b>              |
| Da   | 39 | 21,1 (15,1 – 24,2)                                 |         |                        |                          |
| <b>Konzumacija nikotinskih proizvoda</b>   |    |  |         |                        |                          |
| Ne   | 38 | 19,1 (11,9 – 22,9)                                 | 0,4     | -3,8 do 5,3            | 0,73                     |
| Da   | 22 | 19,2 (11 – 22,5)                                   |         |                        |                          |
| <b>Konzumacija alkohola</b>  |    |  |         |                        |                          |
| Ne   | 35 | 17,7 (13,1 – 22,3)                                 | 0,1     | -4,1 do 4,3            | 0,97                     |
| Da   | 25 | 19,2 (10,9 – 23,9)                                 |         |                        |                          |
| <b>Tjelesna aktivnost</b>  |    |  |         |                        |                          |
| Ne   | 32 | 14,9 (10,4 – 21,9)                                 | 4,8     | 0,5 do 8,8             | <b>0,02</b>              |
| Da   | 28 | 21,2 (16,6 – 23,5)                                 |         |                        |                          |
| <b>Godišnje doba</b>   |    |  |         |                        |                          |
| Proljeće   | 11 | 15,8 (11,3 – 20,5)                                 |         |                        | <b>0,04<sup>†§</sup></b> |
| Ljeto  | 12 | 22,3 (21,2 – 28,6)                                 |         |                        |                          |
| Jesen  | 4  | 22,8 (15,1 – 30,1)                                 |         |                        |                          |
| Zima   | 33 | 17,2 (10,9 – 22,1)                                 |         |                        |                          |

\*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

‡Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

§na razini P<0,05 značajne su razlike proljeće vs. ljeto; ljeto vs. zima

## 5. REZULTATI

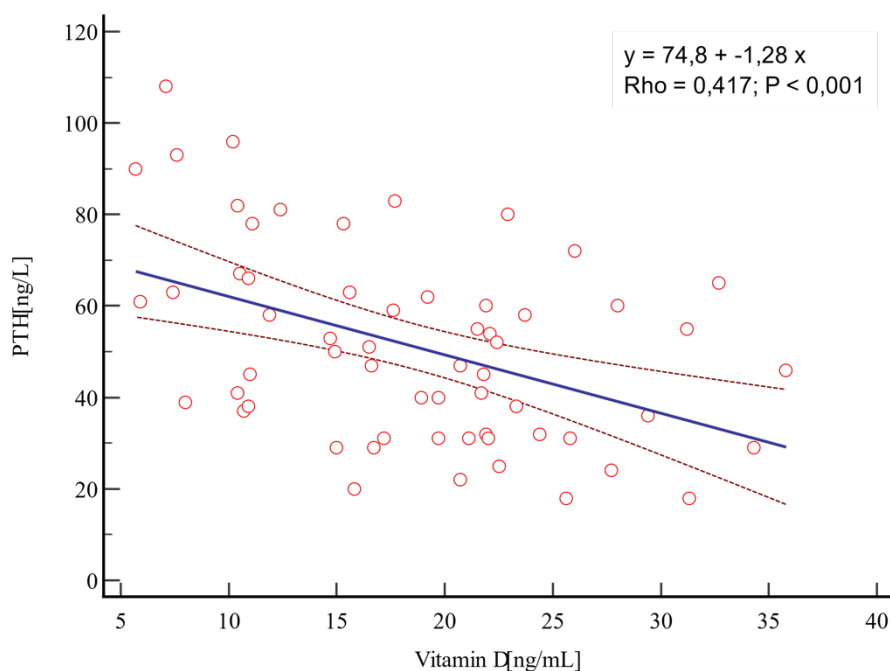
Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo da u kontrolnoj skupini postoji negativna i značajna povezanost C-reaktivnog proteina sa serumskom koncentracijom D vitamina ( $Rho = -0,315$ ), a u ispitivanoj skupini je značajna negativna povezanost serumske koncentracije vitamina D s paratiroidnim hormonom (PTH) ( $Rho = -0,417$ ) (Tablica 5. 19. i Slika 5. 3.).

**Tablica 5. 19. Povezanost serumske koncentracije D vitamina s dobi, indeksom tjelesne mase, trajanjem bolesti, upalnim biljezima i PASI indeksom**

|                           | Spearmanov koeficijent korelacije |                          |                  |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------|
|                           | Serumska koncentracija D vitamina |                          |                  |
|                           | Rho                               | 95% interval pouzdanosti | P                |
| <b>Svi ispitanici</b>     |                                   |                          |                  |
| Dob                       | 0,041                             | -0,146 do 0,225          | 0,67             |
| Indeks tjelesne mase      | -0,200                            | -0,371 do 0,015          | <b>0,03</b>      |
| CRP                       | -0,125                            | -0,303 do 0,063          | 0,19             |
| SE                        | 0,046                             | -0,141 do 0,229          | 0,63             |
| <b>Kontrolna skupina</b>  |                                   |                          |                  |
| Dob                       | 0,153                             | -0,125 do 0,409          | 0,28             |
| Indeks tjelesne mase      | -0,191                            | -0,441 do 0,087          | 0,18             |
| CRP                       | -0,315                            | -0,542 do -0,047         | <b>0,03</b>      |
| SE                        | -0,018                            | -0,289 do 0,256          | 0,89             |
| <b>Ispitivana skupina</b> |                                   |                          |                  |
| Dob                       | -0,108                            | -0,353 do 0,150          | 0,41             |
| Indeks tjelesne mase      | -0,229                            | -0,456 do 0,027          | 0,08             |
| PTH                       | -0,417                            | -0,607 do -0,183         | <b>&lt;0,001</b> |
| CRP                       | 0,035                             | -0,221 do 0,287          | 0,79             |
| SE                        | 0,107                             | -0,151 do 0,351          | 0,42             |
| Trajanje bolesti          | 0,071                             | -0,187 do 0,319          | 0,59             |
| PASI indeks               | -0,150                            | -0,389 do 0,108          | 0,25             |
| DLQI indeks               | -0,052                            | -0,302 do 0,205          | 0,69             |

PTH – paratiroidni hormon; CRP – C-reaktivni protein; SE – sedimentacija eritrocita

## 5. REZULTATI



**Slika 5. 3. Povezanost serumske vrijednosti vitamina D i PTH u skupini ispitanika**

### 5. 5. Psorijatični artritis

U ispitivanoj skupini ispitanika, od vulgarne psorijaze boluje 43 (72 %) ispitanika, a 17 (28 %) od psorijatičnog artritisa i psorijaze, bez značajne razlike prema spolu (Tablica 5. 20.).

**Tablica 5. 20. Raspodjela ispitanika prema spolu u odnosu na oblik bolesti**

|          | Broj (%) ispitanika     |                             |           | P*   |
|----------|-------------------------|-----------------------------|-----------|------|
|          | Vulgarna psorijaza (PV) | Psorijatični artritis (PsA) | Ukupno    |      |
| Spol     |                         |                             |           |      |
| Muškarci | 28 (65,1)               | 10 (58,8)                   | 38 (61,7) | 0,65 |
| Žene     | 15 (34,9)               | 7 (41,2)                    | 22 (38,3) |      |
| Ukupno   | 43 (100)                | 17 (100)                    | 60 (100)  |      |

\*Fisherov egzakti test

## 5. REZULTATI

Nema značajne razlike u dobi, PASI i DLQI indeksu u odnosu na oblik bolesti. Ispitanici koji boluju od psorijatičnog artritisa značajno dulje boluju, medijana 240 mjeseci (interkvartilnog raspona od 138 – 333 mjeseca), u odnosu na ispitanike s vulgarnom psorijazom (Mann Whitney U test,  $P = 0,005$ ) (Tablica 5. 21.).

**Tablica 5. 21. Razlike u dobi, trajanju bolesti, PASI i DLQI indeksu u odnosu na oblik bolesti**

|                               | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema skupinama |                                | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*           |
|-------------------------------|--|--------------------------------|----------------------|---------------------------|--------------|
|                               | Vulgarna psorijaza<br>(PV)                         | Psorijatični artritis<br>(PsA) |                      |                           |              |
| Dob (godine)                  | 54 (46 – 63)                                       | 54 (44 - 61)                   | 0                    | -8 do 8                   | 0,91         |
| Trajanje bolesti<br>(mjeseci) | 96 (13,5 – 180)                                    | 240 (138 – 333)                | 120                  | 24 do 204                 | <b>0,005</b> |
| PASI indeks                   | 9,8 (5 – 18,4)                                     | 6,8 (1,2 – 22)                 | -2,5                 | -7,8 do 3,1               | 0,33         |
| DLQI indeks                   | 7 (2,3 – 13,5)                                     | 2 (0 – 10,8)                   | -2                   | -6 do 1                   | 0,23         |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

Značajno niže vrijednosti paratiroidnog hormona imaju ispitanici s psorijatičnim artritismom, medijana 38 ng/L (interkvartilnog raspona od 31 ng/L do 51,3ng/L), u odnosu na ispitanike s vulgarnom psorijazom, kojima je medijan 54 ng/L (interkvartilnog raspona od 39,3 ng/L do 66,8 ng/L), dok u drugim biokemijskim pokazateljima nema značajnih razlika s obzirom na oblik bolesti (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 5. 22.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 22. Razlike u biokemijskim pokazateljima u odnosu na oblik bolesti**

|                      | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema skupinama |                                | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*          |
|----------------------|--|--------------------------------|----------------------|---------------------------|-------------|
|                      | Vulgarna psorijaza<br>(PV)                         | Psorijatični artritis<br>(PsA) |                      |                           |             |
| SE [mm/3,6 ks]       | 10 (4,3 – 16)                                      | 12 (5 – 26)                    | 2                    | -3 do 9                   | 0,37        |
| CRP [mg/L]           | 2,8 (1,3 – 4,9)                                    | 2,8 (1,5 – 12,5)               | 0,4                  | -1 do 4,3                 | 0,51        |
| Vitamin D<br>[ng/mL] | 17,7 (11,3 – 22,3)                                 | 21,1 (12,1 – 25,1)             | 2                    | -2,6 do 6,7               | 0,34        |
| Ca [mmol/L]          | 2,4 (2,3 – 2,4)                                    | 2,4 (2,3 – 2,5)                | 0,04                 | -0,02 do 0,1              | 0,18        |
| P [mmol/L]           | 1,01 (0,91 – 1,15)                                 | 0,98 (0,89 – 1,09)             | -0,03                | -0,14 do 0,06             | 0,52        |
| PTH [ng/L]           | 54 (39,3 – 66,8)                                   | 38 (31 – 51,3)                 | -13                  | -25 do -2                 | <b>0,02</b> |
| ALP [U/L]            | 84 (68 – 105,8)                                    | 76 (63 – 85,3)                 | -8                   | -22 do 5                  | 0,18        |

PTH – paratiroidni hormon; CRP – C-reaktivni protein; SE – sedimentacija eritrocita; Ca – kalcij; P – fosfor; ALP -alkalna fosfataza

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

Nema značajne razlike u vrijednosti serumskih koncentracija antiglijadinskih antitijela, s obzirom na oblik bolesti (Tablica 5. 23.).

**Tablica 5. 23. Razlika u serumskim koncentracijama antiglijadinskih antitijela u odnosu na oblik bolesti**

|                    | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema skupinama |                                | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*   |
|--------------------|--|--------------------------------|----------------------|---------------------------|------|
|                    | Vulgarna psorijaza<br>(PV)                         | Psorijatični artritis<br>(PsA) |                      |                           |      |
| IgA AGA<br>[AU/mL] | 6 (1 – 20,8)                                       | 11 (1,8 – 54,5)                | 3                    | -2 do 13                  | 0,32 |
| IgG AGA<br>[AU/mL] | 1 (0 – 9,3)  | 8 (1 – 15,5)                   | 4                    | 0 do 9                    | 0,07 |
| Ukupno             | 43 (100)   | 17 (100)                       |                      | 60 (100)                  |      |

\* $\chi^2$  test

## 5. REZULTATI

Nema značajne razlike u vrijednosti serumskih koncentracijama antitijela na tkivnu transglutaminazu, s obzirom na oblik bolesti (Tablica 5. 24.).

**Tablica 5. 24. Razlika u serumskim koncentracijama antitijela na tkivnu transglutaminazu u odnosu na oblik bolesti**

|                 | Medijan (interkvartilni raspon) |                             | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon pouzdanosti | P*   |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|------|
|                 | prema skupinama                 |                             |                      |                        |      |
|                 | Vulgarna psorijaza (PV)         | Psorijatični artritis (PsA) |                      |                        |      |
| IgA tTG AU/mL]  | 0 (0 – 1)                       | 0 (0 – 1)                   | 0                    | 0 do 0                 | 0,34 |
| IgG tTG [AU/mL] | 1 (0 – 2)                       | 1 (0 – 2)                   | 0                    | -1 do 1                | 0,91 |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

Značajno su više vrijednosti antitijela na deaminirani glijadinski peptid klase IgA, u skupini ispitanika s psorijatičnim artritismom u odnosu na ispitanike s vulgarnom psorijazom (Mann Whitney U test, P = 0,005) (Tablica 5. 25.).

**Tablica 5. 25. Razlika u serumskim koncentracijama antitijela na deaminirani glijadinski peptid (DGP) u odnosu na oblik bolesti**

|                 | Medijan (interkvartilni raspon) |                             | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon pouzdanosti | P*           |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------|------------------------|--------------|
|                 | prema skupinama                 |                             |                      |                        |              |
|                 | Vulgarna psorijaza (PV)         | Psorijatični artritis (PsA) |                      |                        |              |
| IgA DGP [AU/mL] | 1 (0 – 2)                       | 4 (1 – 16)                  | 3                    | 1 do 5                 | <b>0,005</b> |
| IgG DGP [AU/mL] | 1 (0 – 2)                       | 1 (0,75 – 4)                | 1                    | 0 do 1                 | 0,12         |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

## 5. REZULTATI

### 5. 6. Biljezi koštanoga metabolizma

U lumbalnom dijelu postoje značajne razlike u T i Z vrijednosti, kao i u mineralnoj koštanoj gustoći. T vrijednost je značajno niža u skupini ispitanika s psorijatičnim artritisom, medijana -1,1 (interkvartilnog raspona od -2,15 do -0,4) u odnosu na ispitanike s vulgarnom psorijazom (Mann Whitney U test,  $P = 0,007$ ), kao i Z vrijednost kojem je medijan -0,4 (interkvartilnog raspona od -1,33 do 0,1) u skupini sa psorijatičnim artritisom (Mann Whitney U test,  $P = 0,03$ ).

