



Univerzitet u Banjoj Luci

Medicinski fakultet

JELENA PETKOVIĆ-DABIĆ

**DEJSTVO SEMAGLUTIDA NA
INFLAMATORNI ODGOVOR I KLINIČKI TOK
PSORIJATIČNIH LEZIJA KOD PACIJENATA
SA DIABETES MELITUSOM TIPA II**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2024.godine



University of Banja Luka
Faculty of Medicine

JELENA PETKOVIĆ-DABIĆ

**Effect of Semaglutide on the Psoriatic Lesion
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2024

Mentor: Prof. dr Ivana Binić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerziteta u Nišu

Komentor: Prof. dr Snježana Popović-Pejičić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerziteta u Banja Luci

Naslov doktorske disertacije: DEJSTVO SEMAGLUTIDA NA INFLAMATORNI ODGOVOR I KLINIČKI TOK PSORIJATIČNIH LEZIJA KOD PACIJENATA SA DIABETES MELITUSOM TIP A II

Rezime

Psorijaza je upalna bolest kože, hroničnog toka i recidivantne prirode. Procjene su da danas od ove bolesti boluje oko 2-3% svjetskog stanovništva. Teži oblici psorijaze su stanja visoke inflamacije, što potvrđuje klinička slika i brojni upalni parametri poput TNF, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, INF- γ , homocistein i C reaktivni protein (CRP) koji su prisutni u serumu pacijenata sa psorijazom, a povezani su s aktivnošću bolesti. Cilj naše studije je bio, da se ispita uticaj terapije semaglutidom na nivo proinflamatornih citokina u serumu i težinu kliničke slike psorijaze kod pacijenata oboljelih od diabetes tipa 2 (DMT2). Ovo interventno kohortno istraživanje sprovedeno je na 31 pacijentu sa psorijazom i istovremeno prisutnim DMT2. Pacijenti su na početku mjerenja randomizovani u dvije grupe, od kojih je jedna primala lijek semaglutid tokom 12 nedelja ispitivanja ($n = 15$), a druga nije ($n = 16$). Informisani pristanak u pisanoj formi potpisan je od strane svakog pacijenta, prije početka primjene ispitivanog lijeka i prije bilo koje studijske procedure. Rezultati su pokazali da je težina kliničke slike psorijaze, određena indeksom težine psorijaznih kožnih promjena (PASI) skorom, značajno bolja nakon primjene semaglutida. Takođe, kvalitet života u grupi ispitanika koji su primali lijek, mjeren indeksom kvalitete života (DLQI) nakon 3 mjeseca se značajno poboljšao. Primjena semglutida, dovela je i do značajnog smanjenja proinflamatornih citokina u serumu (IL 6), kao i značajnog smanjenja vrijednosti CRP mjerenih na kraju istraživanja u odnosu na inicijalne vrijednosti. Utvrđen je i značajan pad vrijednosti BMI u ispitivanoj grupi, kao i značajan pad nivoa holesterola niske gustine (LDL), jednog od poznatih faktora kardiovaskularnog rizika. U zaključku, semaglutid bi, na osnovu svojih sistemskih antiinflamatornih karakteristika, u budućnosti mogao biti lijek koji bi kombinovanim djelovanjem mogao doprinijeti liječenju gojaznih psorijaznih pacijenata koji ujedno boluju i od DMT2.

Ključne riječi: psorijaza, DMT2, semaglutid, interleukini, DLQI

Naučna oblast: dermatovenerologija.

Naučno polje: dermatovenerologija.

Mentor: Prof. dr Ivana Binić, University of Niš, Faculty of Medicine, Serbia

Komentor: Prof. dr Snježana Popović-Pejičić, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

Dotoral dissertation title: Effect of Semaglutide on the Psoriatic Lesion in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

Abstract: Psoriasis is an inflammatory disease of the skin, of a chronic and relapsing nature. Estimates are that today, around 2-3% of the world's population suffers from this disease. More severe forms of psoriasis are conditions of high inflammation, which is confirmed by the clinical picture and numerous inflammatory parameters such as TNF, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, INF- γ , homocysteine and CRP, which are present in the serum of patients with psoriasis and are associated with disease activity. The objective of our clinical study was to investigate the effect of semaglutide therapy on the levels of pro-inflammatory cytokines in the serum and the severity of the clinical picture of psoriasis in patients with type 2 diabetes mellitus (DMT2). This interventional cohort clinical study was conducted on 31 psoriatic patients with DMT2. At the beginning of the study, the patients were randomized into two groups, one of which received the drug semaglutide during the 12-week trial ($n = 15$), and the other did not ($n = 16$). Informed Consent in written form was signed by each patient, before the start of the administration of the study drug and before any study procedure. The results demonstrated that the severity of the clinical picture of psoriasis, determined by the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score, was significantly better after the administration of semaglutide. Also, the quality of life in the group of patients who received the drug, measured by the Dermatology Life Quality Index (DLQI), improved significantly after 3 months. The use of semaglutide led to a significant decrease in pro-inflammatory cytokines in the serum (IL6), as well as a significant decrease in C-reactive protein (CRP) values measured at the end of the study compared to the initial values. A significant decrease in the body mass index (BMI) value in the examined group was also identified, as well as a significant decrease in the level of low-density cholesterol (LDL), one of the known cardiovascular risk factors. In conclusion, semaglutide, based on its systemic anti-inflammatory characteristics, can be a drug that, in

the future, through its combined activity, could contribute to the treatment of obese psoriatic patients who also suffer from DMT2.

Key words: psoriasis, DMT2, semaglutide, cytokine, DLQI

ZAHVALNICA AUTORA

Koristim ovu priliku da se zahvalim svima onima koji su dali svoju nesebičnu podršku i ugradili mali dio sebe, da ova doktorska disertacija ugleda svjetlost dana.

Najiskrenije se zahvaljujem profesoru Ranku Škrbiću, dekanu Medicinskog fakulteta u Banja Luci, koji mi je pomogao oko odabira teme i određivanja plana istraživanja ove doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem prije svega svom mentoru, redovnom profesoru Katedre za dermatovenerologiju, Medicinskog fakulteta u Nišu, Ivani Binić, što je prihvatila ulogu mentora, ali i za strpljenje koje je imala za jednog početnika, tokom tumačenja kliničkih i naučnih rezultata istraživanja.

Profesorici Bojani Carić, sa Katedre za internu medicinu, Medicinskog fakulteta u Banja Luci, se neizmjerljivo zahvaljujem što je, zajedno sa mnom, učestvovala u dijelu kliničkog istraživanja, kao i na brojnim smjernicama prilikom realizacije samog istraživanja, ali i pisanja disertacije, te na prvom mjestu dostupnosti svo ovo vrijeme, što mi je bilo od velikog značaja da izradu doktorske disertacije uspješno dovršim.

Zahvalnost dugujem i ostalim članovima komisije, čijim učešćem sam posebno počastvovana, akademkinji Mirni Šitum, sa Katedre za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, te profesorici Snježani Popović-Pejičić, sa Katedre za internu medicinu, Medicinskog fakulteta u Banja Luci, kao komentoru ove doktorske disertacije.

Hvala svim učesnicima ovog istraživanja, mojim pacijentima, koji su mi svo vrijeme istraživanja bezrezervno vjerovali i svoje zrdavlje stavili u moje ruke.

Od srca se zahvaljujem svojoj porodici, suprugu Saši, kćerki Milici, svom bratu Milanu i njegovoj porodici, koji su bili moja podrška od prvog dana, jer bez njih ovo ne bih uspjela.

Jedna žena, koja je cijeli svoj život posvetila meni i mom bratu, othranila nas i odškolovala samo sa svojih deset prsta, je moja majka kojoj ću se zahvaljivati, kako ovaj put, tako i do kraja svog života.

Nažalost, čovjek koji je prije svih nas znao da će ovaj dan jednom doći, danas nije sa nama, ali znam i osjećam, da me bodri sve ove godine i da sam uspjela samo zahvaljujući tome. **Ovu doktorsku disertaciju posvećujem njemu, Tata hvala Ti.**

Sadržaj

1. UVOD.....	4
1.1. Psorijaza-definicija	4
1.2. Etiologija psorijaze	4
1.3. Epidemiologija psorijaze	5
1.4. Patogenetski mehanizam psorijaze.....	5
1.4.1. Uloga citokina	5
1.4.2. CRP (engl. C-Reactive Protein)	8
1.5. Komorbiditeti kod psorijaze	8
1.5.1. Psorijazni artritis.....	8
1.5.2. Metabolički sindrom (MetS)	9
1.5.3. Dijabetes melitus tipa 2	10
1.5.4. Gojaznost (pretilost)	10
1.5.5. Kardiovaskularne bolesti kod psorijaze.....	11
1.5.6. Hiperlipidemija kod psorijaze	11
1.5.7. Depresija kod oboljelih psorijaze	11
1.6. Štetne navike kod oboljelih od psorijaze.....	12
1.7. Glukagonu sličan peptid-1	13
1.8. Klinička slika psorijaze	15
1.8.1. Nepustulozni oblici psorijaze	15
1.8.1.1. Plak psorijaza (Psoriasis vulgaris).....	15
1.8.1.2. Kapljičasta psorijaza.....	18
1.8.1.3. Eritrodermijski oblik	18
1.8.2. Pustulozni oblici psorijaze.....	19
1.8.2.1. Lokalizovana pustulozna psorijaza.....	20
1.8.2.2. Generalizovana pustulozna psorijaza	20
1.8.2.3. Impetigo herpetiformis	20
1.8.3. Patohistološka slika psorijaze.....	20
1.9. Procjena aktivnosti bolesti kod pacijenata sa psoriasis vulgaris	21
1.9.1. BSA	21
1.9.2. PASI SCORE.....	21
1.9.3. DLQI.....	21
1.10. Liječenje psorijaze.....	22
1.10.1. Konvencionalni vidovi terapije (lokalna i sistemska)	22
1.10.2. Biološki lijekovi u psorijazi.....	22
2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	26

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	27
4. ISPITANICI I METODE.....	28
4.1. Dizajn studije.....	28
4.2. Opšti parametri ispitivanja.....	30
4.2.1. Demografski i socijalnoepidemiološki podaci	30
4.2.2. Procjena aktivnosti bolesti kod pacijenata oboljelih od Psoriasis vulgaris	31
4.3. Statistička analiza	34
5. REZULTATI	35
5.1. Socio-demografske, biheviorlane i kliničke karakteristike pacijenata sa psorijazom	35
5.2. Efekat lokalne terapije na težinu bolesti kod pacijenata sa psorijazom	39
5.3. Efekat Semaglutida na težinu bolesti kod pacijenata sa psorijazom	39
5.4. Glukoregulacija, lipidni status i mokraćna kiselina kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni lokalnom terapijom	40
5.5. Glukoregulacija, lipidni status, mokraćna kiselina i homocistein kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni Semaglutidom.....	41
5.6. Inflamatorni parametri na početku i nakon 12 sedmica kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni lokalnom terapijom	44
5.7. Inflamatorni parametri na početku i nakon 12 sedmica kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni Semaglutidom	44
5.8. Težina kliničke slike psorijaze mjerena PASI skorom nakon 12 sedmica liječenja kod dve grupe pacijenata	48
5.9. Vrijednosti PASI skora kod pacijenata sa psorijazom.....	48
5.10. Kvalitet života pacijenata sa psorijazom	50
5.11. Vrijednosti DLQI skora kod pacijenata sa psorijazom.....	51
5.12. Indeks tjelesne mase kod pacijenata sa psorijazom.....	52
5.13. Povezanost toka prognoze bolesti i konzumacije alkohola kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom	53
5.14. Povezanost toka prognoze bolesti i konzumacije alkohola kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom	54
5.15. Povezanost toka prognoze bolesti i pušenja cigareta kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom.....	55
5.16. Povezanost toka prognoze bolesti i pušenja cigareta kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom.....	56
5.17. Korelacija toka prognoze bolesti i inflamatornih parametara kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom.....	56
5.18. Korelacija toka prognoze bolesti i inflamatornih parametara kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom	57
5.19. Korelacija toka prognoze bolesti i indeksa tjelesne težine kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom	58

5.20. Korelacija toka prognoze bolesti i indeksa tjelesne težine kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom	59
6. DISKUSIJA	61
7. ZAKLJUČCI	68
8. LITERATURA	69
PRILOG 1.....	
PRILOG 2.....	

1. UVOD

1.1. Psorijaza-definicija

Psorijaza (*lat. Psoriasis vulgaris*) je upalna bolest kože, hroničnog toka i recidivantne prirode. Procjene su da od ove bolesti boluje oko 2-3% svjetskog stanovništva [1].

Na osnovu patogeneze bolesti, psorijaza je genetski uzrokovana i imunološki posredovana. Teži oblici psorijaze su stanja visoke inflamacije, što potvrđuje klinička slika i brojni upalni parametri poput TNF, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, INF- γ , homocistein i CRP, koji su prisutni u serumu pacijenata sa psorijazom, a povezani su s aktivnošću bolesti [2, 3].

Na osnovu povezanosti HLA antigena (*Human Leukocyte Antigen*), razlikujemo dva oblika bolesti, psorijaza tipa I i psorijaza tipa II. Psorijaza tipa I pojavljuje se prije 40. godine života, nasljeđuje se, težeg je toka i povezana je sa značajno većom učestalošću antigena HLA Cw6. Psorijaza tipa II počinje između 50. i 60. godine života, blažeg je kliničkog toka, javlja se sporadično i ne pokazuje povezanost s genima HLA Sistema [4].

1.2. Etiologija psorijaze

Psorijaza je bolest multifaktorijalne etiologije, a nastaje sadejstvom genetskih faktora i faktora okoline (infekcije, psihički stres, lijekovi) [5]. Poznato je da se psorijaza češće javlja u pojedinim porodicama i to je ono što ukazuje na genetski faktor uzroka psorijaze [6]. Međutim, različiti spoljašnji faktori, na prvom mjestu stres, poznat je okidač za nastanak ove bolesti. Psorijaza se često javlja nakon velikih fizičkih trauma organizma, kao što su opekotine većeg dijela tijela i različite politraume [7].

Fizička trauma kod psorijaze, tzv. Koebnerov fenomen u psorijazi, opisan je davne 1876.godine [8]. Definiše se kao povreda kože namjerna ili spontana, opekotina kože, ugriz životinje, kada se nakon određenog vremena, kod pacijenata na tlu zdrave kože pojavljuju psorijatične lezije, tzv. "Izomorfni Koebnerov fenomen" [9].

Opisani su i različiti lijekovi kao mogući uzročnici pojave psorijaze. Primjena litija, sistemskih antimalarika, kao i lijekova protiv faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) mogu dovesti do prvih simptoma ili pogoršati postojeću kliničku sliku psorijaze [10, 11, 12].

Takođe, dugotrajna primjena sistemske kortikosteroidne terapije takođe može da dovede do egacerbacije bolesti [13, 14].

1.3. Epidemiologija psorijaze

Prevalencija psorijaze kreće se od 0.91% u Americi do 8.5% u Norveškoj [1]. U prosijeku je oboljelo 0.5-1% djece i 2-3% adultne populacije, tačnije oko 125 miliona cjelokupnog svjetskog stanovništva [15].

Prevalencija varira u odnosu na povoljne efekte sunčevog zračenja, te je manje slučajeva bliže ekvatoru [133, 16, 17].

1.4. Patogenetski mehanizam psorijaze

1.4.1. Uloga citokina

Citokini predstavljaju veliku grupu proteina koji djeluju kao medijator imunološkog odgovora i zapaljenja. Oni predaju informaciju ciljnoj ćeliji, koja koja vrši podražaj odgovarajućeg receptora, nakon čega nastaje aktivacija gena s posljedičnim promjenama ciljne ćelije [18].

U urođenom imunološkom odgovoru citokine uglavnom proizvode makrofagi, dok u stečenom imunološkom odgovoru glavni izvor citokina su uglavnom T ćelije. U citokine ubrajamo grupu interleukina, interferona i tumorskih faktora rasta [19].

Razlikujemo više stotina vrsta interleukina, koji nose naziv od IL-1 do IL-36. Podjela je izvršena na osnovu njihove biološke funkcije na antinflatatorne (IL-10, TGF- β), proinflatatorne (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , TNF- β , IFN- γ) ili citokine koji mijenjaju imunološki odgovor (IL-2, IL-4, IFN- γ) [130, 20].

IL-6 se smatra pro-inflatatornim citokinom i njegov nivo raste kao odgovor na inflamaciju. U patogenezi psorijaze IL-6 ima ulogu u rastu i diferencijaciji ćelija epiderma i derma, aktivaciji NK (*natural killer*) ćelija i sazrijevanju ćelija homeopatskog sistema, a djeluje i kao hemotaksijski faktor T ćelija. Povećani nivoi IL-6 primjećeni su u psorijatičnim lezijama i keratinocitima ali i u plazmi/serumu oboljelih od psorijaze, u odnosu na nivo IL-

6 kod zdravih osoba [21]. IL-6 utiče na hiperproliferaciju ćelija epiderma koja je karakteristična za psorijazu [131, 132].

Prema podacima iz literature, pacijenti sa psorijazom imaju značajno viši nivo homocisteina (Hcy) u odnosu na zdravu populaciju, samim tim i veću prevalencu homocisteinemije. Uvidom u rezultate meta analize iz 2019.godine, Kim JE i sar. [22], pacijenti sa psorijazom, posebno oni sa PASI ≥ 10 imali su značajno više vrijednosti Hci u serumu od zdravih pacijenata.

Pretpostavlja se da Hcy pokreće imunoinflamatorni proces povećavajući nivo citokina, zatim aktivacijom Th1 i Th17 ćelija te neutrofila, uz supresiju T regulatornih ćelija. Homocistein indukuje oksidativni stres, a utvrđeno je i da povišeni nivoi Hcy direktno koreliraju sa težinom kliničke slike i sa razvojem ateroskleroze, što uzrokuje povećan kardiovaskularni rizik [23].

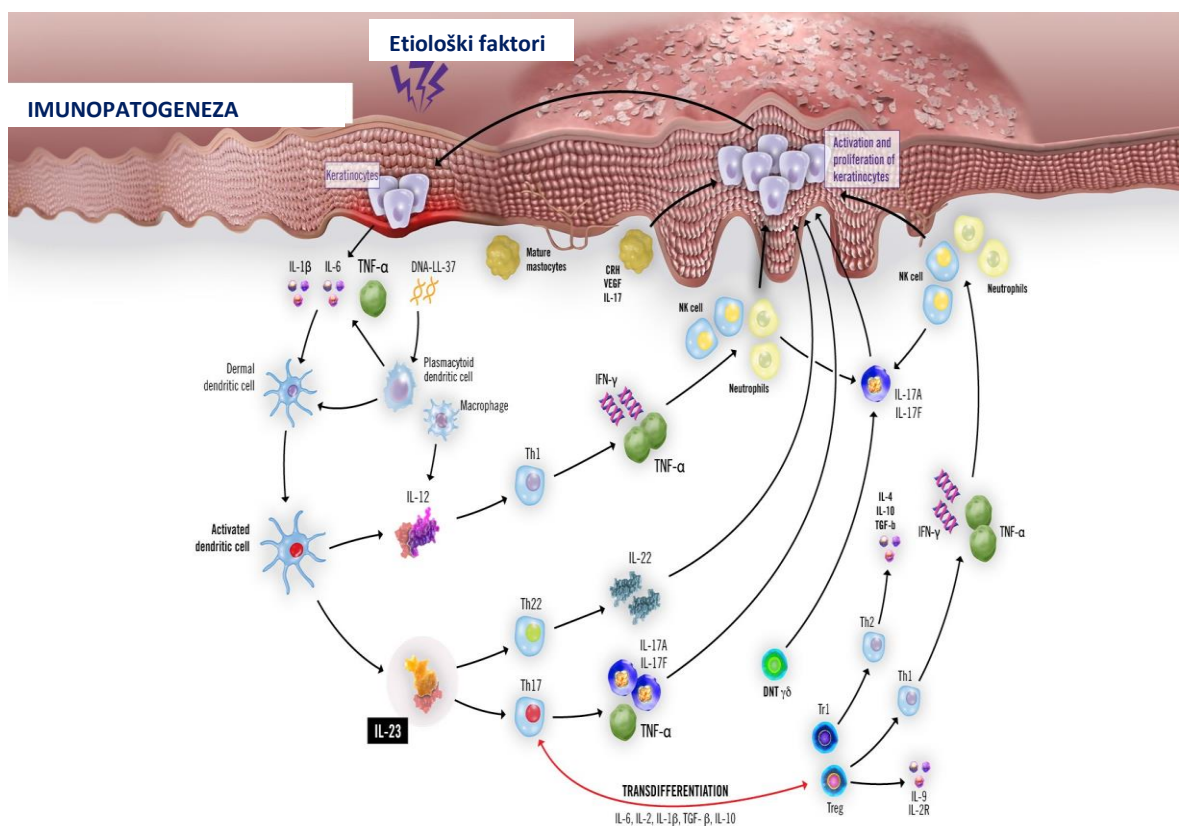
Prethodna istraživanja pokazuju da su kod pacijenata s psorijazom nivoi Hcy povišeni u serumu, te da koreliraju s težinom kliničke slike psorijaze [24, 25].