Mineralne koštane gustoće lumbalno su kod ispitanika s psorijatičnim artritisom značajno niže, u odnosu na vrijednosti koje imaju ispitanici s vulgarnom psorijazom, medijana 1,07 (interkvartilnog raspona od 0,89 do 1,15) (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ).

T i Z vrijednost, te mineralne koštane gustoće u femoralnom dijelu ne razlikuju se značajno prema tome radi li se o ispitanicima s vulgarnom psorijazom ili psorijatičnim artritisom (Tablica 5. 26.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 26. Razlika u T, Z vrijednosti i mineralnoj koštanoj gustoći prema obliku bolesti**

|   | Medijan (interkvartilni raspon)         |  | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*           |
|---|---|--|----------------------|---------------------------|--------------|
|   | prema skupinama                         |  |                      |                           |              |
|   | Vulgarna psorijaza<br>(PV)<br>(n=43)    | Psorijatični<br>artritis (PsA)<br>(n=17) |                      |                           |              |
| <b>T vrijednost</b>   |   |  |                      |                           |              |
| Lumbalno  | 0,1 (-1,35 – 0,87)                      | -1,1 (-2,15 - -0,4)                      | -1,1                 | -1,8 do -0,4              | <b>0,007</b> |
| Femoralno   | -0,3 (-0,97 – 0,37)                     | -0,3 (-1,2 – 0,58)                       | 0,1                  | -0,5 do 0,7               | 0,71         |
| <b>Z vrijednost</b>   |   |  |                      |                           |              |
| Lumbalno  | 0,2 (-0,97 do 1)                        | -0,4 (-1,33 - 0,1)                       | -0,8                 | -1,6 do -0,1              | <b>0,03</b>  |
| Femoralno   | 0 (-0,48 - 0,58)                        | 0,3 (-0,63 - 1,14)                       | 0,2                  | -0,4 do 0,7               | 0,38         |
| <b>Mineralne koštane gustoće (BMD)<br/>(g/cm<sup>2</sup>)</b> |   |  |                      |                           |              |
| Lumbalno  | 1,16<br>(0,93 – 1,28)                   | 1,07<br>(0,89 – 1,15)                    | -0,11                | -0,22 do -0,001           | <b>0,04</b>  |
| Femoralno   | 0,99 g/cm <sup>2</sup><br>(0,89 – 1,12) | 0,96<br>(0,84 – 1,16)                    | -0,003               | -0,11 do 0,10             | 0,91         |

\*Mann Whitney U test; <sup>†</sup>Hodges-Lehmannova razlika medijana

U ispitivanoj skupini ispitanika, značajno su niže vrijednosti mineralne koštane gustoće femoralno kod žena, medijana 0,91 (interkvartilnog raspona od 0,84 do 0,97) u odnosu na muškarce (Mann Whitney U test, P = 0,001).

Žene koje boluju od vulgarne psorijaze, također imaju značajno niže vrijednosti mineralne koštane gustoće femoralno, medijana 0,92 (interkvartilnog raspona od 0,84 do 0,98) u odnosu na muškarce (Mann Whitney U test, P = 0,001).

U skupini ispitanika s psorijatičnim artritisom nema značajnih razlika prema spolu u vrijednostima T i Z, te u mineralnoj koštanoj gustoći (Tablica 5. 27.).



## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 27. Razlika u T, Z vrijednostima i mineralnoj koštanoj gustoći prema spolu unutar promatranih skupina**

|  | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema spolu |                     | Razlika <sup>†</sup> | 95% raspon<br>pouzdanosti | P*           |
|--|--|---------------------|----------------------|---------------------------|--------------|
|  | Muškarci                                       | Žene                |                      |                           |              |
| <b>Ispitivana skupina</b>                                      | n = 38   | n = 22              |                      |                           |              |
| <b>T vrijednost</b>  |  |                     |                      |                           |              |
| Lumbalno   | -0,1 (-1,5 – 0,65)                             | -0,9 (-1,7 – 0,08)  | -0,5                 | -1,3 do 0,3               | 0,21         |
| Femoralno  | -0,1 (-0,95 – 0,73)                            | -0,6 (-1,15 - -0,2) | -0,5                 | -1,1 do 0,1               | 0,11         |
| <b>Z vrijednost</b>  |  |                     |                      |                           |              |
| Lumbalno   | -0,2 (-1,05 -0,75)                             | 0,1 (-0,9 – 0,85)   | 0,2                  | -0,6 do 1                 | 0,55         |
| Femoralno  | 0,1 (-0,55 – 0,75)                             | 0,1 (-0,55 – 0,48)  | -0,1                 | -0,6 do 0,4               | 0,74         |
| <b>Mineralne koštane gustoće (BMD)</b><br>(g/cm <sup>2</sup> ) |  |                     |                      |                           |              |
| Lumbalno   | 1,17 (0,94 – 1,26)                             | 1,07 (0,89 – 1,17)  | -0,11                | -0,22 do -0,001           | 0,05         |
| Femoralno  | 1,07 (0,92 – 1,18)                             | 0,91 (0,84 – 0,97)  | -0,15                | -0,32 do -0,06            | <b>0,001</b> |
| <b>Vulgarna psorijaza (PV)</b>                                 | n = 28   | n = 15              |                      |                           |              |
| <b>T vrijednost</b>  |  |                     |                      |                           |              |
| Lumbalno   | 0,2 (-1,18 – 0,9)                              | -0,5 (-1,7 – 0,4)   | -0,6                 | -1,7 do 0,5               | 0,22         |
| Femoralno  | -0,3 (-0,9 – 0,47)                             | -0,5 (-1,2 - -0,15) | -0,4                 | -1,1 do 0,3               | 0,32         |
| <b>Z vrijednost</b>  |  |                     |                      |                           |              |
| Lumbalno   | 0,1 (-0,85 – 0,98)                             | 0,3 (-1,5 – 1,2)    | 0,2                  | -0,6 do 1                 | 0,55         |
| Femoralno  | 0 (-0,48 – 0,6)                                | 0 (-0,55 – 0,45)    | -0,1                 | -0,6 do 0,4               | 0,74         |
| <b>Mineralne koštane gustoće (BMD)</b><br>(g/cm <sup>2</sup> ) |  |                     |                      |                           |              |
| Lumbalno   | 1,23 (0,94 – 1,31)                             | 1,09 (0,92 – 1,19)  | -0,11                | -0,22 do -0,001           | 0,05         |
| Femoralno  | 1,07 (0,92 – 1,16)                             | 0,92 (0,84 – 0,98)  | -0,15                | -0,23 do -0,06            | <b>0,001</b> |

## 5. REZULTATI

| <b>Psorijatični<br/>artritis (PsA)</b> | n = 10             | n =7                |       |               |      |
|--|--------------------|---------------------|-------|---------------|------|
| <b>T vrijednost</b>                    |                    |                     |       |               |      |
| Lumbalno                               | -0,9 (-2,1 - -0,4) | -1,1 (-2,1 - -0,9)  | -0,3  | -1,2 do 1,2   | 0,70 |
| Femoralno                              | 0,15 (-1,2 – 1,1)  | -0,6 (-1,1 - -0,33) | -0,75 | -1,9 do 0,6   | 0,19 |
| <b>Z vrijednost</b>                    |                    |                     |       |               |      |
| Lumbalno                               | -1,1 (-2,4 - -0,4) | -0,3 (-0,63 – 0,1)  | 0,9   | -0,2 do 2,1   | 0,08 |
| Femoralno                              | 0,35 (-0,7 -1,2)   | 0,3 (-0,4 – 0,53)   | -0,2  | -1,2 do 1     | 0,85 |
| <b>Mineralne koštane gustoće (BMD)</b> |                    |                     |       |               |      |
| <b>(g/cm<sup>2</sup>)</b>              |                    |                     |       |               |      |
| Lumbalno                               | 1,08 (0,94 – 1,17) | 1,05 (0,82 – 1,07)  | -0,08 | -0,27 do 0,11 | 0,27 |
| Femoralno                              | 1,09 (0,93-1,23)   | 0,90 (0,84 – 0,96)  | -0,2  | -0,38 do 0,04 | 0,07 |

\*Mann Whitney U test; †Hodges-Lehmannova razlika medijana

S obzirom na vrijednosti T vrijednost uočavamo da lumbalno imamo ukupno 17 (28,3 %) ispitanika s osteopenijom, a 6 (10 %) s osteoporozom, a prema T vrijednosti femoralno 11 (18,3 %) ispitanika je s osteopenijom, a samo jedan (1,7 %) ispitanika s osteoporozom.

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema prisutnosti osteopenije/osteoporoze s obzirom na to boluju li ispitanici od vulgarne psorijaze ili psorijatičnog artritisa i psorijaze (Tablica 5. 28.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 28. Raspodjela ispitanika prema prisutnosti osteopenije/ osteoporoze u odnosu na oblik bolesti**

|                               | Broj (%) ispitanika     |                             |           | P*   |
|-------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------|------|
|                               | Vulgarna psorijaza (PV) | Psorijatični artritis (PsA) | Ukupno    |      |
| Prema T vrijednosti lumbalno  |                         |                             |           |      |
| Normalna                      | 29 (67,4)               | 8 (47,1)                    | 37 (61,7) | 0,30 |
| Osteopenija                   | 10 (23,3)               | 7 (41,2)                    | 17 (28,3) |      |
| Osteoporoza                   | 4 (9,3)                 | 2 (11,8)                    | 6 (10)    |      |
| Ukupno                        | 43 (100)                | 17 (100)                    | 60 (100)  |      |
| Prema T vrijednosti femoralno |                         |                             |           |      |
| Normalna                      | 36 (83,7)               | 12 (70,6)                   | 48 (80)   | 0,48 |
| Osteopenija                   | 6 (14)                  | 5 (29,4)                    | 11 (18,3) |      |
| Osteoporoza                   | 1 (2,3)                 | 0                           | 1 (1,7)   |      |
| Ukupno                        | 43 (100)                | 17 (100)                    | 60 (100)  |      |

\*Fisherov egzakti test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo da postoji značajna negativna povezanost dobi s T vrijednosti femoralno ( $Rho = -0,325$ ), i s vrijednostima fosfora ( $Rho = 0,358$ ), dok je pozitivna značajna povezanost T vrijednosti femoralno s vrijednostima kalcija ( $Rho = 0,358$ ).

Nema značajne povezanosti T vrijednosti lumbalno s promatranim vrijednostima (Tablica 5. 29.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 29. Povezanost T skora (lumbalno i femoralno) s promatranim vrijednostima**

|                      | Spearmanov koeficijent korelacije Rho<br>(95% CI; P vrijednost) |   |
|----------------------|---|---|
|                      | T skor lumbalni   | T skor femoralni                              |
| Dob                  | -0,157<br>(-0,395 do 0,101; P = 0,23)                           | <b>-0,325</b><br>(-0,535 do -0,078; P = 0,01) |
| Indeks tjelesne mase | 0,053<br>(-0,204 do 0,302; P = 0,69)                            | 0,124<br>(-0,135 do 0,366; P = 0,35)          |
| Trajanje bolesti     | -0,109<br>(-0,353 do 0,149; P = 0,41)                           | 0,098<br>(-0,159 do 0,344; P = 0,45)          |
| PASI indeks          | -0,113<br>(-0,357 do 0,145; P = 0,39)                           | -0,029<br>(-0,281 do 0,227; P = 0,83)         |
| Ca                   | 0,102<br>(-0,156 do 0,347; P = 0,44)                            | <b>0,358</b><br>(0,114 do 0,561; P = 0,005)   |
| P                    | -0,152<br>(-0,391 do 0,106; P = 0,25)                           | <b>-0,273</b><br>(-0,492 do -0,020; P = 0,04) |
| PTH                  | 0,085<br>(-0,173 do 0,331; P = 0,52)                            | -0,097<br>(-0,43 do 0,160; P = 0,46)          |
| Vitamin D            | -0,044<br>(-0,295 do 0,212; P = 0,74)                           | -0,008<br>(-0,261 do 0,246; P = 0,95)         |
| SE                   | -0,222<br>(-0,450 do 0,034; P = 0,09)                           | -0,229<br>(-0,457 do 0,026; P = 0,08)         |

CI – interval pouzdanosti; PTH – paratiroidni hormon; SE – sedimentacija eritrocita; Ca – kalcij; P – fosfor

### 5. 7. Povezanost težine bolesti s općim obilježjima, upalnim biljezima, protutijelima i mineralnom koštanom gustoćom

S obzirom na PASI indeks ispitanike smo podijelili na one koji imaju blagi (0 – 10), srednje teški (10 – 20) i teški (> 20) oblik bolesti. Muškarci imaju značajno češće teži oblik bolesti u odnosu na žene (Fisherov egzaktni test, P = 0,01), dok nema značajne razlike u težini bolesti u odnosu na to radi li se vulgarnoj psorijazi ili o psorijatičnom artritisu (Tablica 5. 30).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 30. Težina bolesti u odnosu na spol i oblik bolesti**

|                       | Broj (%) ispitanika prema težini bolesti |                           |                         | Ukupno          | p*          |
|-----------------------|--|---------------------------|-------------------------|-----------------|-------------|
|                       | Blagi oblik<br>(n = 34)                  | Srednje teški<br>(n = 13) | Teški oblik<br>(n = 13) |                 |             |
| <b>Spol</b>           |  |                           |                         |                 |             |
| Muškarac              | 16 (47,1)                                | 10/13                     | 12/13                   | 38 (63,3)       | <b>0,01</b> |
| Žena                  | 18 (52,9)                                | 3/13                      | 1/13                    | 22 (36,7)       |             |
| <b>Oblik bolesti</b>  |  |                           |                         |                 |             |
| Vulgarna psorijaza    | 23 (67,6)                                | 12/13                     | 8/13                    | 43 (71,7)       | 0,15        |
| Psorijatični artritis | 11 (32,4)                                | 1/13                      | 5/13                    | 17 (28,3)       |             |
| <b>Ukupno</b>         | <b>34 (100)</b>                          | <b>13/13</b>              | <b>13/13</b>            | <b>60 (100)</b> |             |

\*Fisherov egzaktni test

Nema povezanosti težine bolesti s profilom antitijela (Tablica 5. 31).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 31. Povezanost težine bolesti s profilom antitijela**

|   | Broj (%) ispitanika prema težini bolesti |                           |                         | P*       |                    |
|---|--|---------------------------|-------------------------|----------|--------------------|
|   | Blagi oblik<br>(n = 34)                  | Srednje teški<br>(n = 13) | Teški oblik<br>(n = 13) |          | Ukupno<br>(n = 60) |
| <b>Antitijela na glijadin (AGA)</b>                       |  |                           |                         |          |                    |
| IgA AGA   |  |                           |                         |          |                    |
| Negativno   | 24 (71)                                  | 9/13                      | 7/13                    | 40 (67)  | 0,57               |
| Pozitivno   | 10 (29)                                  | 4/13                      | 6/13                    | 20 (33)  |                    |
| IgG AGA   |  |                           |                         |          |                    |
| Negativno   | 25 (74)                                  | 9/13                      | 11/13                   | 45 (75)  | 0,78               |
| Pozitivno   | 9 (26)                                   | 4/13                      | 2/13                    | 15 (25)  |                    |
| <b>Antitijela na tkivnu transglutaminazu (TTG)</b>        |  |                           |                         |          |                    |
| IgA TTG   |  |                           |                         |          |                    |
| Negativno   | 34 (100)                                 | 13/13                     | 13/13                   | 60 (100) | -                  |
| IgG TTG   |  |                           |                         |          |                    |
| Negativno   | 34 (100)                                 | 13/13                     | 12/13                   | 59 (98)  | 0,43               |
| Pozitivno   | 0  | 0                         | 1/13                    | 1 (2)    |                    |
| <b>Antitijela na deaminirani glijadinski peptid (DGP)</b> |  |                           |                         |          |                    |
| IgA DGP   |  |                           |                         |          |                    |
| Negativno   | 29 (85)                                  | 12/13                     | 10/13                   | 51 (85)  | 0,70               |
| Pozitivno   | 5 (15)                                   | 1/13                      | 3/13                    | 9 (15)   |                    |
| IgG DGP   |  |                           |                         |          |                    |
| Negativno   | 32 (94)                                  | 12/13                     | 13/13                   | 57 (95)  | >0,99              |
| Pozitivno   | 2 (6)                                    | 1/13                      | 0                       | 3 (5)    |                    |
| Ukupno  | 34 (100)                                 | 13/13                     | 13/13                   | 60 (100) |                    |

\*Fisherov egzakti test

Iako su nešto više vrijednosti upalnih biljega, a niže vrijednosti serumske koncentracije D vitamina kod ispitanika s teškim oblikom bolesti, razlike nisu statistički značajne (Tablica 5. 32.).

## 5. REZULTATI

**Tablica 5. 32. Razlike upalnih biljega i serumske koncentracije D vitamina u odnosu na težinu bolesti**

|  | Medijan (interkvartilni raspon) prema težini bolesti |                           |                         | P*   |
|--|--|---------------------------|-------------------------|------|
|  | Blagi oblik<br>(n = 34)                              | Srednje teški<br>(n = 13) | Teški oblik<br>(n = 13) |      |
| Sedimentacija eritrocita<br>(mm/3,6ks)       | 8,5<br>(4,0 – 16,0)                                  | 10,0<br>(5,0 – 25,5)      | 15<br>(5,8 – 39)        | 0,35 |
| Serumska koncentracija<br>CRP-a (mg/L)       | 2,6<br>(1,2 – 4,9)                                   | 3,6<br>(1,4 – 6,9)        | 3,8<br>(1,5 – 10,1)     | 0,62 |
| Serumska koncentracija<br>vitamina D (ng/mL) | 20,7<br>(14,9 – 23,7)                                | 19,7<br>(10,9 – 23,6)     | 15,0<br>(11,7 – 19,6)   | 0,43 |

\*Kruskal Wallis test (Post hoc Conover)

S obzirom na biljege koštanog metabolizma, ne uočavamo značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema T vrijednosti lumbalno i femoralno u odnosu na težinu bolesti (Tablica 5. 33.).

**Tablica 5. 33. Raspodjela ispitanika prema T vrijednosti i težini bolesti**

|                               | Broj (%) ispitanika prema težini bolesti |                           |                         |                    | P*   |
|-------------------------------|--|---------------------------|-------------------------|--------------------|------|
|                               | Blagi oblik<br>(n = 34)                  | Srednje teški<br>(n = 13) | Teški oblik<br>(n = 13) | Ukupno<br>(n = 60) |      |
| Prema T vrijednosti lumbalno  |  |                           |                         |                    |      |
| Normalna                      | 23 (67,6)                                | 9/13                      | 5/13                    | 37 (61,7)          | 0,19 |
| Osteopenija                   | 8 (23,5)                                 | 2/13                      | 7/13                    | 17 (28,3)          |      |
| Osteoporoza                   | 3 (8,8)                                  | 2/13                      | 1/13                    | 6 (10)             |      |
| Prema T vrijednosti femoralno |  |                           |                         |                    |      |
| Normalna                      | 28 (82,4)                                | 11/13                     | 9/13                    | 48 (80)            | 0,28 |
| Osteopenija                   | 6 (17,6)                                 | 1/13                      | 4/13                    | 11 (18,3)          |      |
| Osteoporoza                   | 0  | 1/13                      | 0                       | 1 (1,7)            |      |
| Ukupno                        | 34 (100)                                 | 13/13                     | 13/13                   | 60 (100)           |      |

\*Fisherov egzakti test

## 5. REZULTATI

Iako je indeks tjelesne mase nešto veći kod ispitanika s teškim oblikom bolesti razlike u odnosu na blagi i srednje teški oblik nije značajna. Mineralna koštana gustoća lumbalno je niža, a femoralno viša kod ispitanika s teškim oblikom bolesti, no razlike u odnosu na blagi i srednji teški oblik bolesti nisu statistički značajne (Tablica 5. 34.).

**Tablica 5. 34. Razlike u indeksu tjelesne mase i mineralnoj koštanoj gustoći u odnosu na težinu bolesti**

|   | Medijan (interkvartilni raspon)<br>prema težini bolesti |                           |                         | P*   |
|---|---|---------------------------|-------------------------|------|
|   | Blagi<br>oblik (n = 34)                                 | Srednje<br>teški (n = 13) | Teški<br>oblik (n = 13) |      |
| Indeks tjelesne mase<br>(kg/m <sup>2</sup> )            | 28,8<br>(25,3 – 33,2)                                   | 29,3<br>(23,2 – 35,4)     | 30,7<br>(26,9 – 36,9)   | 0,50 |
| Mineralna koštana gustoća (BMD)<br>(g/cm <sup>2</sup> ) |   |                           |                         |      |
| Lumbalno  | 1,14<br>(1,02 – 1,25)                                   | 1,09<br>(0,87 – 1,91)     | 0,97<br>(0,89 – 1,22)   | 0,30 |
| Femoralno   | 0,97<br>(0,91 – 1,12)                                   | 0,98<br>(0,89 – 1,08)     | 1,03<br>(0,83-1,16)     | 0,87 |

\*Kruskal Wallis test (Pot hoc Conover)



## 6. RASPRAVA

### 6. RASPRAVA

#### 6. 1. Psorijaza kao kronična upalna bolest

Psorijaza je kronična, recidivirajuća, upalna, imunološki posredovana bolest koja zahvaća kožu i zglobove (133). Desetljećima se psorijaza shvaćala samo kao kožna bolest. Suvremenim spoznajama, posebice na području imunopatogeneze, psorijaza se danas shvaća kao sustavna bolest te se predlaže termin „psorijatična bolest“ (134).

Novije publikacije povezuju srednje teški i teški oblik psorijaze s različitim komorbiditetima uključujući psorijatični artritis, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, pretilost, upalne bolesti crijeva, nealkoholnu masnu bolest jetre (18). Povezanost psorijaze i spomenutih komorbiditeta nije još u potpunosti razjašnjena. Jedna od mogućih poveznica je svakako kronična upala. Kod srednje teškoga i teškoga oblika psorijaze, brojni upalni citokini osim u koži nađeni su i u krvi pacijenata (135). Smatra se, da dolazi do porasta pojedinih upalnih citokina što može uzrokovati pojavu ili pogoršanje ostalih imunološki posredovanih bolesti (16).

Središnji interes ovoga istraživanja jesu celijakija i osteoporoza, kao mogući komorbiditeti kod oboljelih od psorijaze. Obzirom da se navedene bolesti smatraju komorbiditetima vezanim za kroničnu sustavnu upalu (136), jedan od sekundarnih ciljeva istraživanja bio je provjeriti povezanost psorijaze i upalnih biljega u našem uzorku ispitanika.

C- reaktivni protein (CRP) i sedimentacija eritrocita (SE) pripadaju proteinima akutne faze upale te se najčešće koriste u svakodnevnom kliničkom radu. Njihov porast prisutan je u različitim akutnim i kroničnim poremećajima, uključujući infekciju, maligne bolesti, traumu i upalu. Reaktanti akutne faze upale predlažu se kao korisni biljeg praćenja za različite kronične bolesti, uključujući i psorijazu (137).

U ovom istraživanju također su zabilježene veće vrijednosti upalnih biljega u ispitivanoj skupini, no bez značajne razlike u odnosu na skupine. Vrijednosti CRP-a i SE nešto su više kod ispitanika s teškim oblikom bolesti (PASI indeks > 20) međutim razlike nisu statistički značajne.

U literaturi se može pronaći više studija koje govore o povezanosti psorijaze, težine bolesti i upalnih biomarkera. Vanizor i suradnici dokazali su, da pacijenti oboljeli od psorijaze imaju značajno više vrijednosti CRP-a u plazmi (138). Nekoliko je studija potvrdilo i povezanost CRP-a s težinom bolesti mjerenom PASI indeksom (138, 139). Također je dokazano da CRP predstavlja neovisni čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti,

## 6. RASPRAVA

odnosno da njegov pad smanjuje kardiovaskularni rizik (141). Važno je naglasiti, da je kod pacijenata oboljelih od srednje teškoga i teškoga oblika psorijaza liječenih metotreksatom, adalimumabom, etanerceptom, infliksimabom i iksekizumabom, u studijama zabilježena redukcija vrijednosti SE i CRP-a (18).

Sedimentacija eritrocita se zbog manje osjetljivosti rjeđe koristi kao upalni biomarker. Solak i suradnici su u studiji koja se bavi upalom i koštanim metabolizmom kod oboljelih od psorijaze, pronašli značajno veće vrijednosti SE u odnosu na kontrolnu skupinu, gdje su također zabilježene veće vrijednosti CRP-a i SE kod žena (124).

Uzimajući u obzir rezultate dosadašnjih istraživanja kao i rezultate ovoga istraživanja, može se zaključiti, da su CRP i u određenoj mjeri SE, korisni i dostupni upalni biomarkeri za procjenu i praćenje bolesti kao i odgovora na terapiju. Za procjenu težine bolesti prednost treba dati preciznijim i specifičnijim „alatima“ poput PASI indeksa.

### 6. 2. Psorijaza i indeks tjelesne mase

Pretilost se prema novijim publikacijama smatra neovisnim čimbenikom rizika za psorijazu. Rizik za psorijazu raste s povećanjem indeksa tjelesne mase (142). Indeks tjelesne mase predstavlja jednostavno sredstvo za procjenu uhranjenosti koje se temelji na odnosu tjelesne težine i kvadrata visine.

U našem uzorku ispitanika zabilježeni su visoki indeksi tjelesne mase u obje skupine međutim indeks tjelesne mase značajno je veći u skupini ispitanika oboljelih od psorijaze medijana 29,3 kg/m<sup>2</sup> u odnosu na kontrolnu skupinu. Veza pretilosti i psorijaze je dvosmjerna, pretilost je rizični čimbenik za psorijazu, a psorijaza povećava rizik za pretilost (143). Pretilost se danas shvaća kao stanje obilježeno niskim stupnjem kronične upale, koje je obilježeno procesom proizvodnje proupalnih citokina kao što su: IL-6, CRP, leptin, resistin i TNF- $\alpha$  (144). Adipozno tkivo predstavlja aktivni endokrini organ koji ima ključnu ulogu u upali, koagulaciji te metabolizmu glukoze i lipida.

Povezanost između pretilosti, psorijaze, upale i kardiovaskularnih bolesti istraživana je u studijama, te je zabilježena pozitivna korelacija između PASI zbroja i CRP-a (44, 136, 138). Povezanost CRP-a i indeksa tjelesne mase potvrđena je i ovim istraživanjem. Također je zabilježena povezanost vrijednosti SE i indeksa tjelesne mase. Potrebno je naglasiti, da povišene vrijednosti CRP-a postoje i kod nepretelih psorijatičara kao i kod osoba koje ne boluju od psorijaze. Stoga je veza psorijaze i pretilosti kompleksna te su potrebna dodatna istraživanja o međusobnoj povezanosti.

## 6. RASPRAVA

Nužno je naglasiti da kod oboljelih od psorijaze postoji povećani rizik za razvoj pretilosti (145). Sjedilački način života također je povezan sa prekomjernom tjelesnom težinom kao i činjenica da oboljeli od psorijaze izbjegavaju tjelesnu aktivnost, zbog vidljivih kožnih promjena (145, 146). Za kliničare je posebno značajna činjenica da indeks tjelesne mase veći od  $30 \text{ kg/m}^2$  otežava postizanje potpunoga terapijskoga učinka (44). Stoga je jedan od glavnih ciljeva u liječenju psorijaze, redukcija prekomjerne tjelesne težine. Meta-analiza koja je objedinila sedam nasumično odabranih kontroliranih ispitivanja koja uključuje promjenu prehrane i životnog stila, potvrdila je smanjanje PASI indeksa dva i pol puta u odnosu na kontrolnu skupinu (148). Romero-Talamas i sur. objavili su, da je 40 % od 33 morbidno pretila bolesnika imalo značajano poboljšanje psorijaze nakon barijatrijske kirurgije (149).