S obzirom na činjenice koje upućuju na vezu Hcy i psorijaze, Hcy bi mogao biti jedan ciljnih molekula u liječenju psorijaze [26].

Imunopatogenetski gledano, psorijaza je bolest posredovana T-limfocitima i uključuje aktivaciju sistema urođene i stečene imunosti [27].

Psorijatična kaskada uključuje proinflamatorne T-limfocite, keratinocite, dendritičke ćelije i neutrofile te niz proinflamatornih citokina, TNF- α , IL-17, IL-23, IL-12 i mnogih drugih. Aktivacijom keratinocita i sekrecijom antimikrobnih peptida poput katehelicidina LL-37 pokreće se upalni psorijatični proces i slijedi aktivacija plazmacitoidnih i mijeloidnih dendritičkih ćelija [28] . One lučenjem IL-12 i IL-23 potiču diferencijaciju T-limfocita u ćelije Th 1 i Th 17 koje potom luče TNF- α , IL-17 te IL-23[5, 6]. IL -23 ima ulogu u početnoj fazi psorijatičnih kožnih lezija, pokreće začarani krug, kada djelovanjem nepoznatih egzogenih faktora okoline ili uz aktivaciju autoantigena dolazi do proizvodnje TNF i aktivacije dendritičnih ćelija. Povećana proizvodnja IL-23 iz ovih ćelija aktivira različite podskupove ćelija koje proizvode IL-17 (T17), uključujući CD4+ pomoćne T-ćelije (Th17), citotoksične CD8+ T-ćelije (Tc17), $\gamma\delta$ T-ćelije i urođene limfoidne ćelije (ILC3) [29, 30].

U prisutnosti IL-23, koji se uglavnom izlučuje iz upalnih dermalnih DC (TIP-DC), T17 ćelije se povećavaju u broju i proizvode velike količine IL-17, koji pokreću regulaciju mnogih gena povezanih s psorijazom koje proizvode epidermalni keratinociti. Klonalna ekspanzija T17 ćelija i povećan nivo IL-17 stvara upalni odgovor [133, 134]. Slijedi ponovna aktivacija keratinocita, njihova hiperproliferacija i poremećena diferencijacija, što je ujedno i glavna osobina psorijatičnog plaka. Tako se zatvara začarani krug perzistentne kaskadne aktivacije ćelija uključenih u nastanak psorijatične upale i konstantno potiče razvoj psorijatičnih lezija [131, 132, 133, 134].



Slika 1. Imunopatogeneza psorijaze Prof. dr. Alojz Ihan, sa Instituta za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Ljubljani, Slovenija

Proces nastanka psorijaze odvija se u tri faze: inicijalna, druga faza tzv. „tiha „ i efektorska faza, a T limfociti imaju značajnu ulogu u nastanku i razvoju sve tri faze [9, 31]. U inicijalnoj fazi najvažniju ulogu imaju pomoćnički T limfociti (*helper*). U toku druge faze razvoja psorijaze tzv. „tihe faze“ nastavlja se proces aktivacije novih molekula T limfocita i njihove migracije u kožu. Ova faza je različitog trajanja, a slijedi je poslednja-efektorska faza koju karakteriše intenzivna infiltracija kože imunološkim ćelijama, aktivacija ovih

ćelija, te hiperprolifracija keratinocita kao odgovor na produkovane medijatore i pojava vidljivih manifestacija na koži u vidu karakterističnih lezija-eritemoskvamoznih plakova [135, 136, 137, 138, 139].

Poznata je uloga keratinocita u patogenezi psorijaze [32]. Naime, istraživanja pokazuju da je transkripcijska aktivnost nekoliko puta veća u epidermalnim nego u dermalnim ćelijama psorijatičnog žarišta. Pretpostavlja se da keratinociti nakon ekspresije vlastite genske mutacije aktiviraju i luče citokine IL-1 β , IL-6, TNF α koji djeluju autokrino, potičući vlastitu proliferaciju, odnosno parakrino, uzrokujući aktivaciju i nakupljanje T limfocita, makrofaga, kao i brojne druge intracelularne metaboličke promjene. Produkovani IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN α i drugi medijatori djeluju na lokalne dendritičke ćelije (DC) uzrokujući njihovu aktivaciju i promjenu niza njihovih funkcija. Aktivirane DC potom i same luče citokine- IL-12 i IL-23 koji dalje oblikuju ispoljavanje stečenog imunološkog odgovora, odnosno odgovor T limfocita [1, 5, 130, 137].

1.4.2. CRP (engl. C-Reactive Protein)

C-reaktivni protein je poznati inflamatorni pokazatelj tokom aktivne faze bolesti psorijaze. Nastaje kao odgovor na povredu ili na infekciju u ćelijama jetre, a njegovu sintezu stimulišu proinflamatorni citokini IL-6, TNF α i IL-1 β . S obzirom da se radi o proteinu akutne faze upale, nivo CRP raste najbrže u prvoj fazi infekcije (6-8 časova) [33, 34, 35].

Povezanost povišenih vrijednosti CRP u plazmi oboljelih od psorijaze u odnosu na zdrave ispitanike, govori u prilog korelacije CRP-a i težine psorijaze [36, 37].

1.5. Komorbiditeti kod psorijaze

Danas se psorijaza smatra upalnom multisistemskom bolesti koja uz kožu može zahvatiti i zglobove, u vidu razvoja psorijaznog artritisa, te brojne druge organe u obliku tzv. komorbiditetnih bolesti, poput metaboličkog sindroma, dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti (KVB) i depresije [38].

1.5.1. Psorijazni artritis

Psorijazni artritis (PsA) jedan je od najtežih komorbiditeta i javlja se kod 25-30% bolesnika [39]. Najčešće se artritis javlja prije kožnih promjena ili istovremno s njima. Poznato je da je incidencija PsA u direktnoj vezi sa težinom kliničke slike psorijaze, ali i

oboljeli od lakšeg oblika psorijaze mogu razviti artritis [40, 41]. Za nastanak PsA odgovorni su , kako je do sada poznato: genetska predispozicija, faktori okoline i imunološki faktori. Poznato je i da proinflammatory citokini izlučeni iz aktiviranih T-ćelija, naročito faktor nekroze tumora alfa (TNF- α), interleukini (IL-17, IL-18 i IL-23) indukuju proliferaciju i aktivaciju sinovijalnih i epidermalnih fibroblasta. CD8+, IL-17+ćelije, prirodne ćelije ubice i urođene limfoidne ćelije prisutne su u visokim koncentracijama u sinovijalnoj tekućini i kožnim lezijama kod bolesnika sa PsA. U patogenezi bolesti značajnu ulogu imaju i faktori okoline, a to su na prvom mjestu infekcije (streptokok, Borrelia burgdorferi, virusi), povrede, prelomi kostiju i dr. [42]. PsA u kliničkoj slici se manifestuje kao artritis distalnih interfalangealnih zglobova, simetrični poliartritis, spondiloartritis, asimetrični oligortritis (60%) i mutilirajući artritis (5%). Glavni simptomi su osjetljivost i/ili otok, bol i najčešće kratkotrajna ili produžena jutarnja ukočenost u jednom ili više zglobova. Progrijom bolesti, kao i u slučajevima zakasnjelog liječenja PsA može dovesti do teških derformiteta i invaliditeta [39].

Pored PsA, u pacijenata sa psorijazom, zabilježena je i učestalost Crohnove bolesti, koja je čak 3,8 do 7,5 puta viša kod bolesnika s psorijazom u odnosu na zdravu populaciju. Prevalencija DMT2 kod pacijenata sa psorijazom kreće se od 4,4 do 5,4% i veća je kod pacijenata sa umjerenom do teškom psorijazom u poređenju sa blagom bolešću [43, 44, 45].

1.5.2. Metabolički sindrom (MetS)

Dokazano je da pacijenti sa psorijazom imaju i veću učestalost Metaboličkog sindroma (MetS-a) u odnosu na opštu populaciju, a pacijenti s težom psorijazom imaju veću učestalost MetS-a u odnosu na pacijente oboljele od blagog oblika psorijaze. Učestalost MetS-a kod oboljelih od psorijaze iznosi oko 14- 40 % [43].

Studija Armstronga i sar. [44] pokazala je da pacijenti s umjerenom psorijazom imaju 56 % veću vjerovatnost za razvoj metaboličkog sindroma, a oni s teškim oblikom bolesti čak 98 % veću vjerovatnost. Povezanost psorijaze i MetS se objašnjava zajedničkim imunološkim mehanizmima. Od inflamatornih citokina, TNF alfa ima glavnu ulogu u psorijazi i MetS. Novije studije pokazuju kako hronična upala koja je karakteristična za MetS, DMT2, psorijazu i KVB djelomično objašnjava povezanost ateroskleroze i MetS-a [45, 140, 141].

Opservacioni podaci ukazuju na agresivniji (teži) tok DMT2 i veću prevalenciju i rizik od mikro- i makro-vaskularnih komplikacija među pacijentima u odnosu na one bez psorijaze [43]. Iako je tačan mehanizam koji povezuje DMT2 i psorijazu još uvek nejasan, pretpostavlja se da hronična upala može igrati centralnu ulogu u obe bolesti [45].

1.5.3. Dijabetes melitus tipa 2

Dijabetes melitus tipa 2 (DMT2) je hronično oboljenje koje se karakteriše endotelnom disfunkcijom koja je u osnovi makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa [46].

U patogenezi DMT2 su i insulinska rezistencija i relativni nedostaci insulina. Upala može biti posrednik insulinske rezistencije i oštećenja beta ćelija usljed visokog nivoa glukoze, masnih kiselina ili adipokina koji se oslobađaju iz masnog tkiva [142].

Proinflamatorni citokini, kao što su interleukin-1 beta (IL-1b), interferon gama (IFN-g) i faktor nekroze tumora alfa (TNF-a), inhibiraju glukozom stimulisanu sekreciju inzulina i proliferaciju beta ćelija. Mnoštvo proinflamatornih citokina i hemokina u masnom tkivu su ključni faktor koji doprinosi insulinskoj rezistenciji kod DMT2, a blokiranje inflamatornih signalnih puteva ili infiltracija imunih ćelija u masnom tkivu poboljšava osetljivost na insulin [131, 132]. Kod pacijenata sa DMT2, terapija sitagliptinom (100 mg/dan) značajno je smanjila nivoe C-reaktivnog proteina (CRP), IL-6, IL-18, izlučene fosfolipaze-A2, rastvorljivog intracelularnog molekula adhezije- (ICAM-) 1, i E-selektin u poređenju sa placebom. Inflatarni skor i indeks inzulinske rezistencije (HOMA-IR) značajno su smanjeni kod pacijenata sa DMT2 liječenih sitagliptinom [143, 144]. Samim tim, supresija inflamatornih medijatora u masnom tkivu upotrebom GLP-1 RA može doprinijeti poboljšanju osjetljivosti na insulin.

Dakle, zapaljenje je važan faktor za patogenezu DMT2, a inhibicija upale može biti terapijska strategija za liječenje dijabetesa [47].

1.5.4. Gojaznost (pretilost)

Povezanost psorijaze i gojaznosti prvi put je opisana u skandinavskoj studiji (1986. godine), koja je uključila 159 200 ispitanika [48]. Vata i sar. [49] su pisali o "dozi ovisnom" odnosu između gojaznosti i ozbiljnosti psorijaze, na osnovu zahvaćene površine tijela.

Kasnije, u studiji slučaja Naldi L i sar. iz 2005.godine [50], na 560 pacijenata s psorijazom dokazali su da je rizik od psorijaze u populaciji sa prekomjernom tjelesnom težinom (BMI 26-29) ili gojaznoj (BMI ≥ 30) veći nego u pojedinaca normalne težine. Gojaznost je danas faktor rizika za pojavu, ali i pogoršanje postojeće psorijaze, te se smatra da smanjenje tjelesne mase kod osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom može poboljšati težinu psorijaze [51, 52, 53, 54].

1.5.5. Kardiovaskularne bolesti kod psorijaze

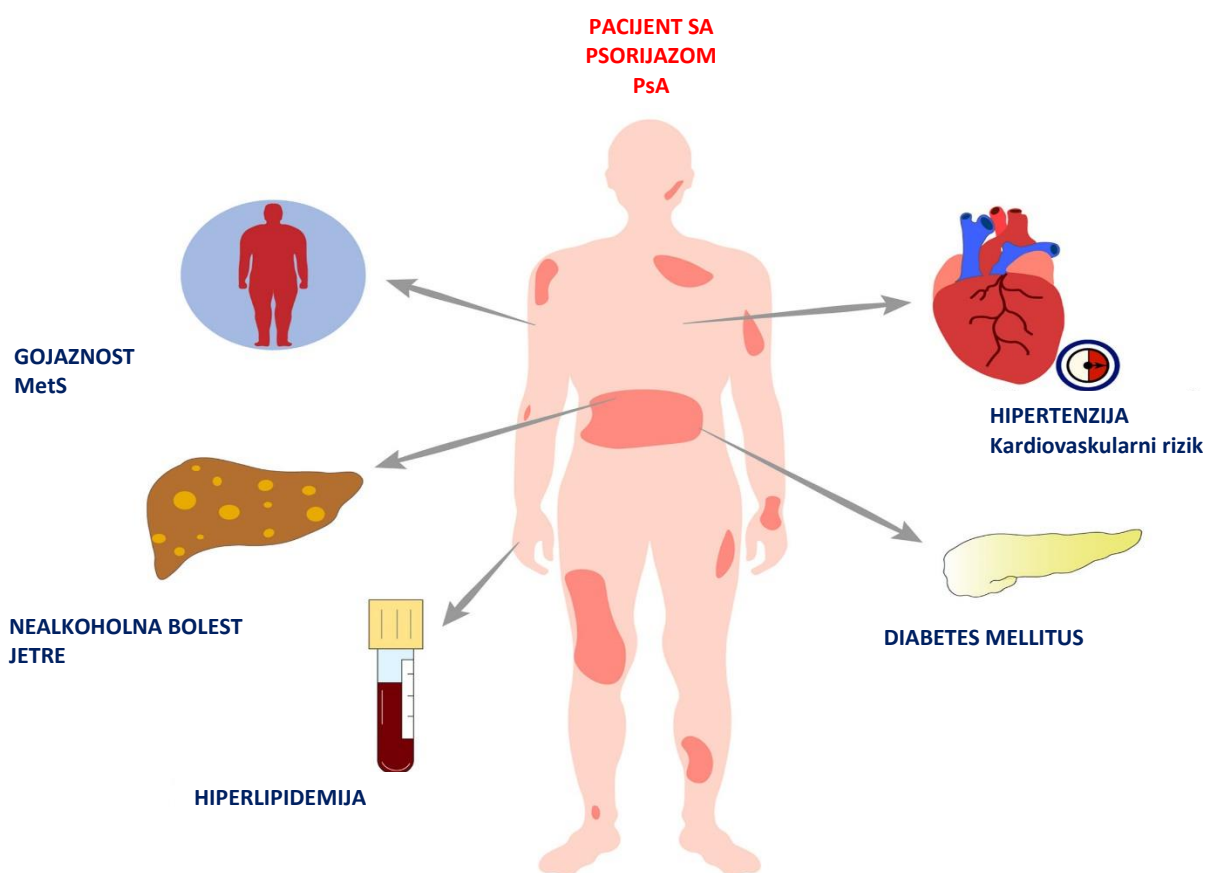
Postoji visoka prevalenca kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući dijabetes, hiperlipidemiju, gojaznost, metabolički sindrom i hipertenziju, koji se često prijavljuju u bolesnika s psorijazom. Pojedini autori smatraju da je veoma slična uzročnost ove korelacije još uvijek upitna [55]. Garshick MS sa sar. [56] u svom radu navode da imunološki odgovor kod psorijaze je povezan sa upalom krvnih sudova i razvojem ateroskleroze, kod pacijenata sa psorijazom i kardiovaskularnim rizikom. Dalje navode, da osobe sa psorijazom imaju do 50% veću vjerojatnost da će razviti KVB i ono što je posebno važno je to da ovaj rizik raste sa težinom kliničke slike. Danas, gotovo sve smjernice stručnih društava preporučuju uključivanje dijagnoze psorijaze u strategije predviđanja kardiovaskularnog rizika i prevencije [57].

1.5.6. Hiperlipidemija kod psorijaze

Pojedine kliničke studije ukazuju na činjenicu da LDL (*engl. Low Density Lipoprotein*) pozitivno korelira sa težinom kliničke slike psorijaze, narušavajući funkciju vaskularnih sudova. Podaci studije Rocha-Pereira i sar. [58], sugerišu da pacijenti oboljeli od psorijaze imaju znatno povišene vrijednosti LDL-a u serumu, te ih ta činjenica stavlja u grupu visokog rizika za kardiovaskularne bolesti. Posebno moramo imati u vidu, da taj rizik raste proporcionalno težini kliničke slike psorijaze [59].

1.5.7. Depresija kod oboljelih psorijaze

Anksioznost/depresija je jedan od često prisutnih komorbiditeta u psorijazi. Postoji mišljenje da ove dvije bolesti imaju uzajamnu povezanost [60,61, 62]. Prema radu Bakar i sar. [63] prevalencija anksioznosti/depresije među pacijentima sa psorijazom iznosi od 8,5% do 16,5%. Kod pacijenata oboljelih od psorijaze depresija se češće javlja u slučaju postojanja : životna dob 20-50 godina, glavne komorbiditetne bolesti, predominantno ženski pol i nizak standard života [64].



Slika 2. Preuzeto od Hao, Y. Et al. *Frontiers in Immunology*, 12. 20

1.6. Štetne navike kod oboljelih od psorijaze

Štetne navike kod oboljelih od psorijaze uključuju , na prvom mjestu konzumaciju alkohola i cigareta (pušenje) što je opisano u velikom broju studija. Najveći broj studija navodi značajan procenat pušača među pacijentima s psorijazom, koji se kreće od 20% do 78% [65]. Kroz literaturu nailazimo na činjenice da pušenje cigareta izuzetno utiče na kliničku sliku psorijaze i to na tok bolesti, ali i proširenost lezija. Pretpostvlja se da navedene tegobe, nastaju iz razloga što pušenje direktno utiče na povećanje oksidativnog stresa, te uzrokuje promjene u leukocitima, ali i na oslobađanje hemotaktičkih faktora, za koje je poznato da su osnov imunopatogenetskog mehanizma ove bolesti [66]. Dokazano je i da konzumacija alkohola dovodi do pogoršanja kliničke slike psorijaze putem povećanog stvaranja $TNF\alpha$, ali dovodi i do nastanka alkoholne bolesti jetre [67]. Dalje u literaturi se navodi da je usled pretjerane konzumacije alkohola smanjen terapijski odgovor u psorijazi [69]. Kod pacijenata koji konzumiraju alkohol svakodnevno u velikim

količinama, utvrđena je izrazito visoka aktivnost proinflamatornih citokina, a što dodatno podstiče upalni proces u bolesnika s psorijazom [70].

1.7. Glukagonu sličan peptid-1

Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) se proizvodi posttranslacionim proteolitičkim cijepanjem produkta gena proglukagona i luči se iz enteroendokrinih L ćelija u distalnom crijevu kao odgovor na ingestiju hranljivih materija. GLP-1 je inkretinski hormon, koji povećava lučenje insulina stimulirano glukozom [144]. GLP-1 se brzo razgrađuje dipeptidil peptidazom-4 (DPP-4), a inhibicija ovog proteolitičkog enzima produžava njegov biološki poluzivot. GLP-1 ima mnogo korisnih efekata na kontrolu nivoa glukoze u krvi, uključujući stimulaciju sekrecije insulina i inhibiciju lučenja glukagona, ekspanziju mase beta ćelija stimuliranjem proliferacije i diferencijacije beta ćelija i inhibiranje apoptoze beta ćelija, odlaganje želudačne aktivnosti, pražnjenje i smanjenje unosa hrane [143, 144]. Stoga je GLP-1 opsežno proučavan kao mogući tretman dijabetesa tipa 2, a GLP-1 RA (GLP-1 receptor agonisti) i inhibitori DPP-4 su sada u širokoj kliničkoj upotrebi kod ovih pacijenata [144].

GLP-1 RA ostvaruju antiinflamatorne efekte na oštrvcima pankreasa i masnom tkivu, doprinoseći snižavanju nivoa glukoze kod osoba sa dijabetesom [143, 144, 145]. Takođe, podaci iz različitih istraživanja sugerišu da terapija GLP-1 RA ostvaruje antiinflamatorne efekte na jetru, vaskularni sistem- uključujući endotelne ćelije aorte i vena, mozak, bubrege, pluća, testise i kožu, smanjenjem proizvodnje inflamatornih citokina i infiltracije imunih ćelija u tkivima [141, 142, 143, 144].

Anti-inflamatorni efekti GLP-1 RA u DMT2 su prikazani u animalnim studijama, u kojima je prikazan nezavisan efekat na smanjenje proinflamatornih citokina TNF-a i IL-1b pored efekta na kontrolu glikemije, smanjenje lipida u krvi i smanjenje BMI, što takođe doprinosi smanjenju inflamacije [71]. U studiji koja je sprovedena na modelu pacova radi procjene antiapoptotičkih efekata GLP-1 na beta ćelije pankreasa, prisustvo GLP-1 smanjilo je stopu ćelijske smrti smanjenjem citokinom indukovane apoptoze, posredovane proinflamatornim citokinima kao što su TNF-a i IL-1b. Samim tim, GLP-1 RA mogu biti korisni za liječenje hronične inflamatorne bolesti uključujući nealkoholni steatohepatitis, aterosklerozu, neurodegenerativne poremećaje, dijabetičku nefropatiju, astmu i psorijazu [143, 145].

Studije su prikazale da liraglutid, koji pripada istoj grupi lijekova kao i ispitivani lijek semaglutid, poboljšava kliničke simptome psorijaze kod pacijenata sa DMT2, smanjenjem regulacije invarijantnih T ćelija prirodnih ubica [145].

U radu Gaspari i saradnika, poboljšanje psorijaze kod tri ispitanika bilo je povezano sa smanjenom akumulacijom invarijantnih CD1D-restriktiranih prirodnih T ćelija ubica (iNKTCs) u psorijatičnim plakovima. Liraglutid je stimulisao akumulaciju ciklične AMP u iNKTCs ek vivo, za koju se pretpostavlja da je posredovana ekspresijom endogenog GLP-1R u iNKTC [68]. Međutim, pacijenti su takođe doživjeli brz gubitak težine tokom liječenja eksenatidom ili liraglutidom, zbunjujući mehaničko tumačenje o tome kako ovi lijekovi smanjuju upalu. Antinflatorno dejstvo liraglutida je naknadno prijavljeno kod deset gojaznih subjekata sa DMT2 i psorijazom koji su doživjeli gubitak težine od 3 kg tokom 8 nedelja (Hogan et al., 2014). Cirkulišući nivoi rastvorljivog klastera diferencijacije 163(sCD163) su smanjeni, a proizvodnja proinflatornih citokina, uključujući TNF-a, IL-1b i IL-6, smanjena je u mononuklearnim ćelijama periferne krvi nakon tretmana liraglutidom. Smanjeni nivoi inflamatornih markera otkriveni nakon terapije liraglutidom nisu bili u korelaciji sa smanjenjem fruktozamina, tjelesne težine ili HbA1c; štaviše, liraglutid je direktno modulirao ekspresiju citokina u makrofagima izvedenim iz ćelijske linije humanih THP-1 monocita.

Poluživot liraglutida je 13h kod ljudi i obezbeđuje učestalost doziranja jednom dnevno. Semaglutid je dugodelujući analog glukagona (GLP)-1, sa 97% i 94% homologije amino kiselina, i proizvedeni su korišćenjem acilacije masnih kiselina, a kako bi se omogućilo vezivanje albumina, te kako bi se povećao njihov poluživot u plazmi [72]. Semaglutid je znatno napredniji agonist GLP-1 receptora (GLP-1RA), novije generacije, koji je zaštićen od cepanja dipeptidil peptidaze-4, što povećava poluživot u ljudskoj plazmi, omogućavajući doziranje jednom nedeljno [143].

U literaturi je nedovoljno podataka o efektu primjene semaglutida na ishod liječenja psorijaze [143], koji je potentniji GLP 1 RA u odnosu na liraglutid.

Jedan od uočenih antiinflamatornih efekata semaglutida jeste efekat na smanjenje hsCRP-a, što se može iskoristiti kao parameter toka bolesti i prognoze psorijaze, ali su neophodna dodatna istraživanja kako bi se ovaj mehanizam u potpunosti razjasnio [143, 144, 145].

1.8. Klinička slika psorijaze

Eritemoskvamozni plak je osnovna kožna promjena i glavno obilježje psorijaze [73]. On ima tri glavne karakteristike, a to su:

- Dobro ograničena promjena oštih ivica, koja ponekad može i konfluirati te stvarati različite oblike.
- Tamno crvene je boje, površina promjene je veoma karakteristična, što je time razlikuje od ostalih sličnih dermatoz, kao što su seboroični dermatitis ili atopijski dermatitis,
- Površinu psorijaznog plaka čini adherentna srebrnasta skvama.

Uklanjanjem skvame, dolazimo do površine koja je prekrivena sitnim crvenim tačkama, koje odgovaraju otvorima krvnih sudova u vrhovima izduženih dermalnih papilla (Auspitzov fenomen) [74].

Na osnovu kliničke slike razlikujemo hroničnu plak psorijazu, gutatnu psorijazu, psorijazu noktiju, inverznu psorijazu, lokalizovanu i generalizovanu pustuloznu psorijazu, kao i eritrodermijsku psorijazu.

U odnosu na težinu kliničke slike, psorijazu dijelimo na: blagu i srednje-tešku do tešku psorijazu. U više od 20% bolesnika s plak psorijazom, razvija se klinička slika srednje teškog do teškog oblika bolesti PASI SCORE ≥ 10 [146, 75].

Psorijaza se klinički najčešće odlikuje pojavom već pomenutih eritematoskvamoznih papula ili plakova različitih veličina, koji su tipično raspoređeni simetrično na koljenima, laktovima, genitalnom području, trupu, vlasištu i noktima [76, 77].

Klinička slika bolesti može biti blaga, srednje teška i teška, s različitim uticajem na kvalitet života oboljelog [78].

Klinički tok bolesti je hroničan, obilježen izmjenama faza remisije i egzacerbacije [4].

1.8.1. Nepustulozni oblici psorijaze

1.8.1.1. Plak psorijaza (Psoriasis vulgaris)

Plak psorijaza je najčešći oblik psorijaze, a incidence javljanja je oko 80-85% [79]. Taj oblik obilježavaju slabije ili jače infiltrirana, oštroograničena, eritematoskvamozna žarišta veličine kovanog novca i do većih ploča. Žarišta mogu međusobno konfluirati u veća

žarišta koja su nalik na geografsku kartu. Karakteristična je distribucija promjena na koži tijela i to prvenstveno na koži laktova, koljena, lumbalne regije, vlasišta uz rub kose, ali može se pojaviti i na bilom kojem dijelu tijela [80, 81] .



Slika 3. Eritemoskvamozni plakovi, fotografija iz lične arhive

Na osnovu lokalizacije psorijaznih plak promjena, razlikujemo:

Psorijazu vlasišta, lokalizacija gdje se promjene obično javljaju na početku bolesti, ali mogu biti i jedino mjesto pojavljivanja. Teško se liječi, ima veoma loš uticaj na kvalitet života i često je refraktorne prirode [82]. Javlja se u kosmatom dijelu glave obično uz rub glave i čela, te u okcipitalnoj regiji [83].



Slika 4. Eritemoskvamozni plakovi vlasišta, fotografija iz lične arhive

- **Psorijaza nokatnih ploča**, karakteriše se prisustvom tzv.uljanih mrlja-“punktiformnih impresija” na noktima, trošnosti nokatnih ploča, subungvalne hiperkeratoze, često diferencijalno dijagnostički jako liči gljivičnim infekcijama nokatnih ploča, te samim tim dugo ostaje i nepotvrđena prava dijagnoza. Viđa se u oko 80% oboljelih od psorijaze, a kao jedina manifestacija bolesti, dosta rijetko, u oko 6% slučajeva [84].



Slika 5. Psorijaza nokatnih ploča, slika iz lične arhive

- **Palmoplantarna psorijaza**, psorijaza dlanova i tabana, gdje su prisutni karakteristični eritemoskvamozni plakovi ili samo hiperkeratoza. Često dolazi do pucanja kože i stvaranja dubokih i bolnih ragada, naročito na petama. Jedan je od oblika psorijaze, koji dugo ostaje neprepoznat kao takav i veoma otporan na liječenje [85].
- **Inverzna psorijaza**, javlja se u pregibima: ispod dojki, u pazušnim jamama, genitalnoj regiji, interglutealno, kao i u pupku [86]. Veoma često perianalna psorijaza se liječi kao kontaktni ekcem ili gljivična infekcija (*lat. Tinea corporis*), posebno ako je ta regija jedina prezentacija bolesti [87, 88].

1.8.1.2. Kapljičasta psorijaza

Kapljičasta ili gutatna psorijaza je oblik psorijaze u kome su promjene sitni kapljičasti eritemoskvamozni plakovi [89] . Obično je okidač infekcije streptokokna upala grla, čak preko 80% pacijenata. Ova forma se najčešće javlja kod djece ili mlađih osoba [90].

1.8.1.3. Eritrodermijski oblik

Jedan od najtežih oblika psorijaze je eritrodermijski oblik. Javlja se u slučaju kada psorijatične promjene zahvate više od 75% površine cijelog tijela [91] . Udružen je sa edemima donjih ekstremiteta, proteinurijom, te generalizovanom hipotermijom i može biti životno ugrožavajući [92].



Slika 6. Eritrodermijski oblik psorijaze, fotografija iz lične arhive

1.8.2. Pustulozni oblici psorijaze



Slika 7. Pustulozni oblik psorijaze, fotografija iz lične arhive

1.8.2.1. Lokalizovana pustulozna psorijaza

Palmoplantarna pustulozna psorijaza

- Barber-Königsbeck, pojava pustule na dlanovima i tabanima i jak eritem na dlanovima, češća je kod žena.
- Acrodermatitis continua (Hallopeau) težak oblik psorijaze u kome dolazi do pojave mnoštva pustule na prstima šaka i stopala kao nokatnim pločama, pa i gubitka distalnih falnga u najtežim oblicima [93] .

1.8.2.2. Generalizovana pustulozna psorijaza

Generalizovana pustulozna psorijaza je životno ugrožavajući, ali na sreću rijedak oblik psorijaze, koji se odlikuje periodičnom generalizovanom pojavom pustula i simptome sistemske inflamacije. Javlja se naglo i praćena je pojavom visoke tjelesne temperature i poliartralgijom, mijalgijom [94].

1.8.2.3. Impetigo herpetiformis

Impetigo herpetiformis, na sreću rijedak oblik generalizovane pustulozne psorijaze, koji se javlja u drugom i trećem trimestru trudnoće [95]. Promjene u vidu generalizovanih sterilnih pustula obično se javljaju prvo u pregibima i ispod nokatnih ploča. Karakterističnog su neprijatnog mirisa. Stanje praćeno povišenim parametrima sistemske inflamacije [96, 97].

1.8.3. Patohistološka slika psorijaze

Patohistološki nalaz odlikuju tipične promjene za psorijazu, prisutne kako u dermu, tako i u epidermu. Hiperkeratoza, parakeratoza i akantozna [98]. Ono što je veoma karakteristično za psorijazu je povećan broj mitozna u odnosu na zdravu kožu. Epiderm je nekoliko puta deblji od normalnog [99]. Nalazimo i izdužene epidermalne prečke, a suprapapilarni epiderm je istanjen. Dilatirani vaskularni prostori papilarnog derma. U zadebljalom parakeratoznom dijelu vide se nakupine neutrofilnih leukocita, koji su migrirali iz papilla derma kroz istanjeni epiderm. Ove nakupine nazivaju se Munroovi mikropascesi [100]. U spinoznom sloju nalazi se nakupina neutrofila, poznata kao sterilna pustule ili Kogojeva pustula u psorijazi [101].

1.9. Procjena aktivnosti bolesti kod pacijenata sa psoriasis vulgaris

Težina vulgarne psorijaze određuje se primjenom indeksa BSA (od *engl. Body Surface Area*), PASI (*engl. Psoriasis Area and Severity Index*) i DLQI (*engl. Dermatological Quality of Life Index*).

1.9.1. BSA

BSA (od *engl. Body Surface Area*) poznata i kao metoda dlana, označava postotak zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičkim promjenama [147].

1.9.2. PASI SCORE

PASI (*engl. Psoriasis Area and Severity Index*) mjeri površinu zahvaćene kože psorijatičkim lezijama te stepen eritema, infiltracije i ljuškanja psorijatičkih lezija (Prilog 1.) [147, 102].

Prvi put je opisan 1978. godine od strane Fredriksona i Petersona [103]. Bez obzira na istoriju dužu od pola vijeka, i dalje je zlatni standard u procjeni težine bolesti plak psorijaze. U ovoj skali bodovanja, vrednuju se četiri regije tijela, uključujući glavu, trup, gornje ekstremitete i donje ekstremitete, i to na osnovu sledećih parametara: eritem odnosno crvenilo promjene, debljina ili induracija promjene i ljuspavost promjene [104].

1.9.3. DLQI

Dermatološki indeks kvaliteta života DLQI (*engl. Dermatological Quality of Life Index*) specifični upitnik za mjerenje kvaliteta života. Sačinjen je od od 10 pitanja iz šest oblasti: simptomi vezani za sadašnju bolest i subjektivni osjećaj, svakodnevne aktivnosti, škola, posao, odnosi u društvu, kao i seksualne aktivnosti ispitanika, te liječenje u proteklih 7 dana. Koristi se Likertova skala. Odgovori su prikazani brojevima od 1-3, a maksimalni DLQI skor 30. Što je skor viši, manji je kvalitet života (Prilog 2.) [105] .

Prema evropskom konsenzusu blaga se psorijaza određuje s $BSA \leq 10$, $PASI \leq 10$ i $DLQI \leq 10$ dok se srednje tešku i tešku psorijazu označava $BSA > 10$ ili $PASI > 10$ te $DLQI > 10$ [106, 107]. Danas se smatra da je prihvatljiv cilj liječenja psorijaze PASI 75 što znači 75% poboljšanje početne PASI vrijednosti uz DLQI vrijednost 0 ili 1. Minimalni cilj liječenja je PASI 50, dakle 50% poboljšanje, odnosno minimalno DLQI manji od 5. Uspješnost liječenja procjenjuje se nakon 10 do 16 sedmica terapije. Ako liječenjem nije postignut minimalni cilj (PASI 50, $DLQI < 5$) potrebno je promijeniti terapiju povišenjem doze ili

smanjenjem vremenskog intervala doziranja lijeka, uvođenjem kombinacijskog liječenja ili prelaskom na novi lijek. Liječenje hronične plak psorijaze zavisi od težine bolesti [147, 148, 149, 108]

1.10. Liječenje psorijaze

1.10.1. Konvencionalni vidovi terapije (lokalna i sistemska)

Kod lakšeg oblika psorijaze dovoljna je primjena samo lokalne terapije u obliku keratolitičkih lokalnih pripravaka, vitamina D analoga, kalcineurinskih inhibitora, kao i ograničena primjena lokalnih kortikosteroida [109, 109].

U svakodnevnoj kliničkoj praksi od sistemske terapije za liječenje umjereno teškog i teškog oblika psorijaze primjenjuje se uskospektralna UVB fototerapija, PUVA terapija, retinoidi i metotreksat [111, 112]. Od ostalih lijekova registrovanih za liječenje hronične pločaste psorijaze, povremeno se koristi ciklosporin, kao i biološki lijekovi koji su, uz adalimumab, registrovani za istu indikaciju – dva antagonista TNF-a (etanercept, infliksimab), te IL-12/23 inhibitori, IL-17 inhibitori i poslednji selektivni IL-23 inhibitor, te mali molekuli kao što su apremilast i deucravacitinib [113, 114].

Standardni sistemski lijekovi (npr. metotreksat) mogu pomoći u postizanju i održavanju remisije [115]. Međutim, poznato je da ovi lijekovi imaju toksičan učinak na pojedine organe, a klinički podaci o njihovoj djelotvornosti u liječenju psorijaze su ograničeni – to je značajno za evaluaciju koristi i rizika liječenja. Druga opcija je fototerapija (UVB), zrake specifične talasne dužine, usmjerene na zahvaćena područja te fotohemoterapija koja kombinuje fotosenzibilizacijske lijekove s UV zrakama duge talasne dužine (PUVA). Međutim, dugotrajna terapija smanjuje primjenjivost ove terapije i ograničava njenu djelotvornost (UV doze moraju se povećati kako bi djelovale usprkos tamnjenju kože). Ali, potrebno je napomenuti da je ovaj vid terapije i dalje u svim terapijskim vodičima za liječenje psorijaze i kao najefikasniji, i kao vid terapije koji ne iziskuje značajne troškove [116, 117].

1.10.2. Biološki lijekovi u psorijazi

Biološki lijekovi opcija su za bolesnike s umjereno teškom i teškom psorijazom kojima je potrebna djelotvornija terapija, koji imaju značajne nuspojave na postojećoj terapiji i koji imaju rizik za ili već utvrđene komorbiditete koji sprečavaju primjenu standardne sistemske terapije [118].

To su specifični humanizovani proteinski molekuli koji se stvaraju tehnološkim postupcima molekularne biologije. Neutrališući proinflamatorne citokine oni stišavaju zapaljenski proces. Na taj način mnogo lakše mijenjaju tok bolesti od hemijskih lijekova. Biološki lijekovi djeluju kao antagonisti faktora tumorske nekroze alfa (TNF α), interleukina 6 (IL-6), IL-17/23 ili CD 20 molekula na B-limfocitima [119].

Biološka terapija se primjenjuje u pacijenata koji nisu postigli željenu remisiju ili nisku aktivnost bolesti dejstvom hemijskih lijekova iz prve linije terapije. Takođe, pomenuta terapija se koristi i u slučajevima kada postoji dokazana preosjetljivost na hemijske lijekove, odnosno u slučaju kada oni ispolje neželjene efekte [120, 121].