### 6. 3. Psorijaza i vitamin D

Prema definiciji hipovitaminoze vitamina D navedenoj u uvodnom poglavlju (tablica 1. 6.), od ukupno 112 ispitanika 11 (9,8 %) je imalo suficijentnu koncentraciju vitamina D, insuficijentno je bilo 45 ispitanika (40,2 %) dok je deficijentno bilo 56 (50 %). Serumska koncentracija vitamina D u cijeloj skupini ispitanika iznosila je medijan 19,6 ng/mL. Nije bilo statistički značajne razlike među ispitivanim skupina.

Dobiveni rezultati usporedivi su sa istraživanjem Laktašić i suradnika (38) koje je provedeno na 120 ispitanica u postmenopauzi. U navedenom istraživanju 92,5 % ispitanica je bilo insuficijentno, deficijentno je bilo 63,3 %, dok je u teškom manjku ( $< 10 \text{ ng/mL}$ ) bilo 14,2 % ispitanica. Svega je 7,5 % ispitanica imalo dostatnu serumsku koncentraciju vitamina D. Srednja serumska koncentracija u istraživanju Laktašić i suradnika (38) bila je gotovo identična onoj dobivenoj u našem istraživanju te je iznosila 18,8 ng/mL. Istraživanje koje je obuhvatilo isključivo muške ispitanike u našem podneblju je ono Sudarevića i suradnika iz 2016. godine (150), u kojem je srednja serumska koncentracija vitamina D bila 8,36 ng/mL.

Uzroke za ovako niske vrijednosti vitamina D u našoj populaciji moguće je objasniti sljedećim činjenicama. Geografski položajem Hrvatske iznad 35. stupnja zemljopisne širine onemogućuje stvaranje vitamina D u koži neovisno o izlaganju suncu od listopada do ožujka. Hrana u našoj zemlji se ne obogaćuje vitaminom D, a konzumacija masne ribe posebno u našem podneblju je zanemariva.

Statistički značajne razlike u koncentraciji vitamina D prema spolu u ovom istraživanju nije bilo, iako se prema literaturnim podacima niže koncentracije očekuju kod

## 6. RASPRAVA

žena (151). Također je potrebno naglasiti, da je status vitamina D negativno povezan s dobi – stariji ljudi imaju niže koncentracije vitamina D. Stvaranje vitamina D u koži značajno je smanjeno, obzirom da se starenjem koža stanjuje i ima značajno manje 7-dehidroksikolesterola, prethodnika vitamina D. Smatra se da koža osobe od 70 godina posjeduje svega trećinu sposobnosti stvaranja vitamina D, u usporedbi s dvadesetogodišnjacima (152). Kod starijih ljudi također je i značajno smanjeno kretanje te većinom borave u zatvorenom prostoru, što također doprinosi niskim vrijednostima vitamina D (35).

Status vitamina D negativno je povezan s indeksom tjelesne mase što je potvrđeno i ovim istraživanjem ( $P=0,03$ ). U dosadašnjim istraživanjima veza pretilosti i niže koncentracije vitamina D bila je izraženija pri BMI većem od  $30 \text{ kg/m}^2$  (35, 153). Postoji nekoliko objašnjenja za negativnu korelaciju BMI i koncentracije vitamina D, a jedno od njih je volumetrijsko razrijeđenje (154). Naime vitamin D je raspoređen u većem volumenu čime se dobiju niže serumske koncentracije. Druga teorija Wortsmana i suradnika govori o tzv. sekvestraciji vitamina D u adipoznom tkivu, pri čemu se ne razlikuje kapacitet stvaranja vitamina D u koži, ali pretili osobe imaju niže koncentracije vitamina D nakon izlaganja suncu ili peroralne nadoknade. Navedeno istraživanje je ukazalo da je raspoloživost vitamina D2 iz hrane bolja od raspoloživosti vitamina D3 stvorenoga u koži, iz čega proizlazi da je opravdana peroralna nadoknada vitamina D kod pretilih osoba (155). Za postizanje dostatne koncentracije vitamina D kod pretilih osoba, potrebna je nadoknada višim dozama nego kod osoba normalne tjelesne težine (156). Jedan od mogućih mehanizama koji dovodi do nižih vrijednosti vitamina D može biti i umanjena hidroksilacija vitamina D u jetri. Navedeni fenomen uočen je kod nealkoholne masne bolesti jetre koja je česta kod pretilih, a i jedan je od komorbiditeta koji se opisuje kod oboljelih od psorijaze (157–159).

U istraživanju je potvrđen nizak status vitamina D u našoj populaciji, međutim nije utvrđena razlika u koncentraciji između oboljelih od psorijaze i kontrolne skupine. Ovi rezultati usporedivi su s istraživanjem Zuchi i suradnika, koje je dobilo slične koncentracije vitamina D, bez značajne razlike između skupina (52). Populacijska studija u Sjedinjenim američkim državama koja je uključivala 5841 ispitanika, od koji je 148 imalo psorijazu, nije zabilježila razliku u serumskoj koncentraciji ispitanika sa i bez psorijaze (160). Orgaz-Molina i suradnici u *case-control* studiji na 89 ispitanika pronašli su nižu koncentraciju kod oboljelih od psorijaze. U ovoj studiji koncentracija vitamina D bila je u negativnoj korelaciji s BMI kao i sa CRP-om (54). Gisondi i suradnici su u istraživanju koje je uključivalo 145 pacijenata s plak psorijazom, 112 pacijenata s reumatoidnim artritismom te 141 zdravim ispitanikom

## 6. RASPRAVA

zabilježili, da je nedostatak vitamina D znatno veći kod oboljelih od psorijaze u odnosu na zdrave ispitanike. Nedostatak vitamina D bio je osobito izražen tijekom zimskih mjeseci. Nije zabilježena kao ni u našem istraživanju korelacija između koncentracije vitamina D i težine bolesti izražene PASI indeksom (53).

Sezonske su varijacije važna odrednica statusa vitamina D (161), osobito u našoj populaciji, gdje je kako je ranije naglašeno endogena sinteza vitamina D, od listopada do ožujka značajno smanjena obzirom na kosiji zenitni kut upada sunčevih UVB zraka.

Serumske koncentracije vitamina D u ispitanika značajno se razlikuju između ljeta i zime odnosno proljeća kada su vrijednosti značajno niže. Ranije spomenuto istraživanje Sudarevića i suradnika u kojem su dobivene znatno niže srednje vrijednosti vitamina D (8,36 ng/mL), nego u ovom uzorku, mogu se također objasniti sezonskim utjecajem jer je navedeno istraživanje provedeno isključivo u zimskim mjesecima (150).

Osim navedenih čimbenika koji značajno utječu na status vitamina D kao što su dob, spol, indeks tjelesne mase, geografski položaj, godišnje doba, nužno je spomenuti i određene čimbenike koji proizlaze iz životnoga stila, kao što su: konzumacija alkohola, pušenje, tjelesna aktivnost, boravak na suncu. O važnosti navedenih čimbenika govori i činjenica da je skupina autora u Francuskoj kreirala VDIP upitnik (prema engl. *Vitamin D insufficiency prediction score*). Riječ je o jednostavnom upitniku kreiranom u svrhu pronalaženja osoba srednje životne dobi, kojima je potrebna nadoknada vitamina D te se predlaže njegova uporaba kao primarno sredstvo za brzo i jeftino otkrivanje rizične skupine (162).

U ovom je istraživanju također kreiran upitnik, iz kojega smo dobili značajne podatke o mogućim utjecajima na status vitamina D naših ispitanika.

Našli smo značajnim utjecaj izloženosti Sunčevu svjetlu na status vitamina D u našem istraživanju. Naime, ispitanici koji su bili izloženi duže od 15 minuta dnevno, imali su statistički značajno više vrijednosti serumske koncentracije vitamina D od onih koji su negirali izloženost Sunčevu svjetlu ( $P=0,03$ ).

Konzumacija nikotinskih proizvoda se prema istraživanjima smatra značajnim čimbenikom nedostatka vitamina D (163). U našem uzorku ispitanika, konzumacija nikotinskih proizvoda nije utjecala na status vitamina D.

Prema dostupnim podacima iz istraživanja, utjecaj alkohola i korelacija između koncentracije vitamina D može biti pozitivna i negativna. Niže koncentracije vitamina D zabilježene su prilikom prekomjerne konzumacije alkohola kao i kod ispitanika koji su u potpunosti negirali konzumaciju alkohola (164). Shirazi i suradnici su u populacijskoj kohortnoj studiji koja je obuhvatila 17 035 ispitanica zaključili, da je umjerena konzumacija

## 6. RASPRAVA

alkohola u pozitivnoj korelaciji s koncentracijom vitamina D (165). U istraživanju nije bilo statistički značajne razlike između ispitanika koji su potvrdili konzumaciju alkohola i onih koji su negirali. Ispitanici koji su potvrdili konzumaciju alkohola imali su i neznatno višu srednju koncentraciju vitamina D. Potrebno je naglasiti da je u ovom istraživanju prekomjerna konzumacija alkohola bila jedan od isključivih kriterija, tako da je potvrda konzumacije alkohola značila umjerenu konzumaciju do maksimalno 3-4 alkoholna pića tjedno.

Tjelesna aktivnost se za razliku od sjedilačkoga načina života smatra pozitivnim čimbenikom za status vitamina D (164). Navedeno je potvrđeno i ovim istraživanjem, naime u ispitanici iz ispitivane skupine koji su potvrdili tjelesnu aktivnost imaju značajno više vrijednosti vitamina D u odnosu na ispitanike koji se ne bave tjelesnom aktivnosti ( $P = 0,02$ ).

### 6. 4. Psorijaza i serologija na celijakiju

Posljednjih godina dolazi do značajnoga porasta spoznaja o celijakiji uključujući patogenezu, epidemiologiju, klinička i dijagnostička stajališta. Jedna od osnovnih karakteristika je raznolikost u prezentaciji same bolesti, što vrlo često dovodi do odgođene dijagnoze. Kao što je u uvodnom dijelu naglašeno, postoji više oblika, a poseban problem predstavljaju atipični, asimptomatski (tihi), latentni i potencijalni oblik (166). Potrebno je spomenuti čitav niz ekstraintestinalnih simptoma koji dominiraju u atipičnom obliku, a mogu se podijeliti na: neurološke, endokrinološke, reumatološke, kožne manifestacije (167). Humbert i suradnici su u svom radu napravili klasifikaciju kožnih pojava vezanih za celijakiju te ih podijelili u četiri osnovne skupine koje uključuju: autoimune bolesti (herpetiformni dermatitis), alergijske bolesti (urtikarija, atopijski dermatitis), upalne (vulgarna psorijaza) te ostale (kronični ulcerozni stomatitis) (168). Uz navedene bolesti spominju se i još neke poput vitiliga, alopecije areate čija je veza s psorijazom opisana na razini sporadičnih prikaza slučajeva.

Potencijalna povezanost između celijakije i psorijaze između ostaloga proizlazi iz činjenice, da su pacijenti oboljeli od psorijaze skloniji drugim autoimunim bolestima u odnosu na opću populaciju (169).

Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost psorijaze i protutijela usmjerenih na glijadin, tTG i DGP.

Određivanje serumskih protutijela ranije je bilo tek pomoćno sredstvo uz histološku pretragu biopata sluznice kao zlatni standard. Danas je pojavom novih specifičnijih protutijela, serološka dijagnostika poprimila sve veću ulogu, omogućujući otkrivanje bolesti

## 6. RASPRAVA

kod odrasle dobi, posebice tihoga i latentnoga oblika. Unatoč pojavi specifičnijih protutijela, još je uvijek prerano govoriti o dijagnostičkoj strategiji koja bi isključivala biopsiju dvanaesnika. Međutim u dječjoj dobi, moguće je izbjeći biopsiju u slučaju pozitiviteta visoko specifičnih protutijela, prisutnosti simptoma pri izloženosti glutenu te pozitivnih HLA DQ2 i/ili HLA DQ8 (170).

U istraživanju je značajno veći pozitivitet kao i serumska koncentracija AGA klase IgG i IgA u ispitanika koji boluju od psorijaze i psorijatičnog artritisa u odnosu na kontrolnu skupinu. Vezano za samu serologiju na celijakiju, potrebno je spomenuti da su IgG AGA osjetljivija, ali manje specifična od IgA AGA. Uzimajući u obzir specifičnost i osjetljivost oba ova testa, potrebno ih je koristiti u paru. Pozitivna antiglijadinska protutijela mogu se naći i u autoimunim bolestima jetre, bolestima vezivnoga tkiva, upalnim bolestima crijeva, ali i kod zdravih ispitanika (171). Kao što je navedeno u uvodnom poglavlju, uporaba antiglijadinski protutijela koja se koriste još od ranih osamdesetih godina prošloga stoljeća, prema novijim literaturnim podacima gotovo je potpuno napuštena i zamijenjena visoko prediktivnim testovima kao što su EMA, protutijela na DGP te protutijela na tTG. Antiglijadinska protutijela u posljednje vrijeme zauzimaju svoje mjesto u dijagnostici necelijakične preosjetljivosti (61).

Michaelsson i suradnici su na svom uzorku od 302 ispitanika sa psorijazom pronašli pozitivna AGA klase IgA kod 16 % ispitanika. Statistički značajna razlika između AGA klase IgG-a navedenim istraživanjem nije utvrđena.

Kasnije je ista skupina autora, 33 pozitivna ispitanika na AGA i 6 pacijenata negativnih na ista protutijela, stavila na bezglutensku prehranu tijekom tri mjeseca. Ispitanici koji su proveli bezglutensku prehranu, imali su značajno poboljšanje bolesti, zabilježeno smanjenjem PASI indeksa. Kod pacijenata koji su bili negativni na AGA nije došlo do poboljšanja (97). Slične su rezultate dobili Kolchak i suradnici koji su na uzorku od 97 ispitanika sa psorijazom našli pozitivna AGA kod 14 % ispitanika te kod 2 % ispitanika kontrolne skupine. Nakon provođenja bezglutenske prehrane poboljšanje psorijatičnih promjena bilo je prisutno u svih ispitanika, ali značajni pad PASI indeksa zabilježen je kod onih s većim titrom AGA (172).