Izuzetno je efikasna u liječenju vulgarne psorijaze za vrijeme inicijalne faze liječenja, kao i za dugotrajnu terapiju. Obavezno prije uključivanja u terapiju bilo kojeg biološkog lijeka, neophodno je isključiti postojeću akutnu infekciju, HIV infekciju, tuberkulozu i virusni hepatitis, takođe i trudnoću, a pacijente treba uputiti i o mogućnosti nastanka teških oportunističkih infekcija tokom liječenja[122]. Apsolutne kontraindikacije za primjenu biološke terapije su: trudnoća i dojenje, slabosti srca (NYHA stepen bolesti III. do IV.), aktivna tuberkuloza ili druge ozbiljne infekcije, a relativne: demijelinizirajuće bolesti, jetrena insuficijencija, maligne bolesti (osim bazocelularnog karcinoma) i limfoproliferativne bolesti [123].

U većini studija zastupljenost umjereno teške i teke psorijaze je između 10% i 30%. Tako u mrežnoj meta-analizi iz MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) i Embase koja je uključila 58 912 ispitanika iz 167 studija autori navode da otprilike 10-20% osoba sa umjerenom ili teškom psorijazom mora koristiti sistemske (biološke) lijekove koji utiču na njihov imunološki sistem kako bi pomogli u kontroli bolesti [143, 144].

Visoka cijena bioloških i biološki sličnih lijekova značajno otežava liječenje pacijenta, tako da je nova terapija psorijaze u siromašnim zemljama nedostupna većini pacijata i to je razlog što se umjereni i teški oblici psorijaze ne liječe uvijek na najefikasniji način [124].

Danas se istražuju nove mogućnosti liječenja psorijaze, s obzirom da je poznato da se radi o sistemsnoj bolesti, autoimune prirode i sa brojnim udruženim komorbiditetima.

Potrebna su ispitivanja na primjeni određenih molekula koji bi eventualno, ujedno liječili i psorijazu i pridružene komorbiditetne bolesti, kao što su već pomenuta gojaznost, diabetes, kardiovaskularne bolesti, psorijazni artritis, depresija itd.

Tako se u Istraživanju Costanza i saradnika [149], interesantnog naslova „Dvije muhe jednim udarcem“ kojim se ispitivao uticaj semaglutida kod diabetes melitus oboljelog pacijenta starosti 73 godine, na veličinu psorijaznog plaka, došlo do zanimljivih rezultata. Pacijentov PASI na početku mjerenja iznosio je 33,2 (ukazujući na tešku psorijazu), a dermatološki indeks kvalitete života (DLQI) 26,0 (što je predstavljalo izrazito negativan uticaj na kvalitet života bolesnika). Uz to pacijent je već liječen metforminom, s obzirom na gojaznost klase III. Nakon 4 mjeseca terapije semaglutidom počevši s 0,25 mg/sedmično tokom 4 sedmice, povećan na 0,50 mg/sedmično tokom 12 sedmica, a zatim na 1 mg/sedmično, glikemijski parametri su se popravili, a tjelesna masa mu se smanjila. Neočekivano, kožne lezije plak psorijaze su se poboljšale. PASI se smanjio za 19% u poređenju s početnom vrijednosti, a kvaliteta života, procijenjena DLQI-jem, značajno se poboljšala.

Pored navedenog istraživanja i rad Naucka i sar. [150], ukazuje na činjenicu da liječenje semaglutidom smanjuje individualni rizik od komplikacija ishemije ili zastoja rada srca. Dalje se navodi, da GLP-1 RA takođe mogu pomoći u sprječavanju bubrežnih komplikacija dijabetesa tipa 2. Istražuju se i nove indikacije za GLP-1 RA izvan dijabetesa tipa 2, kao što su neurodegenerativne bolesti, dijabetes tipa 1 i psorijaza.

Dosadašnja istraživanja pokazuju značajan efekat liraglutida na veličinu psorijaznog plaka, odnosno dokazano je da smanjuju veličinu psorijaznog plaka kod gojaznih miševa inhibicijom IL 23/Th-17 puta, direktnom inhibicijom IL 17 i IL 23 [151].

Još jedno istraživanje iz 2014.godine Buysschaert i saradnika [125], dokazalo je značajno poboljšanje kliničke slike psorijaze kod pacijenata koji su primali liraglutid.

Grupa italijanskih istraživača na čelu sa Malavazosom [126], sa klinike za endokrinologiju, objavili su krajem prošle godine rad gdje su primjetili da je kod pacijentice 50 godina starosti, koja im se javila sa teškim oblikom psorijaze i DMT2, primjena semaglutida u terapiji dovela do izuzetno povoljnih rezultata na ishod psorijaze. Težina kliničke slike izražena PASI skorom bila je lakša čak za 17,5%, dok se negativni uticaj na kvalitet života, izražen DLQI indeksom smanjio za 98,3%. U svom radu zaključili su da se

terapija semaglutidom može razmotriti kod pacijenata sa psorijazom pogođenih DMT2 i abdominalnom gojažnošću.

2. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

H1. Primjena semaglutida kod pacijenata sa DMT2 i psorijazom doprinosi poboljšanju kliničke slike psorijaze i sniženju inflamatornog odgovora.

3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Odrediti kliničke karakteristike pacijenata koji imaju psorijazu i DMT2 prije početka primjene semaglutida i nakon završetka primjene semaglutida.
2. Odrediti metaboličke parametere (BMI-Indeks tjelesne mase, HgbA1C, glikemiju natašte, inzulin natašte, urate, lipidni status: ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceride) kod pacijenata oboljelih od psorijaze i DMT2 ;
3. Odrediti serumske vrijednosti CRP, Hcy, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-17 i IL-23 kod bolesnika sa plak psorijazom i DMT2 tretiranih semaglutidom i u odnosu na kontrolnu grupu;
4. Utvrditi da li postoji korelacija između toka i prognoze bolesti, proinflamatornih citokina, Hcy i CRP u ispitivanoj grupi pacijenata sa psorijazom i DMT2 koji su dobijali semaglutid, u odnosu na kontrolnu grupu.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Dizajn studije

Interventno kohortno ispitivanje, koje je sprovedeno u Univerzitetkom kliničkom centru Republike Srpske, Klinici za kožne i polne bolesti.

Klinička studija odobrena od strane Clinical Trials Gov., ID Broj: NCT06475586.

Studija je provedena u Klinici za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka, u periodu od aprila 2023.godine do maja 2024.godine. Planirana u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji (revidirana verzija iz 1983. godine) i u skladu sa pravilima Etičkog odbora za istraživanja na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci, kao i Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka (Odluka broj: 01-19-40/22 od 14.02.2023.godine). Svaki učesnik u istraživanju je takođe dobio i pisanu informaciju sa detaljima koji su u vezi sa istraživanjem. Informisani pristanak je u pisanoj formi potpisan od strane svakog pacijenta, prije početka primjene ispitivanog lijeka i prije bilo koje studijske procedure.

Kohorta 1.

Pacijenti sa DMT2 i psorijazom, koji su već na terapiji lijekom metformin u maksimalno tolerisanoj dozi i kojima će u terapiju biti uveden semaglutid, prema Uputstvu za lijek, odobrenom od strane Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALIMS BIH), kao i indikaciji odobrenoj od strane Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, a to su: DMT2, BMI >30 kg/m², HbA1c >7% u maksimalno podnošljivoj dozi semaglutida (0,25mg, 0,5mg sedmično ili 1,0mg sedmično)

Kohorta 2.

Pacijenti s DMT2 i psorijazom, koji su već na terapiji lijekom metformin u maksimalno tolerisanoj dozi i drugim oralnim antidijebeticima, koji nisu bili terapiji GLP-1 RA i SGLT-2 inhibitorima. Bile su primjenjene iste granične vrijednosti BMI i HgbA1C kao i za grupu ispitanika.

Pacijenti koji su bili tretirani semaglutidom, lijek su dobijali besplatno, a na prijedlog specijaliste endokrinologa u dozama i prema načinu primjene (subkutano) kako je opisano u uputstvu za primjenu lijek. Lijek je registrovan za primjenu od strane ALIMIS BIH .

Ispitanici: U istraživanje uključen je 31 ispitanik, po dvije grupe ispitanika. Jedna grupa je imala 15 ispitanika sa psorijazom i DMT2 na terapiji metforminom kojoj se ordinira semaglutid prema postojećoj indikaciji za lijek, a druga kontrolna 16 ispitanika sa psorijazom i DMT2 koji su bili na metforminu ili bilo kojoj drugoj antidiabetesnoj terapiji, izuzev GLP-1 agonista i SGLT-2.

Ispitanici su raspoređeni u dvije kohorte Prva kohorta :pacijenti sa DMT2 i psorijazom koji su primali lijek semaglutid uz dosadašnju antidiabetesnu terapiju; Druga kohorta :pacijenti sa psorijazom i DMT2, ali koji su ostali na dosadašnjoj antidiabetesnoj terapiji i nisu dobijati lijek semaglutid. Kod svih pacijenata dijagnoza psorijaze je bila postavljena na osnovu tipične kliničke slike, postojanja jasno ograničenih eritematoznih plakova sa neadherentnom bjeličastom skvamom utvrđenih kliničkim pregledom i skoriranjem putem PASI scora [4].

Svim ispitanicima, tokom posmatranog perioda bilo je dozvoljeno korištenje lokalne terapije (lokalni keratolitik).

Ispitanici su uporedno odgovarali po dobi i polu. Dob ispitanika obe grupe je od 18-70 godina, a u uzorku su zastupljeni ispitanici oba pola. Navedenim odabirom ispitanika te veličinom samog uzorka osigurala se reprezentativnost uzorka i objektivni rezultati istraživanja za ispitivanu populaciju.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

- Pacijenti koji su potpisali lično pristanak za učešće u studiji,
- Pacijenti sa tipičnom kliničkom slikom umjereno teške do teške plak psorijaze (PASI SCORE ≥ 10) i DMT2 koji je dijagnostikovao najmanje 6 mjeseci prije uključivanja u studiju,
- Pacijenti koji su na terapiji propisanoj od strane endokrinologa (kohorta 1 pacijenti na metforminu u maksimalno tolerisanoj dozi i semaglutidu, kohorta 2 pacijenti na metforminu u maksimalno tolerisanoj dozi i nekoj drugoj antidiabetesnoj terapiji, izuzev na terapiji GLP-1 RA I SGLT-2 inhibitorima),

- Pacijenti koji nisu liječeni imunosupresivnom terapijom, podatak dobijem uvidom u istoriju bolesti,

Kriterijumi za neuključivanje/isključivanje u studiju:

- Drugi oblici psorijaze (pustulozna, gutatna, eritrodermijska, inverzna),
- Druge hronične, upalne bolesti, kao što su reumatoidni artritis, Sjorgenov sindrom, celijakija, upalne bolesti crijeva, sistemski eritemski lupus, vitiligo, Hashimoto sindrom, autoimuni hepatitis (podatak dobijen uvidom u medicinsku istoriju),
- Primjena lijekova koji mogu izazvati pojavu psorijaze (litij, sistemski antimalarici, sistemski kortikosteroidi) – unazad 3 mjeseca, podatak dobijem uvidom u istoriju bolesti.
- Sistemska terapija vulgarne psorijaze 3 mjeseca prije uključenja u studiju (retinoidi, metotreksat, ciklosporin, biološka th), podatak dobijem uvidom u istoriju bolesti,
- Pacijenti na terapiji ostalim GLP-1 RA izuzev semaglutida (liraglutid, dulaglutid, liksisenatid), SGLT-2 inhibitorom (empagliflozin i dapagliflozin) i NSAIL, foto UVB terapiji, podatak dobijem uvidom u istoriju bolesti,
- Pacijenti koji nisu lično potpisali pristanak za učešće u studiji.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Zahtjev ispitanika za isključivanje iz istraživanja,
- Pacijenti kod kojih je dijagnostikovano neko drugo patološko stanje, kao što su reumatoidni artritis, Sjorgenov sindrom, celijakija, upalne bolesti crijeva, sistemski eritemski lupus, vitiligo, Hashimoto sindrom, autoimuni hepatitis koje može izazvati poremećaje traženih parametara u istraživanju.
- Neželjene reakcije na semaglutid opisane u dostupnom uputstvu za lijek: mučnina, povraćanje, alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka.

4.2. Opšti parametri ispitivanja

4.2.1. Demografski i socijalnoepidemiološki podaci

- Medicinska istorija za opšte demografske, socijalno epidemiološke podatke (ime i prezime, datum rođenja, godine, pol, postojanje drugih oboljenja).

- Antropometrijske mjere (tjelesna visina i težina, indeks tjelesne mase-BMI).

4.2.2. Procjena aktivnosti bolesti kod pacijenata oboljelih od Psoriasis vulgaris

Za procjenu aktivnosti bolesti tj. površine kože zahvaćene promjenama (zahvaćenost regije, crvenilo, debljina promjene i ljuspavost promjene), korišten je PASI skor. Procjena kliničke slike psorijaze putem PASI skora, navedenom metodom, vršena je ukupno dva puta za svakog ispitanika, u toku 3 mjeseca koliko je trajalo istraživanje. Prilikom prve studijske posjete prvog dana istraživanja i druge studijske posjete nakon 12 nedelja.

Težina i aktivnost bolesti određivana je PASI skorom (PRILOG 1) i DLQI Indeksom (PRILOG 2), ukupno dva puta u toku istraživanja, prilikom prve i druge posjete.

Određivanje prisustava MS kod ispitanika je vršeno prema IDF (*International Diabetes Federation*) definiciji [157].

Biohemijski parametri

Biohemijske analize sprovedene su na uzorku krvi ispitanika, 12-14 časova nakon posljednjeg obroka, ukupno dva puta tokom istraživanja, prilikom prve i druge posjete, a pacijent su o tome bili predhodno upoznati. Dio seruma se koristito za određivanje koncentracije glukoze na tašte, inzulina na tašte, HgbA1c, urata, ukupnog holesterola, triglicerida, te LDL i HDL holesterola što je obavljeno u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske .

Drugi dio seruma se koristio za određivanje koncentracije serumskog CRP, Hcy, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-17 i IL-23. Konačna analiza ovih biohemijskih parametara je obavljena u Centru za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banja Luci.

Praćenje sigurnosti primjene lijeka semaglutid, odnosno njegovih neželjenih reakcija (najčešće neželjene reakcije: mučnina, povraćanje, alergijska reakcija na mjestu primjene lijeka) kod pacijenata koji imaju DMT2 i psorijazu, vršilo se telefonskim putem, 3 puta tokom 3 mjeseca istraživanja.

Tehnike mjerenja: Serumska koncentracija CRP, Hcy, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-17 i IL-23, vrijednosti glikemije na tašte i HbA1c su određivane iz venske krvi, kao i određivanje

ukupnog holesterola, triglicerida, LDL-holesterola, HDL-holesterola i mokraćne kiseline u serumu.

1. Serumske koncentracija TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-17 i IL-23 određivane su ELISA-Enzyme linked immunosorbent assay tehnikom i to komercijalni kitovi -Bio Legend ELISA MAX Deluxe Sets, Bio Legend, San Diego, CA (u istim mjernim jedinicama).
2. Vrijednosti glikemije na tašte i HbA1c određivane su iz venske krvi enzimatskom metodom sa heksakinaza glukozo-6-fosfat dehidrogenazom (Roche Diagnostic).
3. Vrijednosti insulina natašte i urata-mokraćne kiseline, održivane biohemijском metodom i izražene su u istim mjernim jedinicama
4. Određivanje ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-holesterola i LDL-holesterola u serumu vršeno je biohemijским kolorimetrijskim testovima:
 - za mjerenje holesterola korištena je metoda fotometrije;
 - vrijednosti HDL-holesterola određivana je korištenjem PEG homogenog enzima i acikloheksan sulfata;
 - LDL-holesterol određen je metodom po Friedwaldu,
 - vrijednosti triglicerida određivana fotometrijski sa ultravioletnim svjetlom i glicerol-fostaf oksidazom (metoda GPO-PAP).
 - Hcy.

Pacijenti su praćeni klinički i laboratorijski (PASI skor i DLQI skor, HbA1c, GUK na tašte, inzulin na tašte, urati, lipidni status, CRP, Hcy, interleukini) prilikom dvije studijske posjete 0' i 3' mjesec, te su se navedeni parametri mjerili ukupno dva puta.

Osnovna posjeta:

Pacijent je bio obavezan prije početka kliničkog pregleda i uzorkovanja seruma potpisati Informisani pristanak za pacijenta, u kojem su objašnjene sve procedure, kao i

njegova prava i obaveze tokom studijskog ispitivanja u kome će dobrovoljno učestvovati. Nakon potpisivanja Informisanog pristanka obavi se klinički pregled od strane dermatovenerologa (PASI skor i DLQI skor) i endokrinologa, kao i uzorkovanje krvi za bihemijske i hormonske analize šećera u krvi (GUK), holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, insulin natašte, HbA1c, urata), te za određivanje nivoa CRP, Hcy, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-17 i IL-23. Uzimanja uzorka krvi (ukupno dvije epruvete) vršilo se u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, bez ikakvih troškova za pacijenta.

Tokom narednih 12 sedmica ispitivanja, pacijent je bio pozivan telefonskim putem, svakih 30 dana-ukupno 3 puta, kako bi se potvrdilo uzimanje lijeka ili eventualno postojanje neželjenih reakcija na lijek, opisanih u dostupnom uputstvu za lijek.

Posjeta nakon 12 sedmica:

Pacijentu se obavljao klinički pregled od strane dermatovenerologa i endokrinologa, kao i uzorkovanje krvi za bihemijske i hormonske analize (šećera u krvi (GUK), ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, triglicerida, insulin na taste, HbA1c, urata), kao i za određivanje nivoa CRP, Hcy, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-17 i IL-23. Uzimanja uzorka krvi (ukupno dvije epruvete) vršilo se u Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske, bez troškova za pacijenta.

4.3. Statistička analiza

Statistička obrada dobijenih rezultata urađena je u statističkom softverskom paketu R 4.2.3.

Za određivanje učestalosti, mjera centralne tendencije, mjera varijabiliteta i grafičko prikazivanje izračunatih vrijednosti korištena je deskriptivna statistika.

Učestalosti pojavljivanja kategorijalnih varijabli jednog ili više nezavisnih uzoraka su poređene upotrebom Hi-kvadrat testa (χ^2 , *Chi-square Test*) i Fišerovog testa tačne vjerovatnoće (*Fisher's exact Test*). Za poređenje učestalosti dihotomnih podataka kod zavisnih uzoraka upotrebljen je McNemar-ov test.

Analiza numeričkih podataka i izbor odgovarajućeg testa je zavisio od raspodjele podataka. Za određivanje normalnosti raspodjele korištene su vrijednosti skjunita (od -3 do +3 – normalna raspodjela) i kurtozisa (od -1 do +1 – normalna raspodjela), te Shapiro-Wilk test. Studentov t-test (T test za dva nezavisna uzorka) korišten je za poređenje srednjih vrijednosti dva nezavisna uzorka kod normalne distribucije numeričkih podataka, dok je kod odstupanja od normalne raspodjele korišten Man Vitnijev U test (*Mann Whitney U Test*) za dva uzorka. Za poređenje srednjih vrijednosti numeričkih podataka kod više od dva nezavisna uzorka kod normalne raspodjele numeričkih podataka korištena je ANOVA, dok je Kraskal-Volisov test (*Kruskal-Wallis Test*) korišten kao neparametarski test. T test za dva zavisna uzorka (upareni t-test) je korišten za poređenje srednjih vrijednosti između dva podudarna uzorka, dok je u slučaju odstupanja od normalne distribucije podataka korišten Vilkoksonov test (*Wilcoxon signed-rank test*) za poređenje dva zavisna uzorka. Za poređenje više od dva zavisna uzorka korištena ANOVA za ponovljenja mjerenja ukoliko je distribucija numeričkih podataka bila normalna.