Od specifičnijih testova za serološku dijagnostiku celijekije, u našem istraživanju smo koristili protutijela na tTG i protutijela na DGP.

U ispitivanoj skupini zabilježene su značajno više serumske koncentracije IgG protutijela na tkivnu transglutaminazu, dok razlike u IgA protutijelima nije bilo. Rezultate slične ovima objavili su Nagui i suradnici, koji su u svojem istraživanju utvrdili povišenu

## 6. RASPRAVA

serumsku koncentraciju AGA u ispitivanoj skupini bez statistički značajne razlike u pozitivitetu protutijela na tTG i protutijela na endomizij (94).

U ispitivanoj skupini su također zabilježene više serumske koncentracije i pozitivitet protutijela na deaminirani glijadinski peptid klase IgA. Protutijela na DGP su najnovija protutijela u serološkoj dijagnostici celijakije. Njihova uporaba omogućuje veću dijagnostičku preciznost u odnosu na AGA. Istraživanjima su pokazala manju osjetljivost od protutijela na endomiziji i tTG-u, dok im je specifičnost veća od protutijela na tTG-u. Istovremena uporaba protutijela na tTG-u i DGP-u predstavlja vrlo učinkovito dijagnostičko sredstvo za dijagnozu celijakije (173). Također je potrebno naglasiti da protutijela na DGP-u klase IgA nisu dostatna za dijagnozu celijakije (82). Međutim IgG DGP protutijela imaju visoku dijagnostičku preciznost usporedivu s IgA tTG (174). Prema nekim autorima, preporučava se uporaba IgG DGP protutijela umjesto IgA tTG kod bolesnika s nedostatkom IgA (175).

Osim pozitivne serologije, eventualna korelacija između pozitivnih protutijela na celijakiju i težine bolesti bila bi dodatan dokaz za vezu između protutijela na celijakiju i psorijaze. U ovom istraživanju nije zabilježena značajna razlika u odnosu na pozitivitet antiglijadinskih protutijela klase IgA i IgG s obzirom na trajanje bolesti, PASI indeks serumsku koncentraciju vitamina D, CRP i sedimentaciju eritrocita.

Studija Akbulut i suradnika također je pronašla veći pozitivitet AGA u odnosu na kontrolnu skupinu, bez korelacije s PASI zbrojem i trajanjem bolesti (90).

Lindquist i suradnici su u svom istraživanju, koje je uključivalo ispitanike s PsA i PV, pronašli povišenu prevalenciju IgA AGA protutijela u odnosu na kontrolnu skupinu. Ispitanici sa povišenim IgA AGA protutijelima imali su više vrijednosti upalnih biljega, kao i duže trajanje jutarnje zakočenosti zglobova (176).

Uzevši u obzir rezultate našega istraživanja, gdje smo našli značajnu korelaciju između oboljelih od psorijaze i povišene koncentracije IgA i IgG AGA te povišene koncentracije IgA DGP protutijela, bez statistički značajne korelacije sa protutijelima na tTG klase IgA i IgG, skloni smo pretpostaviti, da bi psorijatične promjene kod djela ispitanika mogle biti kožna manifestacija necelijakične preosjetljivosti, prema teoriji koju smo opisali u uvodnom poglavlju. S druge strane pozitivna protutijela na DGP te pozitivna protutijela na tTG kod pojedinih slučajeva, mogla bi biti znak potencijalnoga ili asimptomatskoga oblika celijakije koju je potrebno potvrditi ili isključiti dodatnim dijagnostičkim metodama. Na temelju dosadašnjih istraživanja kao i naših rezultata, mišljenja smo da bi kod pacijenata s pozitivnom serologijom na celijakiju, bilo preporučljivo provesti tromjesečnu prehranu bez glutena.



## 6. RASPRAVA

### 6. 5. Psorijaza, psorijatični artritis i mineralna gustoća kostiju

Nakon što je utvrđena niska srednja koncentracija D vitamina u psorijatičara, koja prema definiciji navedenoj u uvodnom poglavlju pripada razini nedostatka, istražena je eventualna povezanost tako niske razine vitamina D i BMD, biljega upale i koštanoga metabolizma.

Kao što je navedeno u uvodnom poglavlju, prema određenim autorima pomišlja se na osteoporozu kao mogući komorbiditet vezan za psorijazu sukladno konceptu shvaćanja psorijaze kao sustavne upalne bolesti. Obje bolesti dijele zajedničke upalne citokine kao što su TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  i IL-6 (177).

U uzorku od 60 ispitanika sa psorijazom, kako je navedeno ranije, PsA je zabilježen kod 28 % ispitanika. Jedan od sekundarnih ciljeva istraživanja bio je ispitati postoji li razlika u BMD-u kod bolesnika sa i bez PsA, koji se prema nekim autorima također smatra dodatnim čimbenikom rizika za osteoporozu kod psorijatičara (123). PsA pripada heterogenoj grupi upalnih artritisa koji su obilježeni kroničnom upalom, intrarartikularnim koštanim erozijama, kao i smanjenjem koštane mase uslijed narušene koštane homeostaze (178). Periartikularne koštane erozije su osnovno obilježje reumatoidnog artritisa, ali se mogu pronaći i u ostalim spondiloartropatijama (179). Oblikovanje koštanih erozija ovisi o povećanoj aktivnosti osteoklasta i staničnoj mogućnosti resorpcije koštanoga matriksa (178). Osteoklastogeneza i aktivnost osteoklasta pojačava se uz prisutnost proupalnih citokina kao što su IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , kemokina kao što su CCL2, CCL3, CCL4 i apoptotičkih medijatora FasL (*Fas ligand*). Istraživanjima je dokazano da i mali porast sustavne upale dovodi do destrukcije kosti, fraktura i invaliditeta vezanoga za artritise (179).

Prema dosadašnjim istraživanjima, rizik za osteoporozu je manji kod oboljelih od PsA u usporedbi s reumatoidnim artritismom. U psorijatičnom artritisu aktivacija osteoblasta i osteoklasta je podjednaka što dovodi do koštane razgradnje, ali i oblikovanja nove kosti (180). U reumatoidnom artritisu dominira aktivnost osteoklasta pa je zato prisutan generalizirani gubitak koštane mase (181). Prema preglednim člancima, kod oboljelih od PsA, kao čimbenici rizika za razvoj osteoporoze navode se: dob, ženski spol, postmenopauzalni status, prisutnost koštanih erozija, trajanja bolesti kao i kumulativna doza kortikosteroida (182).

Prema T vrijednostima mjerenih lumbalno osteoporozu je u ovom uzorku imalo 10,0 % ispitanika, dok je na femoralnoj lokalizaciji osteoporoza zabilježena kod 1,7 % ispitanika.

## 6. RASPRAVA

Ovi su rezultati usporedivi s rezultatima Grazio i suradnika, koji su osteoporozu zabilježili u lumbalnom dijelu kod 7,2 % ispitanika, dok je u femoralnom dijelu zabilježena kod 2,9 % ispitanika oboljelih od PsA (183).

U ovom je istraživanju utvrđena statistički značajna razlika između pacijenta s artritismom i psorijazom u mineralnoj gustoći kostiju i T vrijednosti, Z vrijednosti na lumbalnom mjestu denzitometrije, pri čemu oboljeli od psorijatičnoga artritisa imaju nižu mineralnu gustoću kostiju.

Rezultati ovoga istraživanja razlikuju se od istraživanja Kincse i sur. koji su zabilježili nižu BMD kod psorijatičara, bez artritisa u obje regije (130). U navedenom istraživanju kao i u našem, nije pronađena korelacija između niskih vrijednosti vitamina D i BMD, dok je kao i kod nas zabilježena negativna korelacija između koncentracije vitamina D i BMI.

Millard i suradnici su u svom istraživanju pak zaključili, da psorijaza ne predstavlja rizični čimbenik za osteoporozu, osim kod bolesnika koji imaju i pridruženi PsA (184).

Rezultati o nižoj BMD u lumbalnom dijelu mogu se objasniti istraživanjem Kocijan i suradnika. Naime oni su istraživali mikrostrukturne koštane promjene te određivali volumetrijski BMD kod pacijenata sa psorijazom i psorijatičnim artritismom.

Zabilježili su smanjenu trabekularnu gustoću kostiju i smanjen trabekularni broj kod pacijenata sa PsA, bez promjena u kortikalnoj BMD (185). Činjenica da je trabekularna kost najvećim dijelom zastupljena u kralješnici, kortikalna kost je zastupljenija u dugim kostima, može potvrditi rezultate njihovoga i ovoga istraživanja.

Niža mineralna gustoća kostiju kod oboljelih od psorijatičnoga artritisa može se objasniti i duljim trajanjem bolesti kod oboljelih od psorijatičnoga artritisa.

U ovom istraživanju je zabilježena statistički značajna negativna korelaciju vitamina D i PTH kao biljega koštanoga metabolizma. Takva korelacija je uočena i u ranijim istraživanjima (185, 186). Sekundarni hiperparatireoidizam je poznati mehanizam putem kojega nedostatak vitamina D utječe na gubitak koštane mase. Povišena serumska razina PTH dovodi do aktivacije koštane pregradnje pri čemu dolazi do gubitka primarno kortikalne, ali i trabekularne kosti. U istraživanjima je uočeno da povišene razine PTH mogu utjecati na mineralnu gustoću kostiju (188).

Vezano za povezanost osteoporoze i psorijaze sa spolom, u literaturi postoje različiti podaci. Solak i suradnici zabilježili su nižu BMD kod žena oboljelih od psorijaze, u odnosu na kontrolnu skupinu (124). Kao i u našem istraživanju, nije bilo statistički značajne razlike između PASI indeksa i BMD.

## 6. RASPRAVA

S druge strane, populacijska studija Dreier i suradnika, dokazala je nižu BMD kod osoba muškoga spola. Svoje rezultate objašnjavaju činjenicom, da je osteoporoza kod žena većinom uvjetovana manjkom estogena, dok kod muškaraca ona može biti odraz sustavne upalne bolesti kao što je u ovom slučaju psorijaza (125).

Eventualni negativni utjecaj lijekova, posebice kortikosteroida na mineralnu gustoću kostiju u našem istraživanju se može isključiti, obzirom na to da nitko od ispitanika nije uzimao takvu terapiju.

Prema određenim podacima BMD nije značajan klinički problem za oboljele od PsA u eri bioloških lijekova (189). Inhibitori TNF- $\alpha$  koji se koriste i u liječenju psorijaze i PsA, prema određenim istraživanjima povezuju se s većom mineralnom gustoćom lumbalno i femoralno kod oboljelih od reumatoidnog artritisa (190).

Uzevši u obzir postotak ispitanika s osteoporozom u našem istraživanju i ako usporedimo s istraživanjem Cvijetić i suradnika o prevalenciji osteoporoze kod zdravih pojedinaca u dobi 20 – 79 godina gdje je osteoporoza prisutna kod 6 % žena i 4 % muškaraca, skloni smo pretpostaviti da prema našim rezultatima osteoporoza nije učestalija kod pacijenata oboljelih od psorijaze i psorijatičnoga artritisa u odnosu na opću populaciju (117).

### 6. 6. Osvrt na opće karakteristike i životne navike ispitanika

U istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u distribuciji prema spolu između skupina. Medijan dobi ispitanika je 49 godina (interkvartilnog raspona od 39 do 58 godina) što je usporedivo sa prosječnom dobi ispitanika u sličnim istraživanjima (53, 182, 190). Pojavnost psorijatičnoga artritisa kao najčešćega komorbiditeta vezanoga za psorijazu u našem ispitivanju, zabilježena je kod 28 % ispitanika što odgovara dosadašnjim epidemiološkim podacima, prema kojima se PsA pojavljuje kod 10 – 30 % oboljelih od psorijaze (19).

Medijan vrijednosti težine bolesti, procijenjena PASI indeksom, bila 8,7 (interkvartilni raspon 3 - 19,3), dok je medijan vrijednosti kvalitete života izražena DLQI upitnikom iznosio 6 (interkvartilni raspon 1-12,8) uz očekivanu pozitivnu korelaciju ovih vrijednosti. Navedena vrijednost PASI indeksa odgovara blažem obliku psorijaze, što se može objasniti velikim brojem ispitanika koji su koristili sustavnu (25 %) ili biološku terapiju (25 %).

Prema ovom istraživanju muškarci imaju značajno češće teži oblik psorijaze u odnosu na žene. U velikoj studiji proizašloj iz nacionalnog registra oboljelih od psorijaze u Švedskoj

## 6. RASPRAVA

koja je obuhvatila 5438 bolesnika također su zabilježene statistički značajne više vrijednosti PASI indeksa kod muškaraca (192).

Prema dobivenim rezultatima istraživanja vrijednosti indeksa tjelesna mase ispitivane populacije odgovaraju prekomjernoj tjelesnoj težini. Zabilježena je statistički značajna razlika u indeksu tjelesne mase između ispitivane i kontrolne skupine ( $P=0,01$ ).

Povezanost psorijaze i pušenja dokumentirana je brojnim istraživanjima (191, 192). Prema meta-analizi Armstronga i suradnika, pušenje se smatra neovisnim čimbenikom za razvoj psorijaze. Dokazano je kako oboljeli od psorijaze češće puše u odnosu na opću populaciju (195). Suprotno navedenim činjenicama u ovom istraživanju nije zabilježena statistički značajna razlika u pušenju između ispitivane i kontrolne skupine. Ono što je nedostajalo u ovom istraživanju je podatak o bivšim pušačima što bi možda utjecalo na rezultate.

Prema navici konzumiranja alkohola, nije zabilježena statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne skupine. Prema istraživanju Kirbya i suradnika, značajna manjina oboljelih od psorijaze konzumira prekomjerne količine alkohola, dok je u istraživanju Wu i suradnika prekomjerna konzumacija alkohola predstavlja čimbenik rizika za pojavnost psorijatičnoga artritisa (194, 195). Naši se rezultati mogu objasniti već ranije predstavljenom činjenicom kako je prekomjerna konzumacija alkohola bila jedan od isključnih kriterija istraživanja, te se potvrdna konzumacija odnosila na umjerenu konzumaciju alkohola do maksimalno 3-4 alkoholna pića tjedno.