Za izračunavanje povezanosti dvije varijable korišteni su koeficijenti korelacije, Pirsonov i Spirmanov koeficijent korelacije, što je ukazalo u kojoj su mjeri promjene vrijednosti jedne varijable povezane s promjenama vrijednosti druge varijable.

Svi rezultati su smatrani statistički značajnim ako je $p \leq 0,05$ i visoko statistički značajnim ako je $p < 0,001$. U primjerima gdje su dobijeni visoko statistički značajni rezultati, pisan je nivo statističke značajnosti ($< 0,001$).

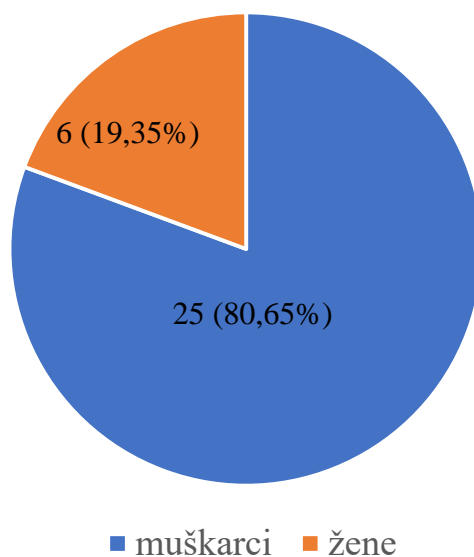
5. REZULTATI

5.1. Socio-demografske, biheviornane i kliničke karakteristike pacijenata sa psorijazom

U ovu kliničku studiju je bio uključen 31 pacijent sa dijagnozom psorijaze i dijabetes melitusa tip 2 sa distribucijom muškog pola 80,65%, a ženskog pola 19,35% (Tabela 1) (Slika 8). Statistička analiza je pokazala da je značajno bilo više muških ispitanika u odnosu na ženske ispitanike (Test proporcija za jedan uzorak sa korekcijom kontinuiteta, $\chi^2= 11,65$, $df=1$, $p<0,001$) (Tabela 1). Pacijenti su imali od 27 do 70 godina života, prosječne starosti 57,9, te je utvrđeno da nije bilo razlike u starosti ispitanika između polova (T-test za nezavisne uzorke, $t=0,51$, $df=8,91$, $p=0,62$).

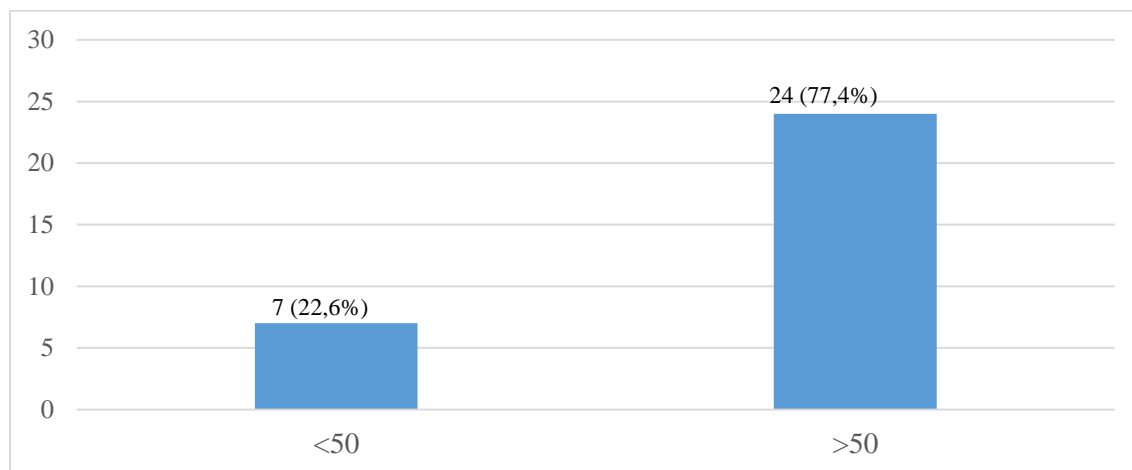
Tabela 1. Starost ispitanika i zastupljenost polova

Pol	broj	%	Starost ispitanika (aritmetička sredina)	Min	Max	SD
Muškarci	25	80,65	58,4	27	70	11,2
Žene	6	19,35	56,2	46	70	9,2
ukupno	31	100	57,9	27	70	10,7



Slika 8. Distribucija ispitanika prema polu

Prema godinama života, pacijente smo podijeli u dvije grupe. Prvu grupu su činili pacijenti starosti do 50. godine života, a drugu grupu pacijenti koji su imali više od 50 godina (između 51 i 70 godina) Utvrđeno je da je psorijaza bila značajno češća kod pacijenata koji su imali preko 50 godina (Test proporcija za jedan uzorak sa korekcijom kontinuiteta, $\chi^2=9.32$, $df = 1$, $p=0,002$) (Slika 9).



Slika 9. Distribucija pacijenata u odnosu na starost

Tabela 2 prikazuje učestalost komorbiditeta i štetnih navika kod svih ispitanika.

Tabela 2. Komorbiditeti i štetna navike kod svih ispitanika

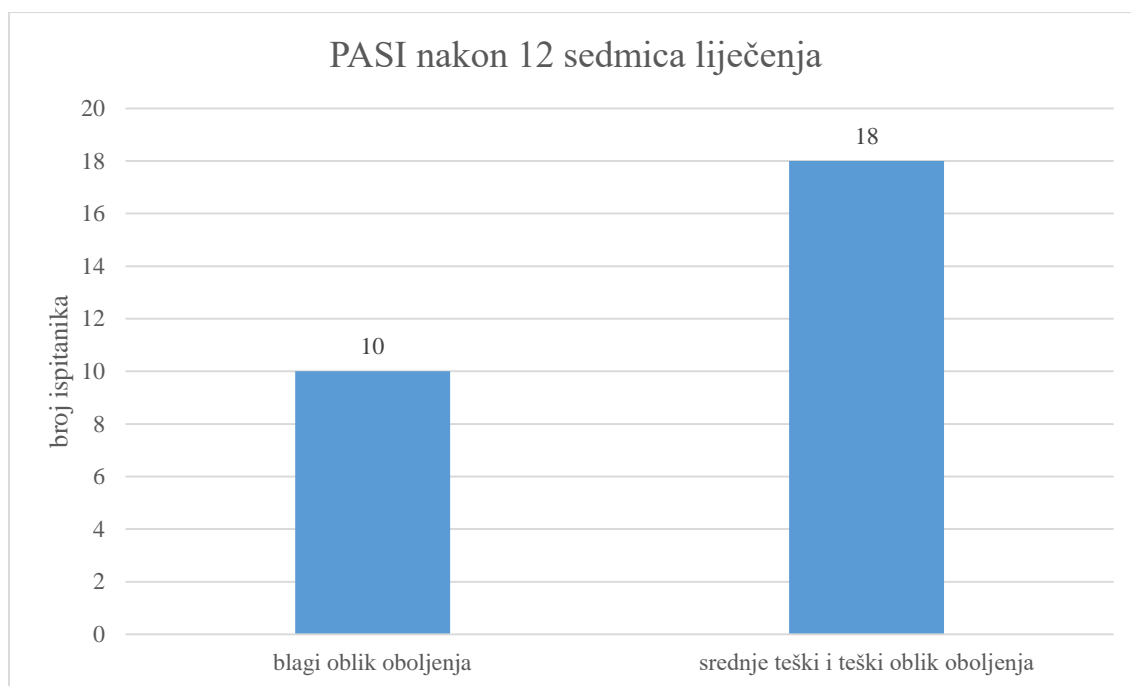
		Broj	%
Srčani udar	Da	1	3,2
	Ne	30	96,8
Moždani udar	Da	0	-
	Ne	31	100
Pušenje	Aktivni pušač	7	22,6
	Bivši pušač	13	41,9
	Ne	11	35,5
Alkohol	Povremeno	19	61,3
	Ne	12	38,7
Depresija	Da	2	6,5
	Ne	21	67,7
	Sklonost	8	25,8
Vježbanje	Ne	20	64,5
	Redovno	1	3,2
	Neredovno	10	32,3

Na početku ove studije svi pacijenti (31/31) sa psorijazom su imali srednje tešku i tešku kliničku sliku oboljenja (srednja vrijednost PASI skora 21,3, standardna devijacija $\pm 9,2$).

Tokom posmatranog perioda tri pacijenta su isključena iz studije. Dva pacijenta su isključena zbog opisanih neželjenih efekata lijeka (mučnina, povraćanje), a jedan pacijent zbog pogoršanja osnovne bolesti.

Od ukupnog broja ispitanika uključenih u ovu kliničku studiju, njih 13 (46,4%) je uz lokalnu terapiju primalo sistemska terapiju (Semaglutid), dok je 15 (53,6%) pacijenata bilo na lokalnoj terapiji.

Slika 10 prikazuje PASI nakon 12 sedmica liječenja kod svih pacijenata uključenih u ovu studiju (srednja vrijednost PASI skora nakon 12 sedmica liječenja kod svih pacijenata 13,9, standardna devijacija $\pm 8,6$).



Slika 10. Distribucija svih pacijenata sa psorijazom u odnosu na PASI nakon 12 sedmica liječenja

Poredeći vrijednosti PASI skora kod svih pacijenata sa psorijazom prije terapije i nakon 12 sedmica terapije uočeno je da je došlo do značajnog pada srednje vrijednosti PASI skora (21,3 na prema 13,9) (T test za zavisne uzorke, $t=4,3$, $df=27$, $p=0,0002$).

Analizirajući težinu kliničke slike psorijaze prema polnoj i dobnoj strukturi, uočena je razlika između muških i ženskih ispitanika (Hi-kvadrat test, $\chi^2=9,14$, $df=1$, $p<0,05$)

(Tabela 3), te razlika između ispitanika prema godinama života (Hi-kvadrat test, $\chi^2=9,14$, $df=1$, $p<0,05$) (Tabela 4).

Tabela 3. Težina kliničke slike psorijaze prema polnoj strukturi ispitanika na početku studije

Grupa	Pol		<i>p</i>
	Muški N (%)	Ženski N (%)	
Teški oblik oboljenja	22 (78,6)	6 (21,4)	0,002*

*statistička značajnost, $p\leq 0,05$

Tabela 4. Težina kliničke slike psorijaze prema dobnoj strukturi ispitanika na početku studije

Grupa	Dob		<i>p</i>
	<50 N (%)	>50 N (%)	
Teški oblik oboljenja	22 (78,6)	6 (21,4)	0,002*

*statistička značajnost, $p\leq 0,05$

Tabela 5 prikazuje učestalost komorbiditeta i štetnih navika u odnosu na grupu ispitanika (pacijenti koji su tretirani Semaglutidom i pacijenti koji nisu tretirani Semaglutidom).

Tabela 5. Komorbiditeti i štetna navike u odnosu na grupu ispitanika

		Pacijenti tretirani Semaglutidom		Pacijenti koji nisu tretirani Semaglutidom	
		broj	%	broj	%
Srčani udar	Da	1	7,7	0	-
	Ne	12	92,3	15	100
Moždani udar	Da	0	-	0	-
	Ne	13	100	15	100
Pušenje	Aktivni pušač	2	15,4	5	33,33
	Bivši pušač	7	53,8	5	33,33

	Ne	4	30,8	5	33,33
Alkohol	Povremeno	8	61,5	10	66,7
	Ne	5	38,5	5	33,3
Depresija	Da	1	7,7	1	6,7
	Ne	9	69,2	9	60
	Sklonost	3	23,1	5	33,3
Vježbanje	Ne	6	46,2	11	73,3
	Redovno	0	-	1	6,7
	Neredovno	7	53,8	3	20

5.2. Efekat lokalne terapije na težinu bolesti kod pacijenata sa psorijazom

Prije terapije lokalnim sredstvima nijedan pacijent nije imao blagi oblik bolesti, da bi nakon terapije broj pacijenata sa blagim oblikom bolesti bio viši, a takođe je došlo i do smanjenja broja pacijenata sa srednje teškim teškim oblikom bolesti (Tabela 6). Međutim, nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom, nije došlo do značajnog poboljšanja kliničkog stanja pacijenata sa psorijazom (Mek-Nemarov test, $p > 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 6. Efekat lokalne terapije na težinu bolesti mjerenu PASI skorom kod pacijenata sa psorijazom

Procjena težine psorijaze					
Težina psorijaze mjerena PASI skorom	Prije lokalne terapije		Poslije lokalne terapije (poslije 12 sedmica)		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Blag oblik bolesti	0	0	4	100	0,09
Teržak i srednje težak oblik bolesti	15	57,7	11	42,3	

PASI skor- indeks raširenosti i težine kožnih promjena kod psorijaze;

5.3. Efekat Semaglutida na težinu bolesti kod pacijenata sa psorijazom

Terapija Semaglutidom je statistički značajno poboljšala kliničku sliku kod pacijenata sa psorijazom kod pacijenata sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti (Mek-Nemarov test, $p < 0,05$). Nakon 12 sedmica broj pacijenata sa blagim oblikom bolesti je

porastao, a broj pacijenata sa teškom kliničkom slikom se smanjio sa 13 (65%) na 7 (35%) (Tabela 7).

Tabela 7. Efekat Semaglutida na težinu bolesti mjerenu PASI skorom kod pacijenata sa psorijazom

Procjena težine psorijaze					
Težina psorijaze mjerena PASI skorom	Prije terapije Semaglutidom		Poslije terapije Semaglutidom (poslije 12 sedmica)		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Blag oblik bolesti	0	0	6	100	0,01*
Težak i srednje težak oblik bolesti	13	65	7	35	

PASI skor- indeks raširenosti i težine kožnih promjena kod psorijaze; * statistička značajnost

5.4. Glukoregulacija, lipidni status i mokraćna kiselina kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni lokalnom terapijom

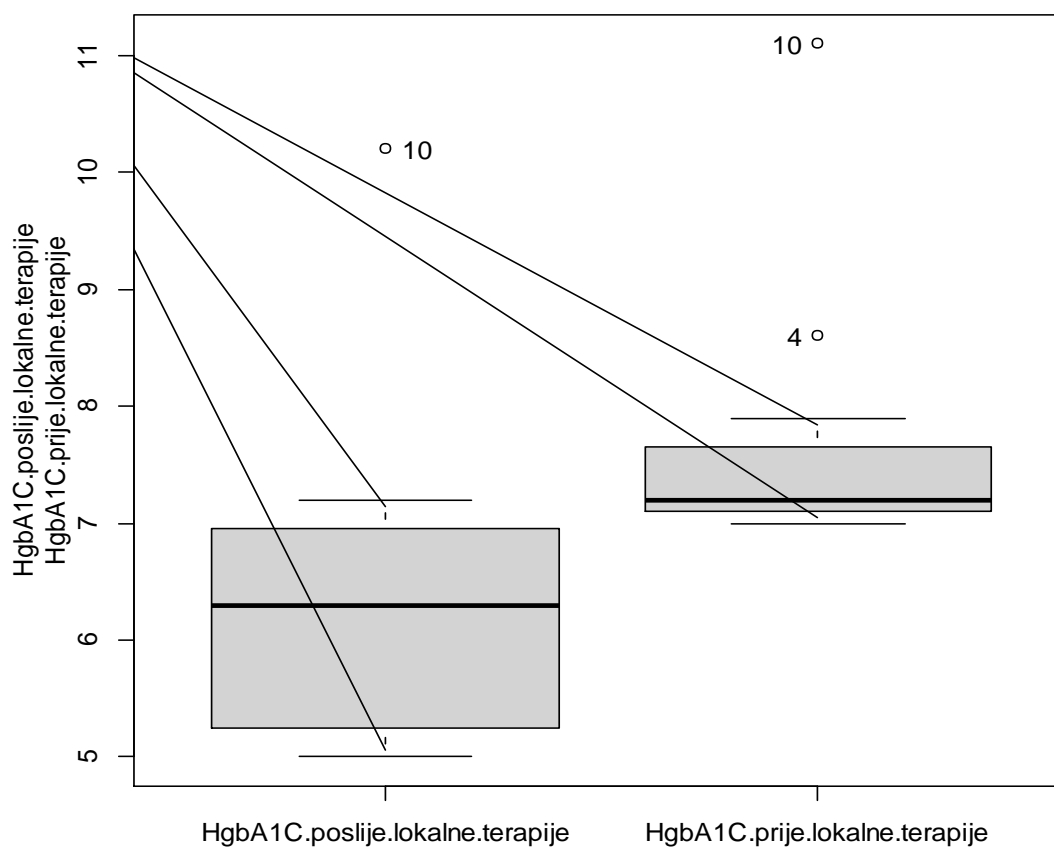
Nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom uočen je visoko značajan pad u medijanama HgbA1C kod pacijenata sa psorijazom prije i poslije 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom a koji nisu liječeni Semaglutidom (Vilkoksonov test, $p < 0,001$) (Tabela 8) (Slika 11). Razlike nije bilo u medijanama prije i poslije 12 nedeljnog tretmana lokalnom terapijom za serumske vrijednosti ukupnog holesterola, triglicerida, HDL, LDL, glukoze i inzulina, kao ni u srednjim vrijednostima mokraćne kiseline i homocisteina (Vilkoksonov test, T test za zavisne uzorke, $p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8. Glukoregulacija, lipidni status, mokraćna kiselina i homocistein prije i nakon 12 sedmica pacijenata liječenih lokalnom terapijom

Parametri	Pacijenti tretirani lokalnom terapijom		<i>p</i>
	Prvo mjerenje	Mjerenje nakon 12 sedmica	
Lipidi			
Ukupni holesterol (mmol/L)	5.1±1.1	5.1±1.2	0.5
Trigliceridi (mmol/L)	1.6±0.7	1.7±1	0.4

HDL (mmol/L)	1.2±0.3	1.2±0.4	0.9
LDL (mmol/L)	3.6±1.2	3.4±1	0.2
Glukoregulacija			
Glukoza (mmol/L)	6,4 (3,7)	6,1 (1,1)	0,8
HgbA1C (%)	7,2 (0,6)	6,3 (1,7)	0,001**
Inzulin (µIU/mL)	11 (20,4)	10,8 (8,7)	0,2
Mokraćna kiselina	382,9±83,2	399,2±100,5	0,4
Homocistein	10,07±2,27	12,32±5,09	0,08

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± SD ili medijana (IQR). *statistička značajnost, $p \leq 0,05$; **veoma visoka statistička značajnost, $p < 0,001$. HbA1c: glikozilovani hemoglobin A1c; HDL-C: kolesterol lipoproteina visoke gustine; LDL-C: kolesterol lipoproteina niske gustine.



Slika 11. Grafikon medijana serumskih koncentracija HgbA1C prije i poslije 12 sedmica tretmana lokalnom terapijom

5.5. Glukoregulacija, lipidni status, mokraćna kiselina i homocistein kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni Semaglutidom

Terapija Semaglutidom je poslije 12 sedmica liječenja pacijenata sa psorijazom dovela do značajnog pada srednje vrijednosti LDL, kao i značajnog pada medijane HgbA1C (T test za zavisne uzorke, $p < 0,05$; Vilkoksonov test, $p < 0,05$) (Tabela 9) (Slika 12 i 13). Iako je uočen pad serumskih koncentracija ukupnog holesterola, triglicerida, HDL, glukoze, inzulina i mokraćne kiseline nakon 12 nedeljne terapije Semaglutidom, to sniženje srednjih vrijednosti i medijana nije bilo značajno (Vilkoksonov test, T test za zavisne uzorke, $p > 0,05$) (Tabela 9). Mjerenje homocisteina je pokazalo da je došlo do neznatnog porasta vrijednosti homocisteina nakon 12 sedmica terapije Semaglutidom što nije bilo statistički značajno (Tabela 9).