Jedan je od zaštitnih čimbenika za psorijazu tjelesna aktivnost. Frenkel i suradnici iznijeli su teoriju kako intenzivna tjelesna aktivnost može smanjiti rizik pojave i nastanka psorijaze (198). Prema istraživanju Leino i suradnika, 23,7 % oboljelih od psorijaze smanjuju svoju tjelesnu aktivnost, dok je 30,2 % oboljelih u potpunosti prekida. Kao razlog navodi se nelagoda uslijed kožnih promjena (199).

Rezultati našega istraživanja proizašli iz anketnoga upitnika vezanoga za tjelesnu aktivnost, posve su suprotni. U ispitivanoj je skupini bavljenje tjelesnom aktivnošću potvrdilo 46,7 % ispitanika oboljelih od psorijaze, dok se u kontrolnoj 23,1 % ispitanika bavilo tjelesnom aktivnošću. Ovakve je rezultate teško objasniti, obzirom da se u ispitivanoj skupini u isto vrijeme bilježi veća učestalost prekomjerne tjelesne težine.

## 7. ZAKLJUČAK

### 7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenoga istraživanja, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Medijan vrijednosti serumske koncentracije vitamina D u ispitivanoj populaciji iznosi 19,6 ng/mL (interkvartilnog raspona 11,3-23,7 ng/mL), što odgovara razini deficijencije, pri čemu je serumska koncentracija vitamina D manja od 20 ng/mL zabilježena u 56 (50 %) svih ispitanika. Postoji značajna razlika u serumskoj koncentraciji vitamina D između uzoraka uzetih u različitim godišnjim dobima. Serumska koncentracija vitamina D kod bolesnika s vulgarnom psorijazom ne razlikuje se od serumske koncentracije vitamina D zdravih ispitanika.
2. Serumska koncentracija vitamina D i težina bolesti procijenjena PASI indeksom nisu u značajnoj korelaciji. Trajanje bolesti i koncentracija vitamina D nisu u korelaciji. Postoji pozitivna korelacija između fizičke aktivnosti i serumske koncentracije vitamina D.
3. Postoji negativna korelacija između stupnja pretilosti procijenjenoga indeksom tjelesne mase i serumske koncentracije vitamina D. Oboljeli od psorijaze imaju veći indeks tjelesne mase u odnosu na zdrave ispitanike.
4. Muškarci imaju značajno češće teži oblik bolesti u odnosu na žene. Težina bolesti nije u značajnoj korelaciji s upalnim biljezima (SE i CRP).
5. Oboljeli od psorijaze imaju veću serumsku koncentraciju AGA klase IgG i IgA u odnosu na zdrave ispitanike. Kod oboljelih od psorijaze postoji veća serumska koncentracija DGP antitijela klase IgA u odnosu na zdrave ispitanike. Kod ispitanika s pozitivnim navedenim protutijelima, ne postoji korelacija s težinom bolesti izraženom PASI indeksom. Bolesnici oboljeli od psorijaze imaju veću serumsku koncentraciju protutijela klase IgG na tTG u usporedbi sa zdravim ispitanicima.
6. Nije utvrđena korelacija između serumske koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kostiju.

## 7. ZAKLJUČAK

7. Ispitanici s PsA i psorijazom imaju manju mineralnu gustoću kostiju mjerenu u lumbalnom segmentu od ispitanika s psorijazom.

8. Osteoporoza postoji kod 10 % psorijatičara u lumbalnom segmentu, kod 1,7 % psorijatičara u femoralnom segmentu te osteoporoza čini se ne predstavlja značajan komorbiditet oboljelih od psorijaze i PsA.

## 8. SAŽETAK

### 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovoga istraživanja utvrđivanje povezanosti serumske koncentracije protutijela na celijakiju, serumske koncentracije vitamina D i psorijaze. Dodatni je cilj utvrđivanje povezanosti serumske koncentracije vitamina D i mineralne gustoće kostiju kod oboljelih od psorijaze i psorijatičnoga artritisa.

**Nacrt istraživanja:** Istraživanje parova.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 112 ispitanika, 60 oboljelih od psorijaze u ispitivanoj skupini i 52 zdrava ispitanika u kontrolnoj skupini. Ispitivana je skupina dodatno podijeljena na podskupinu sa psorijazom i psorijatičnim artritisom (N=17) i podskupinu sa psorijazom (N=43). Nakon informiranoga pristanka, uslijedilo je ispunjavanje DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*) upitnika, upitnika o statusu vitamina D i određivanje PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index* – PASI) zbroja u ispitivanoj skupini. Laboratorijske su analize uključivale određivanje serumske koncentracije vitamina D, protutijela na deaminirani glijadinski peptid, antiglijadinskih protutijela, protutijela na tkivnu transglutaminazu, SE (sedimentacija eritrocita), CRP (C-reaktivni protein), ALP (alkalna fosfataza), kalcij, PTH (paratireoidni hormon) i fosfor. Mineralna koštana gustoća određena je denzitometrijom u dvije interesne regije: slabinskoj kralješnici i proksimalnom dijelu lijeve bedrene kosti.

**Rezultati:** Oboljeli od psorijaze pokazali su značajno češći pozitivitet i više serumske koncentracije antiglijadinskih protutijela klase IgG (Imunoglobulin G) i IgA (Imunoglobulin A) u odnosu na zdrave ispitanike. Isto je utvrđeno i za protutijela na tkivnu transglutaminazu klase IgG kao i za protutijela na deaminirani glijadinski peptid klase IgA. Medijan koncentracije vitamina D u istraživanju iznosio je 19,6 ng/mL, navedeni rezultat odgovara razini deficijencije. Nije zabilježena razlika u serumskoj koncentraciji vitamina D između oboljelih od psorijaze i zdravih ispitanika. Mineralna koštana gustoća odgovara osteoporozi kod 10 % psorijatičara u lumbalnom segmentu i kod 1,7 % psorijatičara u femoralnom segmentu. Ispitanici s psorijatičnim artritisom i psorijazom imaju manju mineralnu gustoću u lumbalnom segmentu od ispitanika sa psorijazom, što se može povezati s duljim trajanjem bolesti kod oboljelih od psorijatičnoga artritisa.

## 8. SAŽETAK

**Zaključak:** Nije pronađena povezanost između koncentracije vitamina D i psorijaze. Postoji poveznost između pozitiviteta protutijela na celijakiju, posebice antiglijadinskih i psorijaze. Osteoporoza čini se ne predstavlja značajni komorbiditet za oboljele od psorijaze i psorijatičnoga artritisa.

**Ključne riječi:** psorijaza; psorijatični artritis; celijakija; mineralna koštana gustoća; vitamin D



## 9. SUMMARY

### 9. SUMMARY

#### SERUM CONCENTRATION OF ANTI-GLIADIN, ANTI-TISSUE TRANSGLUTAMINASE, ANTI-DEAMINATED GLIADIN PEPTIDE ANTIBODIES AND VITAMIN D3 IN PATIENTS WITH VULGAR PSORIASIS

**Objectives:** The objective of this study is to assess the relationship between coeliac disease antibodies, vitamin D serum concentration and psoriasis. The additional objective is to test the relationship between vitamin D serum concentration and bone mineral density in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

**Study Design:** Case - control study.

**Participants and Methods:** The study included 112 participants, 60 with psoriasis in experimental group, and 52 healthy subjects in control group. The experimental group was subdivided in subgroup of patients with psoriasis and psoriatic arthritis (N=17), and subgroup of patients with psoriasis only (N=43). After informed consents were obtained, DLQI (*Dermatology Life Quality Indeks*) score, PASI (*Psoriasis Area and Severity Indeks*) score and vitamin D questionnaire were administered. Laboratory tests included assessment of vitamin D serum concentration, anti-deaminated gliadin peptide antibodies, anti-gliadin antibodies, anti-tissue transglutaminase antibodies, ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP (C-reactive protein), ALP (Alkaline Phosphatase level test), calcium, PTH (parathyroid hormone) and phosphate level. Bone mineral density was assessed by DXA (*Dual X-ray Absorptiometry*) scan in two regions of interest: lumbar spine and left femoral neck.

**Results:** In patients with psoriasis, positive anti-gliadin antibodies of IgG (Immunoglobulin G) and IgA (Immunoglobulin A) class were found more frequently and in higher serum concentrations than in healthy controls. The same was established for anti-tissue transglutaminase antibodies of IgG class as well as anti-deaminated gliadin peptide antibodies of IgA class. Median level of vitamin D serum concentrations in all subjects was 19,6 ng/mL (interquartile range 11,3 - 23,7 ng/mL), that represents vitamin D deficiency. No difference in vitamin D serum concentration was observed between patients with psoriasis and healthy subjects. Bone mineral density is at osteoporosis level in 10 % of patients with psoriasis when

## 9. SUMMARY

measured in lumbar spine, and in 1,7 % of the patients when measured at femoral neck. Patients with psoriatic arthritis and psoriasis have lower mineral bone density measured at lumbar spine when compared to patients with psoriasis only. Patients with psoriatic arthritis showed a statistically longer average duration of psoriatic disease.

**Conclusion:** No relationship exists between vitamin D serum concentration and psoriasis. There is relationship between positivity to coeliac disease antibodies and psoriasis, anti-gliadin antibodies in particular. Osteoporosis does not represent a significant comorbidity for patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

**Key words:** psoriasis; psoriatic arthritis; coeliac disease; bone mineral density; vitamin D

## 10. LITERATURA

### 10. LITERATURA

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377–85.
2. Barišić-Drusko V, Paljan D, Kansky A, Vujasinović S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1989;146:178–9.
3. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):263–71.
4. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 23;20(6).
5. Kaštelan M. Psorijaza. *Reumatizam.* 2017;64(Suppl 1):31–6.
6. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, i sur. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Auckl.* 2016;6:93–104.
7. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs.* 2016 Apr;76(6):675–705.
8. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238–44.
9. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):210–6.
10. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, i sur. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan;303(1):1–10.
11. Kastelan M, Puizina-Ivić N, Ceović R, Jukić Z, Bulat V, Simonić E, i sur. [Guidelines for the diagnosis and treatment of psoriasis]. *Lijec Vjesn.* 2013 Aug;135(7–8):195–200.
12. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines. *Am J Clin Dermatol.* 2016 Apr;17(2):125–33.

## 10. LITERATURA

13. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and Management of Cutaneous Psoriasis: A Review. *Adv Skin Wound Care*. 2019 Feb;32(2):58–69.
14. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jun;32(6):982–6.
15. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther*. 2010 Apr;23(2):114–8.
16. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2016 Feb;91(1):8–14.
17. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Feb;90(1):9–20.
18. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020 Apr;182(4):840–8.
19. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-17.
20. Sakkas LI, Mavropoulos A, Bogdanos DP. Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Immune-mediated Diseases: Mode of Action, Clinical Applications, Current and Future Perspectives. *Curr Med Chem*. 2017;24(28):3054–67.
21. Novak S, Zekić T. Patogeneza psorijatičnog artritisa. *Reumatizam*. 2017;64(Suppl 1):17–21.
22. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55–78.
23. Ruderman EM, Tambar S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. *Dermatol Clin*. 2004 Oct;22(4):477–86, x.
24. Ritchlin CT, Proulx S, Schwarz ES. Translational perspectives on psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:30–4.
25. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, i sur. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3150–5.

## 10. LITERATURA

26. Gossec L, Smolen JS. Treatment of psoriatic arthritis: management recommendations. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Oct;33(5 Suppl 93):S73-77.
27. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med Lond*. 2017 Feb;17(1):65–70.
28. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, i sur. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780–9.
29. Van den Bosch F, Deodhar A. Treatment of spondyloarthritis beyond TNF-alpha blockade. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Oct;28(5):819–27.
30. Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017 Feb;9(2):45–53.
31. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
32. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Apr;19(2):223–35.
33. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. 2011 Jan;31(1):48–54.
34. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc*. 2004 Jun;104(6):980–3.
35. Laktasić-Zerjavić N, Korsić M, Crncević-Orlić Z, Anić B. [Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future]. *Lijec Vjesn*. 2011 Jun;133(5–6):194–204.
36. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720–55.
37. Kraljević I, Kastelan D, Gorsić I, Solak M, Giljević Z, Kasović M, i sur. [Vitamin D deficiency in postmenopausal women receiving osteoporosis therapy]. *Lijec Vjesn*. 2007 Sep;129(8–9):304.
38. Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of

## 10. LITERATURA

vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2010 Aug;29(8):861–7.

39. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009 Feb;19(2):73–8.

40. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S.

41. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353–73.

42. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18–28.

43. Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(2):74–86.

44. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, i sur. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):195–205.

45. Richetta AG, Silvestri V, Giancristoforo S, Rizzolo P, D'Epiro S, Graziano V, i sur. A-1012G promoter polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with psoriasis risk and lower allele-specific expression. *DNA Cell Biol.* 2014 Feb;33(2):102–9.

46. Zhou X, Xu L, Li Y. The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. *J Dermatol Sci.* 2014 Jan;73(1):63–6.

47. Rucevic I, Stefanic M, Tokic S, Vuksic M, Glavas-Obrovac L, Barisic-Drusko V. Lack of association of vitamin D receptor gene 3'-haplotypes with psoriasis in Croatian patients. *J Dermatol.* 2012 Jan;39(1):58–62.

48. Zuel-Fakkar NM, Kamel MM, Asaad MK, Mahran MZ, Shehab AA. A study of ApaI and TaqI genotypes of the vitamin D receptor in Egyptian patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2011 Jun;36(4):355–9.

## 10. LITERATURA

49. Lee YH, Song GG. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2018 Jul;43(5):529–35.
50. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015 Apr;54(4):383–92.
51. Maleki M, Nahidi Y, Azizahari S, Meibodi NT, Hadianfar A. Serum 25-OH Vitamin D Level in Psoriatic Patients and Comparison With Control Subjects. *J Cutan Med Surg*. 2016 May;20(3):207–10.
52. Zuchi MF, Azevedo P de O, Tanaka AA, Schmitt JV, Martins LEAM. Serum levels of 25-hydroxy vitamin D in psoriatic patients. *An Bras Dermatol*. 2015 Jun;90(3):430–2.
53. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, i sur. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012 Mar;166(3):505–10.
54. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, Raya-Álvarez E, Naranjo R, Buendía-Eisman A, i sur. Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2014 Mar;94(2):142–5.
55. Devaraj S, Jialal G, Cook T, Siegel D, Jialal I. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2011 Jan;43(1):72–4.
56. van de Kerkhof PC. Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol*. 1995 May;132(5):675–82.
57. Perez A, Chen TC, Turner A, Holick MF. Pilot study of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) for treating psoriasis in children. *Arch Dermatol*. 1995 Aug;131(8):961–2.
58. Merola JF, Han J, Li T, Qureshi AA. No association between vitamin D intake and incident psoriasis among US women. *Arch Dermatol Res*. 2014 Apr;306(3):305–7.
59. Ford AR, Siegel M, Bagel J, Cordoro KM, Garg A, Gottlieb A, i sur. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2018 Aug 1;154(8):934–50.

## 10. LITERATURA

60. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2419–26.
61. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, i sur. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019 Jul 23;17(1):142.
62. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, i sur. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010 Dec;42(8):587–95.
63. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1538–44; quiz 1537, 1545.
64. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, i sur. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):823-836.e2.
65. Matek Z, Jungvirth-Hegedus M, Kolacek S. Epidemiology of coeliac disease in children in one Croatian county: the cumulative incidence over ten-year period and the way of clinical presentation (Part I). *Coll Antropol*. 1999 Dec;23(2):621–8.
66. Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, Holmes GKT, Kaukinen K. Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Mar;47(5):563–72.
67. van Belzen MJ, Mulder CJJ, Zhernakova A, Pearson PL, Houwen RHJ, Wijmenga C. CTLA4 +49 A/G and CT60 polymorphisms in Dutch coeliac disease patients. *Eur J Hum Genet*. 2004 Sep;12(9):782–5.
68. Čuković-Čavka S, Crnčević Urek M, Brinar M, Turk N. Celijakija u odrasloj dobi. *Medicus*. 2012;21(2):179–86.
69. Tjon JM-L, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*. 2010 Oct;62(10):641–51.
70. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, i sur. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2333–40.



## 10. LITERATURA

71. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, i sur. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut*. 1987 Aug;28(8):995–1001.
72. Chander AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-Talk Between Gluten, Intestinal Microbiota and Intestinal Mucosa in Celiac Disease: Recent Advances and Basis of Autoimmunity. *Front Microbiol*. 2018;9:2597.
73. Sellitto M, Bai G, Serena G, Fricke WF, Sturgeon C, Gajer P, i sur. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on coeliac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PloS One*. 2012;7(3):e33387.
74. Dunne MR, Byrne G, Chirido FG, Feighery C. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder. *Front Immunol*. 2020;11:1374.
75. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, i sur. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.
76. Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì M, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol*. 2007 Mar 9;7:8.
77. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, i sur. Presentation and long-term follow-up of refractory coeliac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):81–90.
78. Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United Eur Gastroenterol J*. 2015 Apr;3(2):160–5.
79. Infantino M, Manfredi M, Meacci F, Grossi V, Severino M, Benucci M, i sur. Diagnostic accuracy of anti-gliadin antibodies in Non Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) patients: A dual statistical approach. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 7;451(Pt B):135–41.
80. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010 Aug;123(8):691–3.
81. Caio G, Volta U. Coeliac disease: changing diagnostic criteria? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2012 Summer;5(3):119–22.

## 10. LITERATURA

82. Volta U, Fabbri A, Parisi C, Piscaglia M, Caio G, Tovoli F, i sur. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;4(1):31–5.
83. Villanacci V, Magazzù G, Pellegrino S, Gambarotti M, Sferlazzas C, Tuccari G, i sur. Comparison of the Marsh-Oberhuber classification with a new grading system in identifying patients with latent celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2010 Dec;56(4):371–5.
84. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar;43 Suppl 4:S385-395.
85. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011 Mar;20(1):27–31.
86. Anderson RP, Henry MJ, Taylor R, Duncan EL, Danoy P, Costa MJ, i sur. A novel serogenetic approach determines the community prevalence of celiac disease and informs improved diagnostic pathways. *BMC Med*. 2013 Aug 28;11:188.
87. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, i sur. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017 May 15;8(2):27–38.
88. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014 Nov 18;14:194.
89. Marks J, Shuster S. Intestinal malabsorption and the skin. *Gut*. 1971 Nov;12(11):938–47.
90. Akbulut S, Gür G, Topal F, Senel E, Topal FE, Alli N, i sur. Coeliac disease-associated antibodies in psoriasis. *Ann Dermatol*. 2013 Aug;25(3):298–303.
91. Khan JM, Rao SU, Rathore MU, Janjua W. Association between psoriasis and coeliac disease related antibodies. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014 Jun;26(2):203–6.
92. Sultan SJ, Ahmad QM, Sultan ST. Antigliadin antibodies in psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2010 Nov;51(4):238–42.

## 10. LITERATURA

93. Zamani F, Alizadeh S, Amiri A, Shakeri R, Robati M, Alimohamadi SM, i sur. Psoriasis and coeliac disease; is there any relationship? *Acta Derm Venereol.* 2010 May;90(3):295–6.
94. Nagui N, El Nabarawy E, Mahgoub D, Mashaly HM, Saad NE, El-Deeb DF. Estimation of (IgA) anti-gliadin, anti-endomysium and tissue transglutaminase in the serum of patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2011 Apr;36(3):302–4.
95. Lindqvist U, Kristjánsson G, Pihl-Lundin I, Hagforsen E, Michaëlsson G. Patients with psoriatic arthritis have an increased number of lymphocytes in the duodenal mucosa in comparison with patients with psoriasis vulgaris. *J Rheumatol.* 2006 May;33(5):924–7.
96. Michaëlsson G, Kraaz W, Gerdén B, Hagforsen E, Lundin IP, Löf L, i sur. Patients with psoriasis have elevated levels of serum eosinophil cationic protein and increased numbers of EG2 positive eosinophils in the duodenal stroma. *Br J Dermatol.* 1996 Sep;135(3):371–8.
97. Michaëlsson G, Gerdén B, Hagforsen E, Nilsson B, Pihl-Lundin I, Kraaz W, i sur. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol.* 2000 Jan;142(1):44–51.
98. Michaëlsson G, Ahs S, Hammarström I, Lundin IP, Hagforsen E. Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67+ cells in the dermis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(6):425–9.
99. Addolorato G, Parente A, de Lorenzi G, D'angelo Di Paola ME, Abenavoli L, Leggio L, i sur. Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature. *Digestion.* 2003;68(1):9–12.
100. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Aug;71(2):350–8.
101. Woo WK, McMillan SA, Watson RGP, McCluggage WG, Sloan JM, McMillan JC. Coeliac disease-associated antibodies correlate with psoriasis activity. *Br J Dermatol.* 2004 Oct;151(4):891–4.

## 10. LITERATURA

102. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and Risk of Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Dermatol*. 2017 Feb;62(1):41–6.
103. Humbert P, Bidet A, Treffel P, Drobacheff C, Agache P. Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci*. 1991 Jul;2(4):324–6.
104. Ojetti V, De Simone C, Aguilar Sanchez J, Capizzi R, Migneco A, Guerriero C, i sur. Malabsorption in psoriatic patients: cause or consequence? *Scand J Gastroenterol*. 2006 Nov;41(11):1267–71.
105. Montalto M, Cuoco L, Ricci R, Maggiano N, Vecchio FM, Gasbarrini G. Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease. *Digestion*. 2002;65(4):227–33.
106. Mailliard RB, Egawa S, Cai Q, Kalinska A, Bykovskaya SN, Lotze MT, i sur. Complementary dendritic cell-activating function of CD8+ and CD4+ T cells: helper role of CD8+ T cells in the development of T helper type 1 responses. *J Exp Med*. 2002 Feb 18;195(4):473–83.
107. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, i sur. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet*. 2000 Jul 15;356(9225):203–8.
108. Hein G, Abendroth K, Müller A, Wessel G. Studies on psoriatic osteopathy. *Clin Rheumatol*. 1991 Mar;10(1):13–7.
109. Holick MF, Chimeh FN, Ray S. Topical PTH (1-34) is a novel, safe and effective treatment for psoriasis: a randomized self-controlled trial and an open trial. *Br J Dermatol*. 2003 Aug;149(2):370–6.
110. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med*. 2011 Jun;269(6):582–90.
111. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991 Jan;90(1):107–10.
112. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Switzerland; 1994 p. 1–129.

## 10. LITERATURA

113. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.* 2001 Jun;94(6):569–73.
114. Chesnut CH 3rd. Osteoporosis, an underdiagnosed disease. *JAMA.* 2001 Dec 12;286(22):2865–6.
115. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J.* 2006 Dec;17(12):1726–33.
116. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, i sur. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1–2):136.
117. Cvijetić S, Grazio S, Kastelan D, Korsić M. [Epidemiology of osteoporosis]. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2007 Mar;58(1):13–8.
118. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006 Aug;12(4):436–45.
119. Riggs BL, Tsai KS, Mann KG. Effect of acute increases in bone matrix degradation on circulating levels of bone-Gla protein. *J Bone Miner Res.* 1986 Dec;1(6):539–42.
120. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2029–49.
121. Milas-Ahić J, Prus V, Kardum Z, Kovačević I. [Pathophysiology of osteoporosis]. *Reumatizam.* 2014;61(2):65–9.
122. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011 Apr 9;377(9773):1276–87.
123. Ramot Y. Psoriasis and osteoporosis: the debate continues. *Br J Dermatol.* 2017 May;176(5):1117–8.
124. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016 May;32(3):153–60.

## 10. LITERATURA

125. Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Psoriasis and osteoporosis: a sex-specific association? *J Invest Dermatol*. 2009 Jul;129(7):1643–9.
126. Lajevardi V, Abedini R, Moghaddasi M, Nassiri SF, Goodarzi A. Bone mineral density is lower in male than female patients with plaque-type psoriasis in Iran. *Int J Womens Dermatol*. 2017 Dec;3(4):201–5.
127. Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006 Oct;45(10):1218–22.
128. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011 Feb 7;13(1):R16.
129. D'Epiro S, Marocco C, Salvi M, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L, i sur. Psoriasis and bone mineral density: implications for long-term patients. *J Dermatol*. 2014 Sep;41(9):783–7.
130. Kincse G, Bhattoa PH, Herédi E, Varga J, Szegedi A, Kéri J, i sur. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J Dermatol*. 2015 Jul;42(7):679–84.
131. Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, Bull BS. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med*. 1993 Jul;117(7):719–23.
132. Schumann G, Klauke R, Canalias F, Bossert-Reuther S, Franck PFH, Gella F-J, i sur. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 °C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE) (1)). *Clin Chem Lab Med*. 2011 Sep;49(9):1439–46.
133. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii24-25.
134. Boehncke W-H, Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13968.

## 10. LITERATURA

135. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005 Oct 24;2005(5):273–9.
136. Kalakan G. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2017;51:71–7.
137. Gokalp H. Effect of psoriasis severity on inflammation parameters: Controlled study. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2018;52:91–4.
138. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, Yandi YE, Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2003 Feb;328(1–2):71–82.
139. Vadakayil AR, Dandekeri S, Kambil SM, Ali NM. Role of C-reactive protein as a marker of disease severity and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2015 Oct;6(5):322–5.
140. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, i sur. Psoriasis therapy and cardiovascular risk factors: a 12-week follow-up study. *Am J Clin Dermatol.* 2010 Dec 1;11(6):423–32.
141. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J.* 2015 Jun;67(2):89–97.
142. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, i sur. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):393–403.
143. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, i sur. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Feb;105(1):31–44.
144. Orloff J, Kaminetsky J, Aziz M. Psoriasis and Obesity: A Review of the Current Literature. *SKIN J Cutan Med.* 2018 Nov 9;2.
145. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2015 Oct;19(5):450–6.

## 10. LITERATURA

146. Wilson PB. Are patients with mild to moderate psoriasis more physically active than healthy controls? Comments on the study by Demirel *i sur.* *Int J Dermatol.* 2014 Dec;53(12):e592.
147. Do YK, Lakhani N, Malhotra R, Halstater B, Theng C, Østbye T. Association between psoriasis and leisure-time physical activity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Dermatol.* 2015 Feb;42(2):148–53.
148. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2005. 2015 Aug;39(8):1197–202.
149. Romero-Talamás H, Aminian A, Corcelles R, Fernandez AP, Schauer PR, Brethauer S. Psoriasis improvement after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Dec;10(6):1155–9.
150. Sudarević B. Povezanost erektilne disfunkcije i serumske vrijednosti vitamina D. Doktorska disertacija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2016.
151. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, *i sur.* Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. *J Invest Dermatol.* 2015 Feb;135(2):378–88.
152. Bruyere O, Decock C, Delhez M, Collette J, Reginster J-Y. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. *Womens Health Lond Engl.* 2009 Jan;5(1):49–54.
153. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *i sur.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30.
154. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Dec;24(6):389–94.
155. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690–3.



## 10. LITERATURA

156. Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, Center JR. Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index. *Am J Med.* 2009 Nov;122(11):1056–60.
157. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(5):297–310.
158. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 28;55(9).
159. Prussick R, Prussick L, Nussbaum D. Nonalcoholic Fatty liver disease and psoriasis: what a dermatologist needs to know. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2015 Mar;8(3):43–5.
160. Wilson PB. Serum 25-hydroxyvitamin D status in individuals with psoriasis in the general population. *Endocrine.* 2013 Oct;44(2):537–9.
161. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jun;62(6):929.e1-9.
162. Deschasaux M, Souberbielle J-C, Partula V, Lécuyer L, Gonzalez R, Srour B, i sur. What Do People Know and Believe about Vitamin D? *Nutrients.* 2016 Nov 11;8(11).
163. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019;122:67–90.
164. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M, Jakobsen J, Schwarz P, Toft U, i sur. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone.* 2012 Mar;50(3):605–10.
165. Shirazi L, Almquist M, Malm J, Wirfält E, Manjer J. Determinants of serum levels of vitamin D: a study of life-style, menopausal status, dietary intake, serum calcium, and PTH. *BMC Womens Health.* 2013 Aug 15;13:33.
166. Caproni M, Bonciolini V, D’Errico A, Antiga E, Fabbri P. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:952753.