Tabela 9. Glukoregulacija, lipidni status, mokraćna kiselina i homocistein prije i nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom

Parametri	Pacijenti liječeni Semaglutidom		<i>p</i>
	Prvo mjerenje	Mjerenje nakon 12 sedmica	
Lipidi			
Ukupni holesterol (mmol/L)	5.2±1.1	4.6±1.2	0.2
Trigliceridi (mmol/L)	1,8 (0,9)	1,5 (1,5)	0,3
HDL (mmol/L)	1,1±0,2	1,07±0,3	0,4
LDL (mmol/L)	3,6±1	2,8±0,9	0,03*
Glukoregulacija			
Glukoza (mmol/L)	7 (3,2)	6,3 (1,4)	0,3
HgbA1C (%)	7,3 (0,2)	6,1 (0,8)	0,02*
Inzulin (μIU/mL)	11,4±7,5	10,8±6,7	0,7
Mokraćna kiselina	361,2±97,9	358,6± 76,6	0,9
Homocistein	9,44±2,21	10,91±2,84	0,15

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± SD ili medijana (IQR). *statistička značajnost, $p \leq 0,05$; **veoma visoka statistička značajnost, $p < 0,001$. HbA1c: glikozilovani hemoglobin A1c; HDL-C: holesterol lipoproteina visoke gustine; LDL-C: holesterol lipoproteina niske gustine.

5.6. Inflamatorni parametri na početku i nakon 12 sedmica kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni lokalnom terapijom

Analizom dobijenih rezultata nakon ELISA metode, pokazano je da nije bilo značajnog pada inflamatornih parametara nakon liječenja pacijenata sa lokalnom terapijom iako je zabilježen pad serumskih koncentracija svih inflamatornih parametara testiranih ovim istraživanjem osim IL-1 β za koji je uočen blagi porast nakon lokalne terapije (T test za zavisne uzorke, $p < 0,05$; Vilkoksonov test, $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,05$) (Tabela 10).

Tabela 10. Inflamatorni parametri prije i poslije 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom

Inflamatorni parametri	Pacijenti tretirani lokalnom terapijom		<i>p</i>
	Prvo mjerenje	Mjerenje nakon 12 sedmica	
CRP (mg/L)	9,6 \pm 10,7	7,6 \pm 8,3	0,5
IL-1 β (pg/mL)	0,5 (0,9)	0,6 (0,6)	0,9
TNF- α (pg/mL)	0 (1,2)	0 (0,1)	0,1
IL-6 (pg/mL)	5,6 (12,2)	2,3 (3,6)	0,1
IL-17 (pg/mL)	0	0	-
IL-23 (pg/mL)	87,5 (59,1)	51,6 (55,2)	0,1

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost \pm SD ili medijana (IQR). *statistička značajnost, $p \leq 0,05$; ** veoma visoka statistička značajnost, $p < 0,001$;

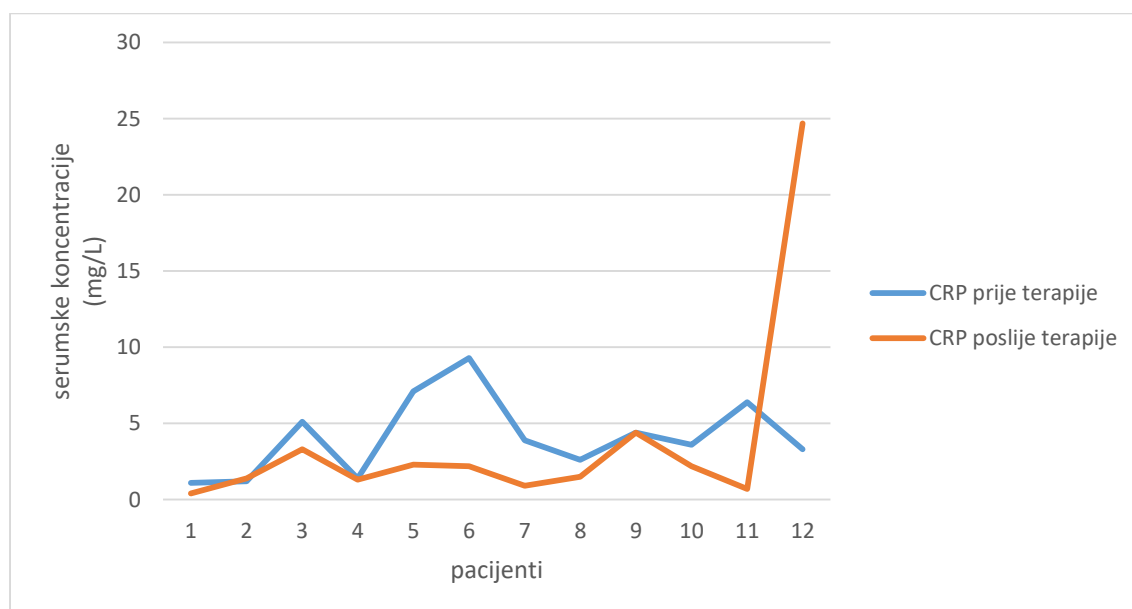
5.7. Inflamatorni parametri na početku i nakon 12 sedmica kod pacijenata sa psorijazom koji su liječeni Semaglutidom

Nakon 12 sedmica liječenja pacijenata Semaglutidom, uočen je značajan pad medijane CRP (Vilkoksonov test, $p < 0,05$) (Tabela 11) (Slika 14), kao i značajan pad medijane IL-6 kod pacijenata sa psorijazom (Vilkoksonov test, $p < 0,05$) (Tabela 11) (Slika 15). Kod jednog pacijenta je došlo doporasta CRP nakon 12. nedeljne terapije Semaglutidom što se vidi na Slici 14, ali to nije uticalo na statističku značajnost. Takođe, zabilježen je i pad serumskih koncentracija inflamatorni parametara, IL-1 β , TNF- α i IL-23, međutim nije bilo značajne razlike u mjerenjima ELISA metodom na početku i nakon 12 sedmica liječenja (Vilkoksonov test, $p > 0,05$, $p > 0,05$; T test za zavisne uzorke, $p > 0,05$) (Tabela 11).

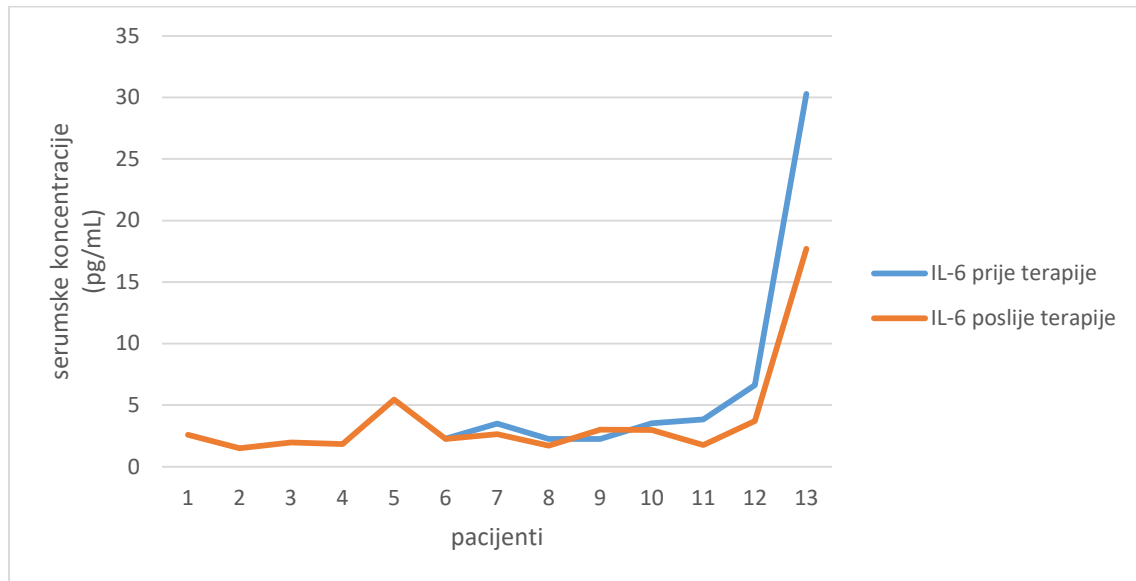
Tabela 11. Inflamatorni parametri prije i poslije 12 sedmica liječenja pacijenata Semaglutidom

Inflamatorni parametri	Pacijenti tretirani Semaglutidom		<i>p</i>
	Prvo mjerenje	Mjerenje nakon 12 sedmica	
CRP (mg/L)	3,8 (3,1)	1,9 (1,4)	0,01*
IL-1β (pg/mL)	0,8 (0,4)	0,6 (1)	0,3
TNF-α (pg/mL)	0 (0)	0 (0)	1
IL-6 (pg/mL)	3,5 (2,3)	2,8 (1,1)	0,05*
IL-17 (pg/mL)	0	0	-
IL-23 (pg/mL)	51,9 \pm 30,2	41,2 \pm 27,1	0,2

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost \pm SD ili medijana (IQR). *statistička značajnost, $p \leq 0,05$; ** veoma visoka statistička značajnost, $p < 0,001$;



Slika 14. Serumske koncentracije CRP prije i poslije 12. nedeljne terapije Semaglutidom



Slika 15. Serumске концентрације IL-6 prije i poslije 12. nedeljne terapije Semaglutidom

Poređenje glukoregulacije, lipidnog statusa, mokraćne kiseline i inflamatornih parametara nakon 12. nedeljne terapije kod pacijenata liječenih kombinovanom terapijom (Semaglutid i lokalna terapija) i pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom

Tabela 12. Glukoregulacija, lipidni status, mokraćna kiselina i homocistein nakon 12 sedmica kod dve grupe pacijenata

	Pacijenti liječeni Semaglutidom	Pacijenti liječeni lokalnom terapijom	<i>p</i>
Parametri			
Lipidi			
Ukupni holesterol (mmol/L)	4,7±1,2	5,1±1,1	0,4
Trigliceridi (mmol/L)	1,5 (1,5)	1,4 (1)	0,3
HDL (mmol/L)	1,1±0,3	1,2±0,4	0,3
LDL (mmol/L)	2,8±0,9	3,4±1,01	0,1
Glukoregulacija			
Glukoza (mmol/L)	6,3 (1,4)	6,1 (1,1)	0,6
HgbA1C (%)	6,1 (0,8)	6,3 (1,7)	0,8
Inzulin (μIU/mL)	10,8 (8,7)	9,3 (6,1)	0,2
Mokraćna kiselina	358,6± 76,6	399,2±100,5	0,2
Homocistein	10,91±2,84	12,32±5,09	0,4

Podaci su izraženi kao učestalost i srednja vrijednost ± SD.

Poređenjem dve grupe pacijenata, uočeno je da nije bilo značajne razlike u serumskim koncentracijama lipida, glukoze, HgbA1C, inzulina, mokraćne kiseline, homocisteina te inflamatornih parametara nakon 12 sedmica liječenja dve grupe pacijenata (T test za nezavisne uzorke, Man-Vitni test, $p>0,05$) (Tabela 11 i Tabela 12).

Tabela 13. Inflamatorni parametri kod dve grupe pacijenata nakon 12 sedmica

Procjena težine psorijaze					
Težina psorijaze mjerena PASI skorom	Pacijenti liječeni lokalnom terapijom		Pacijenti liječeni Semaglutidom		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Blag oblik bolesti	4	40	6	60	0.43
Srednje težak i težak oblik bolesti	11	61,1	7	38,9	

Podaci su izraženi kao učestalost i srednja vrijednost \pm SD.

5.8. Težina kliničke slike psorijaze mjerena PASI skorom nakon 12 sedmica liječenja kod dve grupe pacijenata

Tabela 13 prikazuje poređenje kliničke slike nakon 12 sedmica terapije pacijenata koji su liječeni Semaglutidom i pacijenata koji su tretirani lokalnom terapijom. Iako je broj pacijenata sa blagim oblikom bolesti koji su liječeni kombinovanom terapijom (Semaglutid i lokalna terapija) bio veći u poređenju sa brojem pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom (6 na prema 4), nije uočena statistički značajna razlika (Fišerov test tačne vjerovatnoće, $p>0,05$).

Tabela 14. Poređenje efekta lokalne terapije i Semaglutida nakon 12 sedmica liječenja na težinu bolesti mjerenu PASI skorom kod pacijenata sa psorijazom

	Pacijenti liječeni Semaglutidom	Pacijenti liječeni lokalnom terapijom	<i>p</i>
Inflamatorni parametri			
CRP (mg/L)	1,9 (1,4)	3,5 (9,7)	0,06
IL-1β (pg/mL)	0,5 (1)	0,6 (0,5)	0,9
TNF-α (pg/mL)	0 (0)	0 (0,1)	0,2

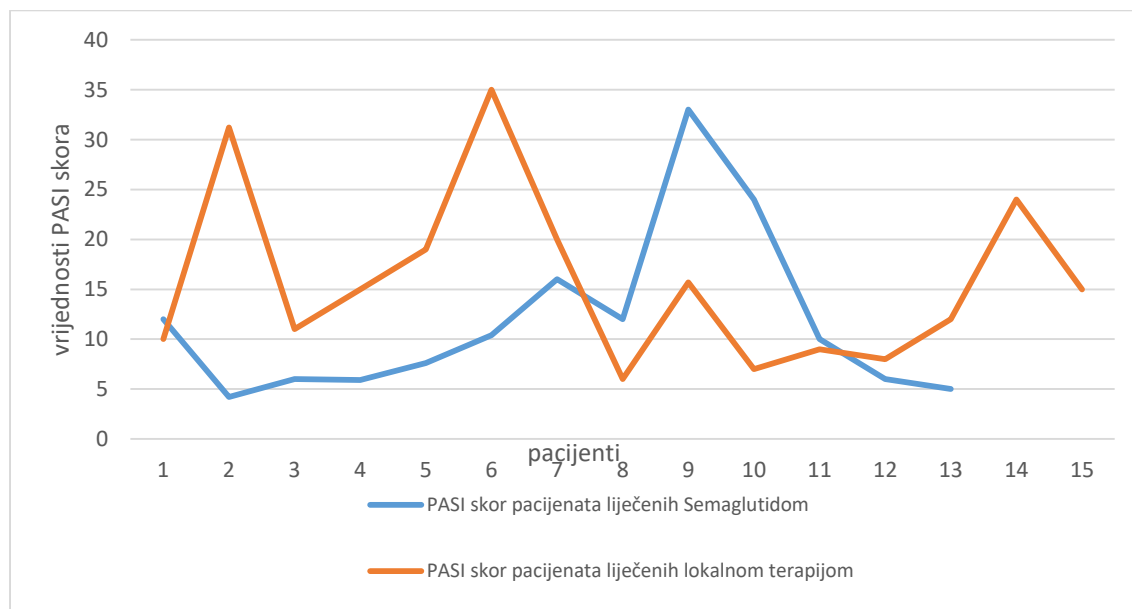
IL-6 (pg/mL)	2,6 (1,2)	5,7 (7,4)	0,1
IL-17 (pg/mL)	0	0	-
IL-23 (pg/mL)	41,4 (32,03)	51,6 (55,2)	0,1

5.9. Vrijednosti PASI skora kod pacijenata sa psorijazom

Medijana PASI skora nakon prvog mjerenja kod pacijenata liječenih Semaglutidom je iznosila 21 (IQR=19,8), dok je nakon terapije Semaglutidom došlo do značajnog pada vrijednosti PASI skora koji je iznosio 10 (IQR=6) (Vilkoksonov test, $p=0,002$).

Srednja vrijednost PASI skora kod pacijenata liječenih lokalnom terapijom nakon prvog mjerenja je bio 20,6 (SD=8,9), a nakon 12 sedmica je srednja vrijednost PASI skora iznosila 15,9 (SD=8,7). Uočeno je da je došlo do značajnog pada vrijednosti PASI skora i kod pacijenata tretiranih lokalnom terapijom (T test za zavisne uzorke, $p=0,03$).

Poredeći medijane PASI skora pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom sa vrijednostima medijana pacijenata koji su liječeni Semaglutidom, pokazano je da nije bilo značajne razlike u medijanama (Man-Vitnjev test, $p=0,2$) (Slika 15).



Slika 15. Vrijednosti PASI skora kod pacijenata sa psorijazom nakon 12 sedmica

(A) prije terapije semaglutidom



(B) nakon terapije semaglutidom



Slika br 16. Kožne promjene lumbosakralne regije tretirane semaglutidom sa dobrim kliničkim odgovorom; prije **(A)** i nakon 12 nedelja primjene semaglutida **(B)**

5.10. Kvalitet života pacijenata sa psorijazom

Analizirajući kvalitet života pacijenata sa psorijazom koji su liječeni lokalnom terapijom pokazano je da lokalna terapija kojom su pacijenti tretirani nije značajno poboljšala kvalitetu života kod ovih pacijenata (Mek-Nemarov test, $p > 0,05$) (Tabela 15).

Tabela 15. Indeks kvaliteta života kod pacijenata liječenih lokalnom terapijom, Dermatology Life Quality Index-DLQI: Indeks kvaliteta života u dermatologiji;

DLQI					
DLQI	Pacijenti liječeni lokalnom terapijom (prvo mjerenje)		Pacijenti liječeni lokalnom terapijom (mjerenje nakon 12 sedmica)		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Bez efekta	0	0	2	100	0,7
Mali efekat	2	50	2	50	
Srednji efekat	6	50	6	50	
Veoma izražen efekat	7	58,3	5	41,7	

Tabela 16. Indeks kvaliteta života kod pacijenata liječenih Semaglutidom

DLQI					
DLQI	Pacijenti liječeni Semaglutidom (prvo mjerenje)		Pacijenti liječeni Semaglutidom (mjerenje nakon 12 sedmica)		<i>p</i>
	N	%	N	%	
Bez efekta	0	0	2	100	0,04*
Mali efekat	2	20	8	80	
Srednji efekat	2	50	2	50	
Veoma izražen efekat	9	90	1	10	

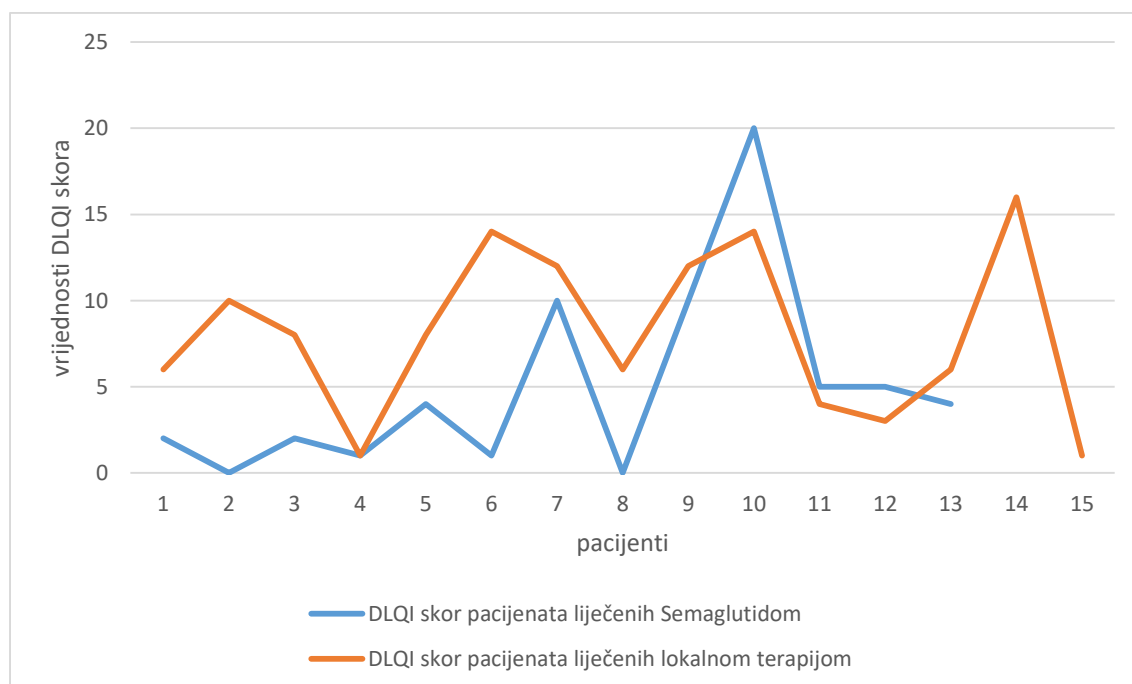
Poslije 12 sedmica liječenja Semaglutidom pacijenata sa psorijazom, uočeno je da značajno došlo do poboljšanja kvalitete života u odnosu na period prije terapije Semaglutidom obzirom da je došlo do smanjenja broja pacijenata kod kojih je psorijaza uticala na kvalitet življenja (Mek-Nemarov test, $p < 0,05$) (Tabela 16).

5.11. Vrijednosti DLQI skora kod pacijenata sa psorijazom

Medijana DLQI skora prije terapije Semaglutidom iznosila je 14 (IQR=5), a nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom medijana DLQI skora je bila 4 (IQR=4). Pad vrijednosti medijane DLQI skora je bio značajan i pokazao je da kombinovana terapija (Semaglutid i lokalna terapija) poboljšavaju kvalitetu života pacijenata sa psorijazom (Vilkoksonov test, $p = 0,002$).

Prvo mjerenje DLQI skor prije liječenja pacijenata lokalnom terapijom pokazalo je da je srednja vrijednost DLQI skora iznosila 10,1 (SD=4,3). Lokalna terapija kojom su pacijenti tretirani 12 sedmica je dovela do značajnog pada srednje vrijednosti DLQI skora koja je iznosila 8,1 (SD=4,8) (T test za zavisne uzorke, $p = 0,007$).

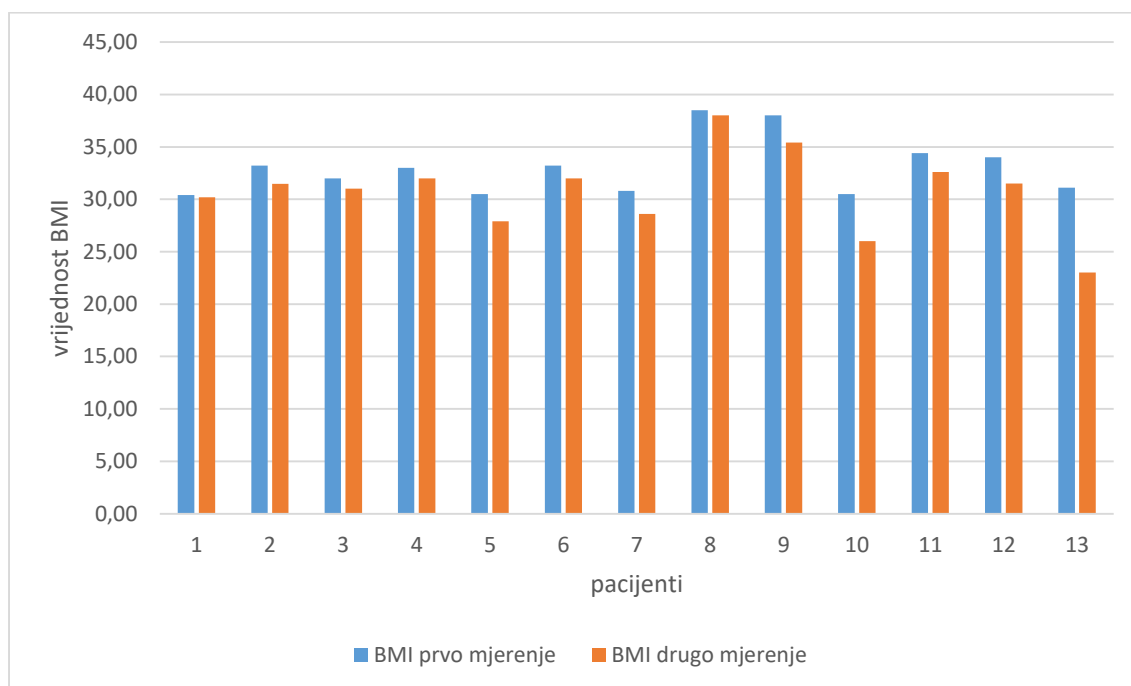
Poredeći medijane DLQI skora pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom i Semaglutidom (8 [IQR=7] na prema 4 [IQR=4]), utvrđeno je da nakon 12 sedmica nije bilo razlike u vrijednostima medijana (Man-Vitni test, $p = 0,13$) (Slika 17).



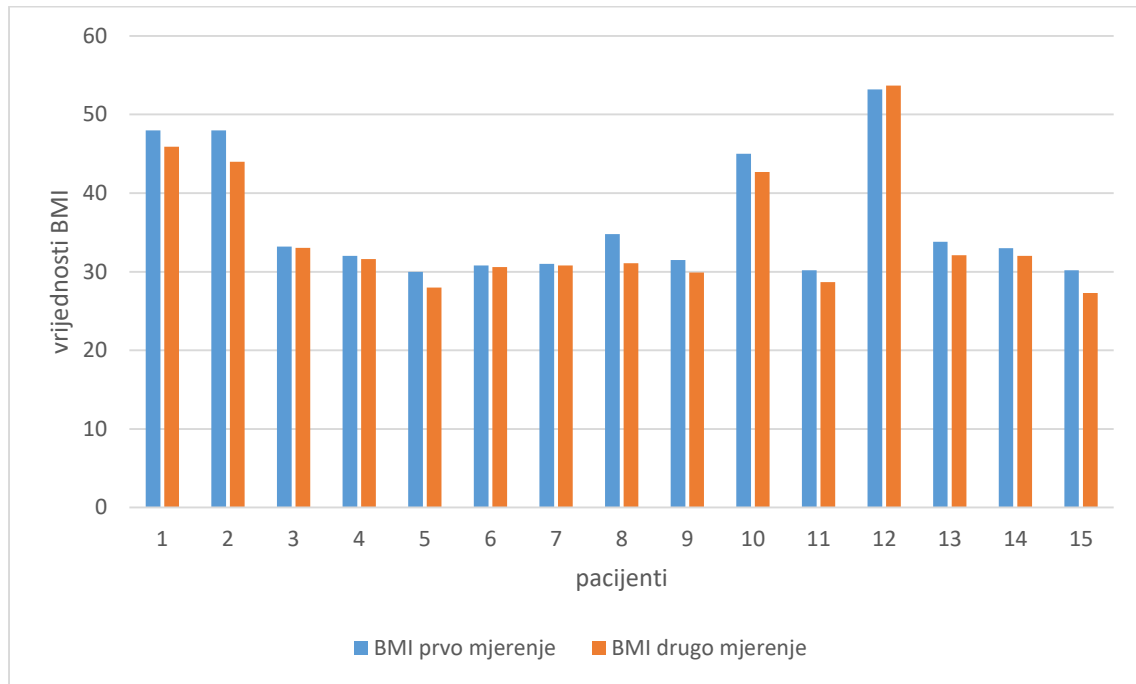
Slika 17. Vrijednosti DLQI skora kod pacijenata sa psorijazom nakon 12 sedmica

5.12. Indeks tjelesne mase kod pacijenata sa psorijazom

Srednja vrijednost BMI u grupi pacijenata liječenih semaglutidom prije liječenja bila je $33,04 \pm 2,7$, a značajno se smanjila nakon 12 sedmica liječenja na $30,7 \pm 3,8$ (T test zavisne uzorke, $p < 0,001$) (Slika 18). Takođe, značajno smanjenje vrednosti BMI primjećeno je kod pacijenata liječenih samo lokalnim tretmanom, kod kojih je srednja vrednost BMI pre terapije bila $36,3 \pm 7,9$, a poslije 12 sedmica $34,8 \pm 7,9$ (T test za zavisne uzorke, $p < 0,001$) (Slika 19).



Slika 18. Vrijednosti BMI prije i nakon terapije Semaglutidom



Slika 19. Vrijednosti BMI prije i nakon liječenja lokalnom terapijom

5.13. Povezanost toka prognoze bolesti i konzumacije alkohola kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom

Prema konzumaciji alkohola ispitanici ovog istraživanja su podijeljeni na grupu koja povremeno konzumira alkohol i na grupu pacijenata koji su izjavili da ne piju alkoholna pića.

Analizirajući povezanost težine kliničke slike psorijaze i konzumacije alkohola kod pacijenata prije liječenja lokalnom terapijom utvrđeno je da je srednja vrijednost PASI broja kod ispitanika koji povremeno piju alkohol iznosila 19,3 (SD=9,4), a u grupi koja ne konzumira alkohol srednja vrijednost PASI broja je bila 23,2 (SD=8,4) što nije bilo statistički značajno (T test za nezavisne uzorke, $t=0,82$, $df=8,99$, $p=0,43$). Srednja vrijednost PASI broja nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom kod ispitanika koji su povremeno konzumirali bila je 16,1 (SD=9,8), dok je od pacijenata koji nisu bili konzumenti alkoholnih pića iznosila 15,4 (SD=6,9). Utvrđeno je da nije bilo značajne razlike u srednjim vrijednostima PASI broja između poređenih grupa nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom (T test za nezavisne uzorke, $t=-0,16$, $df=10,9$, $p=0,88$).

Poredeći srednje vrijednosti PASI broja prije liječenja pacijenata lokalnom terapijom i 12 sedmica nakon lokalne terapije utvrđeno je postoji visoka statistički značajna

razlika između pacijenata koji su povremeno konzumirali alkohol i pacijenata koji nisu pili alkoholna pića (ANOVA za ponovljena mjerenja, $F=0,13$, $df=1$, $p<0,001$) (Tabela 17).

Tabela 17. Poređenje vrijednosti PASI broja prije i nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom u odnosu na konzumaciju alkohola

	PASI prije liječenja lokalnom terapijom	PASI nakon liječenja lokalnom terapijom	<i>p</i>
Povremeno konzumiranje alkohola	19,3±9,4	16,1±9,8	p<0,001**
ne	23,2±8,4	15,4±6,9	

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± SD. *statistička značajnost, $p\leq 0,05$; ** veoma visoka statistička značajnost, $p<0,001$;

5.14. Povezanost toka prognoze bolesti i konzumacije alkohola kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom

Prije liječenja pacijenata Semaglutidom, srednja vrijednost PASI broja kod grupe koja je povremeno pila alkohol bila je 24,9 (SD=8,1), dok je kod ispitanika koji nisu konzumirali alkohol iznosila 17,5 (SD=11,3), te nije uočena značajna razlika u srednjim vrijednostima PASI broja između poređenih grupa (T test za nezavisne uzorke, $t=-1,28$, $df=6,61$, $p=0,24$). Nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom, srednja vrijednost PASI broja kod ispitanika koji su povremeno konzumirali alkohol bila je 11,9 (SD=9,4), dok je srednja vrijednost kod pacijenata koji su anamnestički izjavili da ne piju alkoholna pića bila 11,4 (SD=7,6). Ni nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom nije uočena značajna razlika između poređenih grupa (T test za nezavisne uzorke, $t=-0,1$, $df=10$, $p=0,92$).

Kada su upoređene vrijednosti PASI broja prije i nakon liječenja Semglutidom u odnosu na alkohol, utvrđena je visoka statistički značajna razlika između medijana kod poređenih grupa (ANOVA za ponovljena mjerenja, $F=0,79$, $df=1$, $p<0,001$) (Tabela 18).

Tabela 18. Poređenje vrijednosti PASI broja prije i nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom u odnosu na konzumaciju alkohola

	PASI prije liječenja Semaglutidom	PASI nakon liječenja Semaglutidom	<i>p</i>
Povremeno konzumiranje alkohola	24,9±8,1	11,9±9,4	<0,001**
ne	17,5±11,3	11,4±7,6	

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± SD. *statistička značajnost, $p \leq 0,05$; ** veoma visoka statistička značajnost, $p < 0,001$;

5.15. Povezanost toka prognoze bolesti i pušenja cigareta kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom

Srednja vrijednost PASI broja prije liječenja lokalnom terapijom kod aktivnih pušača iznosila je 19,1 (SD=8,6), kod bivših pušača 25,5 (SD=10,9), a kod nepušača 17,1 (SD=6,3). Nije utvrđena statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima između poređenih grupa (ANOVA, $F=1,23$, $df=2$, $p=0,32$). Takođe nije uočena ni značajna razlika u srednjim vrijednostima PASI broja između aktivnih pušača (13,9±4,6), bivših pušača (20,04±12,9) i nepušača (13,6±6,5) nakon liječenja pacijenata lokalnom terapijom (ANOVA, $F=0,85$, $df=2$, $p=0,45$).

Statistička analiza je pokazala da postoji visoko značajna razlika između srednjih vrijednosti PASI broja prije i nakon liječenja pacijenata lokalnom terapijom između aktivnih pušača, bivših pušača i nepušača (ANOVA za ponovljenja mjerenja, $F=1,32$, $df=2$, $p < 0,001$) (Tabela 19).

Tabela 19. Poređenje vrijednosti PASI broja prije i nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom u odnosu na pušački status

	PASI prije liječenja lokalnom terapijom	PASI nakon liječenja lokalnom terapijom	<i>p</i>
Aktivni pušači	19,1±8,6	13,9±6,5	p<0,001**
Bivši pušači	25,5±10,9	20,04±12,9	
Nepušači	17,1±6,3	13,6±6,5	

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± SD. *statistička značajnost, $p \leq 0,05$; ** veoma visoka statistička značajnost, $p < 0,001$;

5.16. Povezanost toka prognoze bolesti i pušenja cigareta kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom

Srednja vrijednost PASI broja kod aktivnih pušača prije liječenja Semaglutidom iznosila je 19 (SD=2,8), bivših pušača 25,6 (SD=10,9) i nepušača 17,15 (SD=8,7). Između aktivnih pušača, bivših pušača i nepušača nije utvrđena značajna razlika u srednjim vrijednostima PASI broja (ANOVA, $F=1$, $df=2$, $p=0,4$), što znači da pušenje cigareta nije značajno uticalo na težinu kliničke slike prije liječenja pacijenata Semaglutidom.

Nakon liječenja Semaglutidom, srednja vrijednost PASI broja kod aktivnih pušača iznosila je 11 (SD=7,07), kod bivših pušača 14,1 (SD=10,6), a kod nepušača 7,9 (SD=2,9). Zaključeno je da ne postoji statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima PASI broja između aktivnih pušača, bivših pušača i nepušača nakon terapije Semaglutidom (ANOVA, $F=0,67$, $df=2$, $p=0,53$).

Poredeći srednje vrijednosti PASI broja prije i nakon liječenja Semaglutidom utvrđeno je da postoji visoka statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima PASI broja između aktivnih pušača, bivših pušača i nepušača (Tabela 20) (ANOVA za ponovljenja mjerenja, $F=1,2$, $df=2$, $p<0,001$).

Tabela 20. Poređenje vrijednosti PASI broja prije i nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom u odnosu na pušački status

	PASI prije liječenja Semaglutidom	PASI nakon liječenja Semaglutidom	<i>p</i>
Aktivni pušači	19±2,8	11±7,07	p<0,001**
Bivši pušači	25,6±10,9	14,1±10,6	
Nepušači	17,5±8,7	7,9±2,9	

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost ± SD. *statistička značajnost, $p\leq 0,05$; ** veoma visoka statistička značajnost, $p<0,001$;

5.17. Korelacija toka prognoze bolesti i inflamatornih parametara kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom

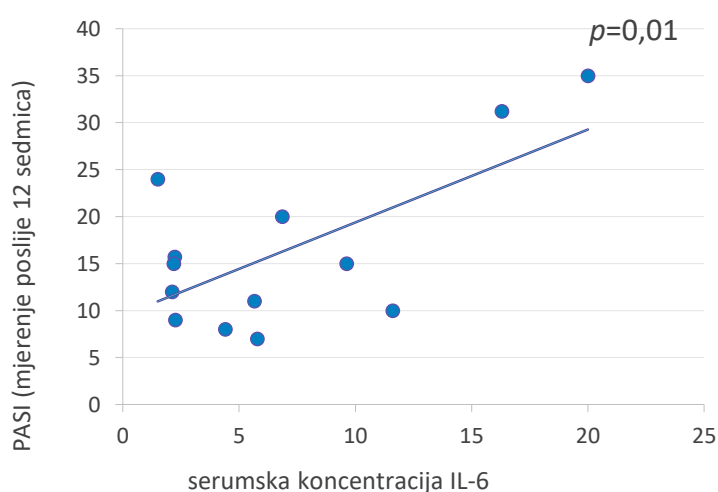
Poslije 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom ($r=0,66$; $p=0,01$) uočena je pozitivna statistički značajna visoka korelacija između vrijednosti PASI skora i serumskih vrijednosti IL-6 što znači da postoji značajna povezanost poboljšanja kliničke slike i smanjenih srumskih vrijednosti IL-6 nakon 12 nedeljne lokalne terapije (Tabela 21) (Slika 20). Prije i poslije liječenja lokalnom terapijom nije bilo značajne povezanosti između

vrijednosti PASI skora i serumskih vrijednosti inflamatornih parametara, CRP, IL-1 β , TNF- α , IL-17 i IL-23 (Tabela 21).

Tabela 21. Povezanost PASI skora i inflamatornih parametara prije i nakon lokalne terapije

	Prije lokalne terapije r (p)	Poslije lokalne terapije r (p)
CRP	0,15 (0,59)	0,05 (0,85)
IL-1β (pg/mL)	0,1 (0,7)	0,19 (0,49)
TNF-α (pg/mL)	-0,05 (0,85)	0,1 (0,7)
IL-6 (pg/mL)	0,29 (0,4)	0,66 (0,01)*
IL-17 (pg/mL)	-	-
IL-23 (pg/mL)	0,46 (0,08)	0,22 (0,42)

r – Pirsonov koeficijent korelacije i Spirmanov koeficijent korelacije; statistička značajnost na nivou $p \leq 0,05$.



Slika 20. Korelacija između serumske koncentracije IL-6 i vrijednosti PASI skora nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom

5.18. Korelacija toka prognoze bolesti i inflamatornih parametara kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom

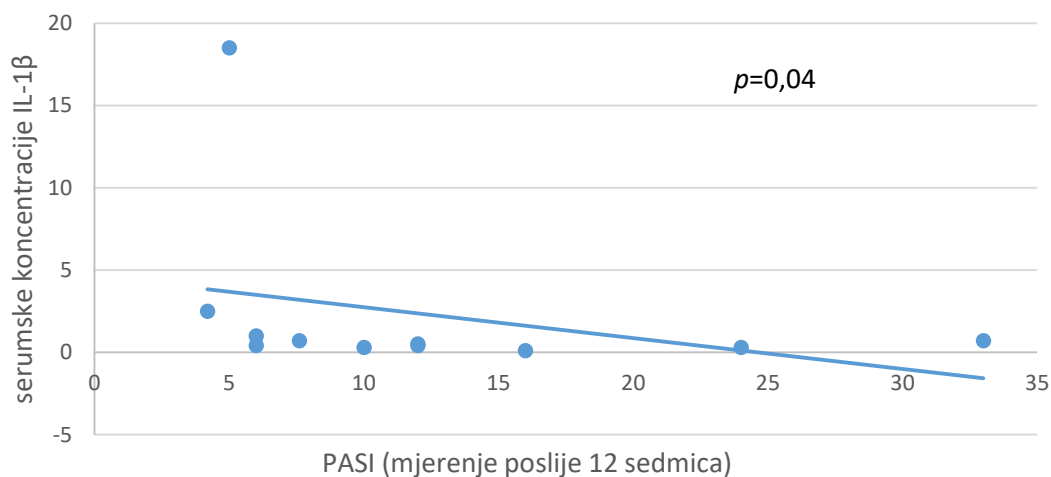
Nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom ($r=-0,63$; $p=0,04$) uočena je negativna statistički značajna visoka korelacija između vrijednosti PASI skora i serumskih vrijednosti IL-1 β što znači da postoji značajna povezanost poboljšanja kliničke slike i smanjenih serumskih vrijednosti IL-1 β nakon 12. nedeljne terapije Semaglutidom (Tabela 22) (Slika 21). Analizirajući povezanosti kliničke slike izražene kroz vrijednost PASI skora kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom i ostalih inflamatornih parametara nakon prvog

mjerenja i nakon 12 sedmica, nije utvrđena značajna korelacija vrijednosti PASI skora i serumskih koncentracija parametara kod pacijenata sa psorijazom (Tabela 22).