## 10. LITERATURA

167. Hernandez L, Green PH. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006 Oct;8(5):383–9.
168. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur J Dermatol EJD*. 2006 Feb;16(1):4–11.
169. Wu JJ, Nguyen TU, Poon K-YT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Nov;67(5):924–30.
170. Schyum AC, Rumessen JJ. Serological testing for celiac disease in adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2013 Oct;1(5):319–25.
171. Infantino M, Meacci F, Grossi V, Macchia D, Manfredi M. Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Mar;63(1):1–4.
172. Kolchak NA, Tetarnikova MK, Theodoropoulou MS, Michalopoulou AP, Theodoropoulos DS. Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:13–9.
173. Volta U, Granito A, Fiorini E, Parisi C, Piscaglia M, Pappas G, et al. Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci*. 2008 Jun;53(6):1582–8.
174. Vermeersch P, Geboes K, Mariën G, Hoffman I, Hiele M, Bossuyt X. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Clin Chim Acta*. 2010 Jul 4;411(13–14):931–5.
175. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Dec;105(12):2520–4.
176. Lindqvist U, Rudsander A, Boström A, Nilsson B, Michaëlsson G. IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2002 Jan;41(1):31–7.
177. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses*. 2006;67(6):1403–5.
178. Lari R, Kitchener PD, Hamilton JA. The proliferative human monocyte subpopulation contains osteoclast precursors. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R23.

## 10. LITERATURA

179. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):421–33.
180. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, Mielants H, Van den Bosch F, De Keyser F, i sur. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec;52(12):3898–909.
181. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994 Jul 2;344(8914):23–7.
182. Chandran S, Aldei A, Johnson SR, Cheung AM, Salonen D, Gladman DD. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):174–82.
183. Grazio S, Cvijetić S, Vlak T, Grubišić F, Matijević V, Nemčić T, i sur. Osteoporosis in psoriatic arthritis: is there any? *Wien Klin Wochenschr.* 2011 Dec;123(23–24):743–50.
184. Millard TP, Antoniades L, Evans AV, Smith HR, Spector TD, Barker JN. Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001 Jul;26(5):446–8.
185. Kocijan R, Englbrecht R, Haschka J, Simon D, Kleyer A, Finzel S, i sur. Quantitative and Qualitative Changes of Bone in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients [Internet]. Vol. 30, *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res*; 2015 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25827104/>
186. Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh W, Popp-Snijders C, Bezemer PD, i sur. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women [Internet]. Vol. 10, *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res*; 1995 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8585420/>
187. Rahman SA, Chee WSS, Yassin Z, Chan SP. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women [Internet]. Vol. 13, *Asia Pacific journal of clinical nutrition. Asia Pac J Clin Nutr*; 2004 [cited 2020 Sep 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331337/>

## 10. LITERATURA

188. Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density. *Indian J Orthop.* 2013 Jul;47(4):402–7.
189. Gulati AM, Michelsen B, Diamantopoulos A, Grandaunet B, Salvesen Ø, Kavanaugh A, i sur. Osteoporosis in psoriatic arthritis: a cross-sectional study of an outpatient clinic population. *RMD Open.* 2018;4(1):e000631.
190. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, Garen T, Sommerseth H, Prøven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Sep 2;15:289.
191. Birkenfeld S, Dreiherr J, Weitzman D, Cohen AD. Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 Dec;161(6):1331–4.
192. Hagg D, Sundstrom A, Eriksson M, Schmitt-Egenolf M. Severity of Psoriasis Differs Between Men and Women: A Study of the Clinical Outcome Measure Psoriasis Area and Severity Index (PASI) in 5438 Swedish Register Patients. *Am J Clin Dermatol [Internet].* 2017 Aug [cited 2021 May 26];18(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28342016/>
193. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, i sur. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005 Jul;125(1):61–7.
194. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, Swift GL, Newcombe RG, Holt PJ, i sur. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Br J Dermatol.* 1992 Jul;127(1):18–21.
195. 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.
196. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CEM. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Jan;158(1):138–40.
197. Wu S, Cho E, Li W-Q, Han J, Qureshi AA. Alcohol intake and risk of incident psoriatic arthritis in women. *J Rheumatol.* 2015 May;42(5):835–40.
198. Frankel HC, Han J, Li T, Qureshi AA. The association between physical activity and the risk of incident psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012 Aug;148(8):918–24.

## 10. LITERATURA

199. Leino M, Mustonen A, Mattila K, Koulu L, Tuominen R. Perceived impact of psoriasis on leisure-time activities. *Eur J Dermatol.* 2014 Apr;24(2):224–8.

## 11. ŽIVOTOPIS

### 11. ŽIVOTOPIS

#### Osobni podaci

|                |  |
|----------------|--|
| Datum rođenja  | 14. srpnja 1983.   |
| Mjesto rođenja | Osijek, Republika Hrvatska   |
| Državljanstvo  | Hrvatsko   |
| Adresa         | Klinički bolnički centar Osijek<br>Josipa Huttlera 4<br>31 000 Osijek<br>E-mail: marina.vekic.muzevic@me.com |

#### Naobrazba

|         |   |                                |
|---------|---|--------------------------------|
| Akadska | Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera<br>u Osijeku<br>Medicinski fakultet<br>Doktor medicine  | 2002. - 2008.<br><br><br>2008. |
|         | Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera<br>u Osijeku<br>Medicinski fakultet<br>Poslijediplomski doktorski studij<br>“Biomedicina i zdravstvo” | 2010. – 2018.                  |

## 11. ŽIVOTOPIS

|                       |   |               |
|-----------------------|---|---------------|
|                       | Sveučilište u Zagrebu   | 2012. – 2013. |
|                       | Medicinski fakultet   |               |
|                       | Stručni poslijediplomski studij   |               |
|                       | „Dermatologija i venerologija“  |               |
| Pripravnički staž     | Zavod za javno zdravstvo<br>Osječko-baranjske županije  | 2008. - 2009. |
| Specijalizacija       | Klinika za dermatovenerologiju<br>Klinički bolnički centar Osijek                                 | 2010. - 2014. |
|                       | Klinika za dermatologiju i<br>venerologiju<br>Klinički bolnički centar Zagreb                     | 2014. - 2015. |
| Specijalistički ispit | Dermatologija i venerologija  | 2015.         |
| Tečajevi              | Open Medical Institute<br>Dermatology Medical Seminar<br>Slazburg, Austrija                       | 2016.         |
| <b>Zaposlenja</b>     |   |               |
|                       | Liječnik specijalist<br>Zavod za dermatovenerologiju<br>Klinički bolnički centar Osijek<br>Osijek | 2015.         |

## 11. ŽIVOTOPIS

Asistent 2020.  
Katedra za infektologiju i dermatovenerologiju  
Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja  
Strossmayera u Osijeku  
Osijek

### Članstva

|   |       |
|---|-------|
| Hrvatska liječnička komora                      | 2009. |
| Hrvatski liječnički zbor                        | 2012. |
| Hrvatsko dermatovenerološko društvo             | 2012. |
| European Academy of Dermatology and Venereology | 2018. |

### Znanstveni i stručni radovi :

1. Vekić Mužević M, Bukvić Mokos Z, Lakoš Jukić Z, Radoš J. Eruptive syringoma in elderly. A case report. *Acta Dermatovenerol Croat* 2015;23(4):289-92.
2. Sola M, Pluzaric V, Muzevic MV. Use of bezathine benzylpenicilin in treatment of deleyed brest cellulitis after brest – conservation cancer therapy. *Int Womens Dermatol.* 2018 Dec 1 ; 4(4) :240-1.
3. Jukić, Z, Biljan D, Šustić N, Vekić M, Šola M, Kramarić S. Circumscribed scleroderma (morphea) due to cytostatic drug Bleomycin. 7th EADV Spring Symposium. May 2010 ; Cavtat, Croatia
4. Muršić I, Biljan D, Jukić Z, Šola M, Šustić N, Vekić M. Medical plants in dermatologic therapy. 4<sup>th</sup> Congress of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; May 5 – 8 2011; Osijek, Croatia.



## 11. ŽIVOTOPIS

5. Biljan D, Vekić M, Šustić N, Šola M. Napkin psoriasis. 4<sup>th</sup> Congress of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; May 5 – 8 2011; Osijek, Croatia gists with International Participation; May 5– 8 2011; Osijek, Croatia
6. Biljan D, Šola M, Muršić I, Zupčić V, Leović D, Vekić M. Carcinoma baseosquamosum. 4<sup>th</sup> Congress of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; May 5 – 8 2011; Osijek, Croatia gists with International Participation; May 5– 8 2011; Osijek, Croatia Šustić N, Biljan D, Jukić Z, Muršić I, Šola M, Vekić M. Pemphigus vulgaris in pregnancy: a case report. 4<sup>th</sup> Congress of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; May 5 – 8 2011; Osijek, Croatia.
7. Kuric I, Muršić I, Šustić N, Plužarić V, Vekić Mužević M, Šola M, Biljan D. A case of syphilis manifesting with liver enzyme abnormalities and inguinal lymphadenopathy. 5<sup>th</sup> Congress of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; May 8 - 11 2014; Zagreb, Croatia.
8. Muršić I, Šustić N, Vinaj M, Kuric I, Vekić Mužević M, Sola M. Treating baldness and eternal longing for hair. 3<sup>rd</sup> Regional Congress of Dermatology & Venereology; September 8 - 11 2016; Mostar, Bosnia and Herzegovina.
9. Vekić Mužević M, Plužarić V, Šustić N, Muršić I, Šola M. Lupus tumidus - case report and review of the literature. International Society of Dermatology Regional Meeting; February 2-5 2017; Dubrovnik, Croatia.
10. Šola M, Plužarić V, Biljan D, Vekić Mužević M, Muršić I. Use of rituximab in a case of very severe pemphigus vulgaris resistant to all conventional therapy. 6<sup>th</sup> Congress of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; Oct 7 – 10 2018; Pula, Croatia.
11. Muršić I, Kovačević T, Biljan D, Plužarić V, Vekić Mužević M. Zosteriform lichen planus after herpes zoster: a case report. 6<sup>th</sup> Congress of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; Oct 7 – 10 2018; Pula, Croatia.
12. Plužarić V, Mihalj M, Tolušić Levak M, Šola M, Kovačević T, Vekić Mužević M. Roaccutane – when everything is not straightforward- a case report. 6<sup>th</sup> Congress

## 11. ŽIVOTOPIS

of Croatian Dermatovenerologists with International Participation; Oct 7 – 10 2018; Pula, Croatia.

13. Muršić I, Muršić D, Šola M, Vekić Mužević M, Plužarić V. Propolis – prirodni lijekovi i vrlo potentan alergen. 1<sup>st</sup> Croatian Congress of Dermatopharmacy with International Participation; March 23-24 2018; Zagreb, Croatia.
14. Šola M, Perć L, Stupin A, Krajina I, Muršić I, Tolušić Levak M, Plužarić V, Vekić Mužević M, Biljan D, Drenjančević I, Mihalja M. Vasodilatation in skin microcirculation of psoriasis receiving TNF-alpha -blocking therapy. 92nd Hungarian Dermatological Society Congress and XVIII. Dermatology-Pharama Exhibithion, 2019, Debrecen, Hungary.

## 12. PRILOZI

### **12. PRILOZI**

Prilog 1. Upitnik o statusu vitamina D

Prilog 2. PASI (Psoriasis Area Severity index)

Prilog 3. DLQI (Dermatology Life Quality index)

## 12. PRILOZI

### **Prilog 1. Upitnik o statusu vitamina D**

## 12. PRILOZI

### Upitnik o statusu vitamina D.

1. Da li ste potamnili na suncu u posljednjih 12 mjeseci? DA NE
2. Koristite li kreme sa zaštitnim faktorom (SPF)? DA NE
3. Koliko ste prosječno prošli tjedan bili izloženi suncu?  
a) manje od 5 min dnevno; b) 5-15 minuta dnevno; c) 15-30 min dnevno; d) više od 30min dnevno
4. Da li ste koristili solarij u posljednjih godinu dana? DA NE
5. Koliko dnevno imate mliječnih obroka? \_\_\_\_\_
6. Uzimate li multivitamine? DA NE
7. Uzimate li dodatke prehrani koji sadrže vitamin D ili kalcij?  
Ako da, koliko internacionalnih jedinica dnevno IU?
8. Uzimate li riblje ulje ili omega -3- masne kiseline? DA NE
9. Da li vam je dijagnosticirana Chronova bolest, ulcerozni colitis ili celijakija
10. Da li ste imali proljev u posljednja dva tjedna DA NE
11. Da li pušite DA NE
12. Konzumirate li alkohol  
U posljednjih 7 dana koliko ste konzumirali alkoholnih pića: a) jedno, b) 1-2, c) 3-4 d) 5 ili više
13. Bavite li se kakvom fizičkom aktivnošću DA NE

Bolek - Berquist, J. et al. Use of a Questionnaire to assess vitamin D status in young adults. *Public Health Nutr* 12, 236-243 (2009).

Tonnesen, R. et. al. Determinants of vitamin D status in young adults: influence of lifestyle, sociodemographic and antropometric factors. *BMC Public Health* 16:385 (2016).

## 12. PRILOZI

### **Prilog 2. PASI (Psoriasis Area Severity index)**

## 12. PRILOZI

### PASI ZBOJ

(Psoriasis Area Severity Indeks – PASI)

Ime i prezime bolesnika \_\_\_\_\_ Datum procjene \_\_\_\_\_

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

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

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

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

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

**PASI = (g) \_\_\_\_\_ + (T) \_\_\_\_\_ + (R) \_\_\_\_\_ + (N) \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_**

## 12. PRILOZI

### **Prilog 3. DLQI (Dermatology Life Quality index)**



## 12. PRILOZI

### DERMATOLOŠKI INDEKS KVALITETE ŽIVOTA

**DLQI**

Matični broj bolesnika (bolnički):

Datum:

Rezultat:

Ime:

Dijagnoza:

Adresa:

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

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

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