Tabela 22. Povezanost PASI skora i inflamatornih parametara prije i nakon terapije Semaglutidom

	Prije terapije Semaglutidom <i>r (p)</i>	Poslije terapije Semaglutidom <i>r (p)</i>
CRP	-0,36 (0,25)	-0,02 (0,94)
IL-1β (pg/mL)	-0,01 (0,97)	-0,63 (0,04)*
TNF-α (pg/mL)	-0,39 (0,21)	-0,4 (0,22)
IL-6 (pg/mL)	0,07 (0,87)	0,15 (0,63)
IL-17 (pg/mL)	-	-
IL-23 (pg/mL)	0,15 (0,63)	0,11 (0,73)

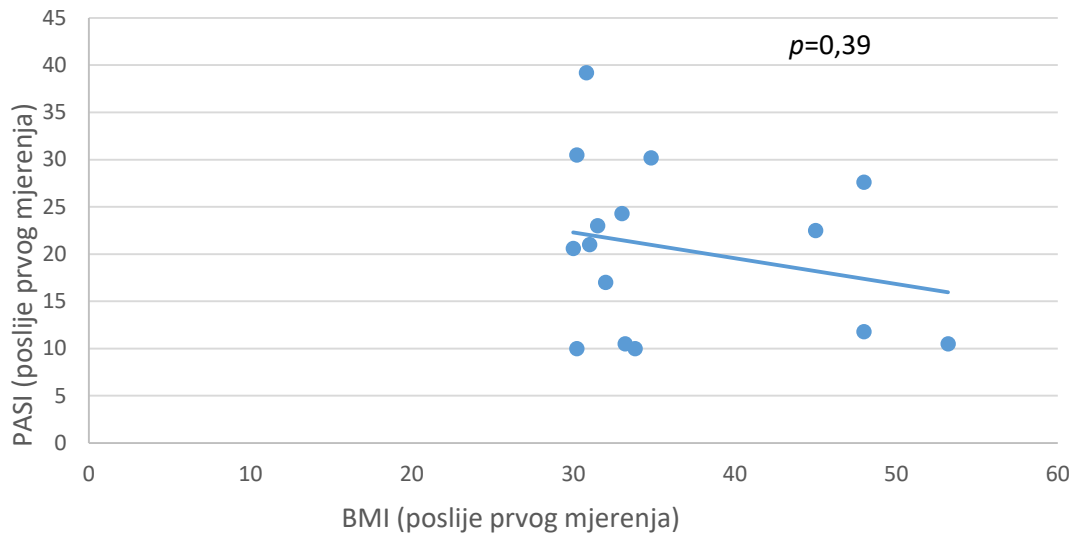
r – Pirsonov koeficijent korelacije i Spirmanov koeficijent korelacije; statistička značajnost na nivou $p \leq 0,05$.



Slika 21. Korelacija između serumske koncentracije IL-1 β i vrijednosti PASI skora nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom

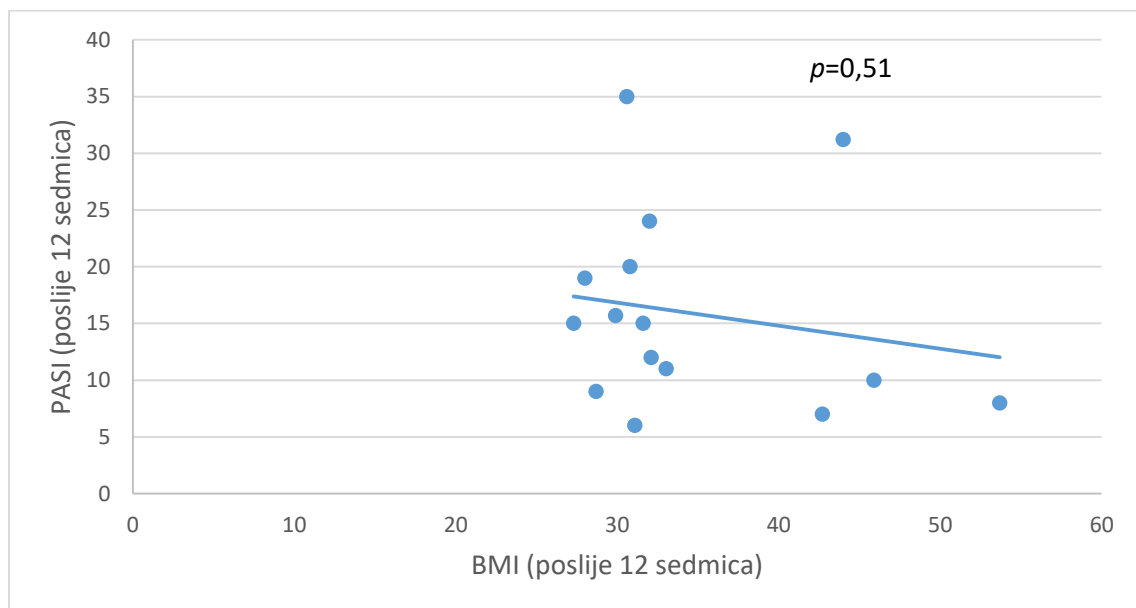
5.19. Korelacija toka prognoze bolesti i indeksa tjelesne težine kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom

Mjerenje i analiza vrijednosti PASI skora i BMI je pokazala da nakon prvog mjerenja kod pacijenata sa psorijazom nije bilo statistički značajne korelacije (Pirsonov koeficijent korelacije $r = -0,24$; $p = 0,39$) što je prikazano na Slici 22.



Slika 22 Korelacija između vrijednosti PASI skora i BMI nakon prvog mjerenja kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom

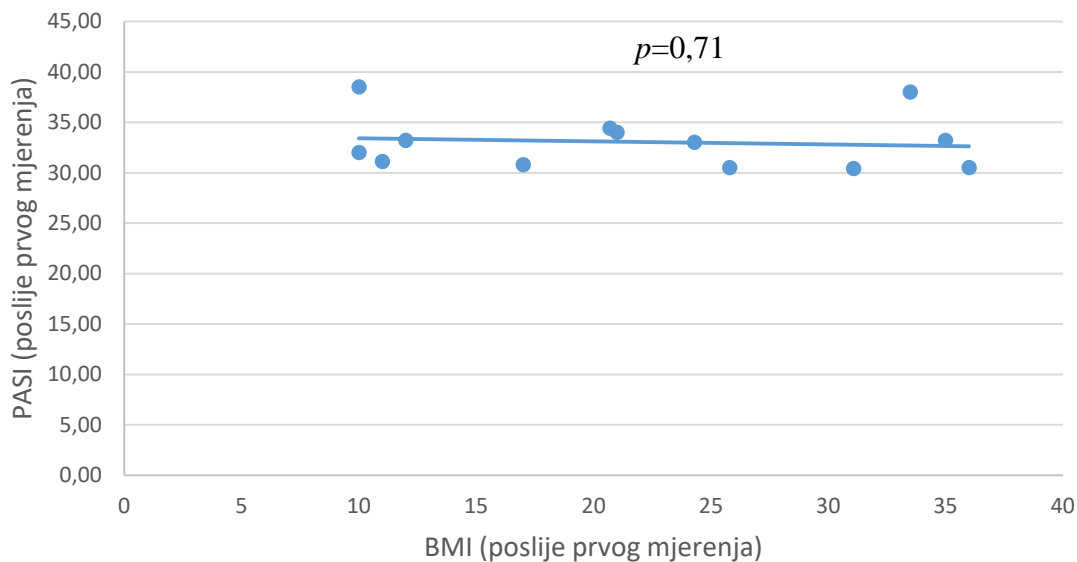
Slika 23 prikazuje korelaciju vrijednosti PASI skora i BMI koji su izmjereni nakon 12 sedmica liječenja lokalnom terapijom. Nije uočena značajna korelacija između vrijednosti PASI skora i BMI kod pacijenata sa psorijazom nakon 12. nedeljne lokalne terapije (Pearsonov koeficijent korelacije $r=-0,18$; $p=0,51$).



Slika 23 Korelacija između vrijednosti PASI skora i BMI nakon 12 sedmica kod pacijenata koji su liječeni lokalnom terapijom

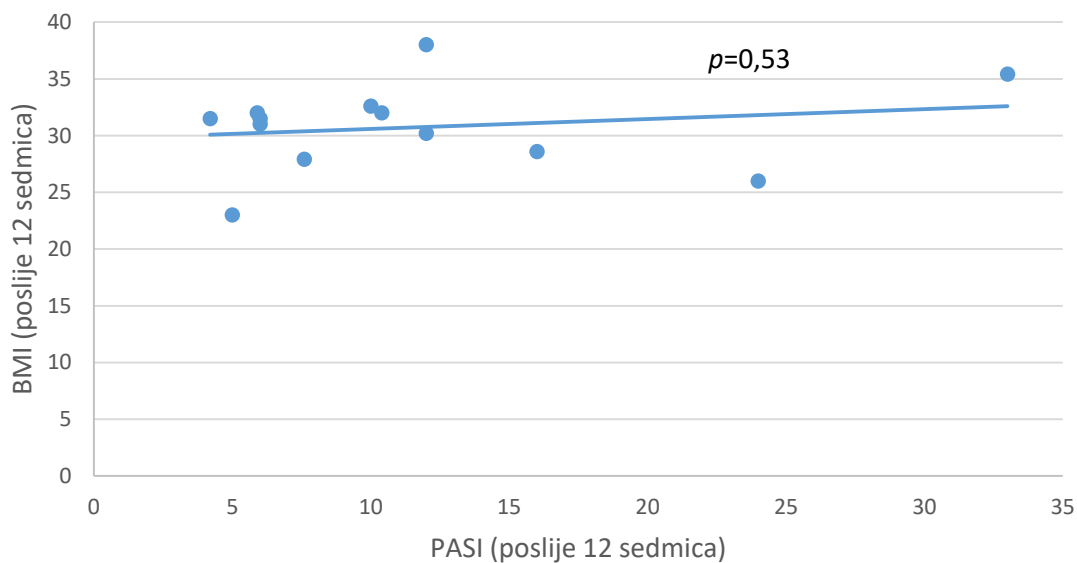
5.20. Korelacija toka prognoze bolesti i indeksa tjelesne težine kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom

Kod pacijenata koji liječeni Semaglutidom vrijednosti PASI skora nisu bile u značajnoj korelaciji sa vrijednostima BMI nakon prvog mjerenje što je prikazano na Slici 24 (Pirsonov koeficijent korelacije $r=-0,11$; $p=0,71$).



Slika 24. Korelacija između vrijednosti PASI skora i BMI nakon prvog mjerenja kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom

Takođe, nije uočena korelacija nakon 12 sedmica između vrijednosti PASI skora i BMI kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom (Pirsonov koeficijent korelacije, $r=0,19$, $p=0,53$) (Slika 25) što znači da poboljšanje kliničke slike kod pacijenata sa psorijazom a koji su liječeni Semaglutidom nije značajno uticalo na indeks tjelesne mase.



Slika 25. Korelacija između vrijednosti PASI skora i BMI nakon 12 sedmica kod pacijenata koji su liječeni Semaglutidom

6. DISKUSIJA

Pregledom literature, posljednjih godina se uočava izuzetno interesovanje za ispitivanje pleiotropnih efekata GLP-1RA. Njihova uloga na gubitak tjelesne mase kod pacijenata koji ih primaju, kao i snižavanja nivoa glukoze u plazmi, odavno je već poznata [127]. Međutim, ono što je danas cilj različitih studija i istraživanja, jeste utvrditi šire antiinflamatorno dejstvo ovih lijekova kod ljudi, a što je već dokazano u nekoliko pretkliničkih modela [128, 129] .

Klinička ispitivanja se danas vrše u cilju dokazivanja antiinflamatornog efekta GLP-1RA u različitim tkivima i organima, što bi doprinijelo saznanju o širokom spektru djelovanja ovih lijekova.

Dokazano je da, GLP-1 RA mogu biti korisni za liječenje hronične inflamatorne bolesti uključujući nealkoholni steatohepatitis, aterosklerozu, neurodegenerativne bolesti, dijabetičku nefropatiju, astmu i psorijazu [136, 137, 138].

Poredeći druge slične radove dostupne iz literature, čini se da je naša studija prva ovakvog tipa, koja je ispitivala uticaj semaglutida na inflamatorni odgovor i klinički tok psorijaznih kožnih promjena, kod gojaznih pacijenata oboljelih od diabetes melitusa tipa 2.

Glavni nalazi našeg istraživanja, a koji se odnose na nalaz kliničke slike psorijaze iskazan PASI skorom, dokazali su značajno poboljšanje PASI skora nakon 12 nedelja u grupi ispitanika koji su dobijali semaglutid, u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika . Srednja vrijednost PASI skora u ovoj grupi tokom posmatranog perioda se smanjila sa PASI 21 koliko je iznosila na početku mjerenja kod pacijenata liječenih Semaglutidom, na PASI 10, kolika je izmjerena nakon terapije Semaglutidom. Čak 7 pacijenata od njih ukupno 13 sa srednje teškim i teškim oblikom bolesti, prešlo je u grupu sa blagim oblikom bolesti tokom terapije semaglutidom u posmatranom periodu. Nakon tri mjeseca primjene semaglutida naši rezultati su pokazali poboljšanje PASI skora za 52,4%.

Za razliku od grupe ispitanika koja je primala semaglutid, grupa ispitanika koji nisu primali semaglutid, ne bilježi značajno poboljšanje kliničke slike na kraju tromjesečnog perioda praćenja.

Takođe, rezultati su pokazali značajno poboljšanja kvalitete života oboljelih od psorijaze koji su primali semaglutid tokom ispitivanog perioda i to: srednja vrijednost DLQI skora prije terapije Semaglutidom iznosila je 14 (veoma veliki uticaj na život pacijenta), a

nakon 12 sedmica liječenja Semaglutidom medijana je bila 4 (mali uticaj na život pacijenta). DLQI skor, označen kao „veoma veliki uticaj psorijaze na kvalitet života“, za koji se na početku mjerenja u prosijeku izjasnilo skoro 90% ispitanika, nakon tromjesečne primjene semaglutida ovakav odgovor dalo je samo 10% ispitanika. Nakon drugog mjerenja u grupi ispitanika koja je primala lijek došlo je do značajnog poboljšanja kvalitete života, što nije bio slučaj u kontrolnoj grupi ispitanika.

Uvidom u literaturu, do sada nisu rađene klinička istraživanja ovog tipa. U literaturi nalazimo jedino prikaz slučaja Constanza i saradnika [149], koji su takođe dokazali signifikantno poboljšanje kliničke slike psorijaze iskazane PASI skorom kod jedne pacijentice koja je bolovala od psorijaze i DMT2, kod koje su pratili efekat primjene semaglutida tokom 16 nedelja, kao i poboljšanje kvaliteta života. Rezultat je pokazao znatno poboljšanje PASI skora za 19%, a takođe i značajno poboljšanje kvaliteta života iskazano putem DLQI, te značajan gubitak tjelesne težine i poboljšanja glikemijskih parametara.

Slično rezultatima ovog prikaza slučaja, mi smo takođe u našem istraživanju, pored poboljšanja kliničke slike psorijaze, utvrdili i značajan pad serumskih vrijednosti jednog od parametara glikemijske kontrole (HbA1C), u grupi oboljelih od psorijaze koja je primala semaglutid.

U drugom prikazu slučaja, iz avgusta 2023.godine, Malavazos i saradnici [159] su prikazali značajno poboljšanje PASI i DLQI nakon desetomjesečne primjene semaglutida, kod pacijentice sa psorijazom oboljele od DMT2. Meta-analize kliničkih ispitivanja u kojima je GLP 1-RA liraglutid korišćen kod psorijatičnih pacijenata sa DMT2 su pokazale pozitivne efekte na PASI skor i nivo glukoze u plazmi natašte, ali su takođe pokazale da tretman liraglutidom kod ovih pacijenata nije imao efekat na DLQI, BMI ili HbA1c [160].

Kod pacijenata sa DMT2, GLP-1R agonisti (liraglutid) dovode do ekspresije IL-17 mRNK u plakovima psorijaze [45]. Efikasnost GLP-1R agonista u inflamaciji je vjerovatno iz razloga što poboljšanje disfunkcije masnog tkiva minimizira važan izvor adipocitokina koji su neophodi da dalje izazovu i podstaknu zapaljenje u koži [140]. Ekspresija GLP-1Rs prikazana je do sada samo u ljudskim kožnim promjenama plak psorijaze, ali ne i u kulturama ljudskih keratinocita, što dalje implicira da je prisustvo pomenutih receptora u psorijatičnim plakovima ustvari posledica infiltracije imunih ćelija [162].

Smanjenje tjelesne težine može dovesti do poboljšanja kliničke slike psorijaze kod pacijenata koji su gojazni [163]. Rezultati randomizovanog ispitivanja Jensena i saradnika [164, 165], koje je obuhvatalo pacijente koji boluju ujedno i od psorijaze i od gojaznosti pokazali su da je interventna grupa, koja je bila podvrgnuta hrani niskog kalorijskog indexa, imala veći gubitak tjelesne težine, ali i značajno smanjenje PASI skora u odnosu na kontrolnu grupu. Čak je dokazano i da su gubitak težine i poboljšanje PASI skora održani u značajnoj mjeri i nakon 12 mjeseci. Poznato je da je tretman GLP-1RA povezan sa značajnim gubitkom tjelesne težine, zajedno sa snižavanjem nivoa glukoze u plazmi [160].

U radu Miliona Pakera [166] dokazano je da djelovanje semaglutida direktno utiče na poboljšanje glikemijske kontrole, ujedno dovodi i do efikasnog gubitka tjelesne mase, ali i da smanjuje disfunkciju masnog tkiva i upalu, te istovremeno poboljšava kliničku sliku psorijaze.

Ovi nalazi odgovaraju rezultatima naše studije u kojima je dokazan statistički značajan pad vrijednosti BMI kod pacijenata tretiranih semaglutidom, nakon 12 nedelja terapije u odnosu na početak mjerenja, što je bilo u korelaciji sa poboljšanjem kliničke slike psorijaze iskazane PASI skorom. U grupi netretiranih pacijenata nije bilo značajnog pada BMI. Gojaznost je danas faktor rizika za pojavu, ali i pogoršanje postojeće psorijaze, te se smatra da smanjenje tjelesne mase kod osoba sa prekomjernom tjelesnom težinom može poboljšati težinu kliničke slike psorijaze [167].

Poredeći podatke jedne meta analize iz 2021.godine [168], koja je obuhvatila 76 ispitivanja na čak 15 različitih GLP-1RA i ukupno 39 246 ispitanika, u poređenju sa placebo, ustanovljeno je da je kod pacijenata oboljelih od DMT2, sa trajanjem istraživanja najmanje 12 nedelja, svih 15 GLP-1RA je snizilo HgbA1c, nivo glukoze na tašte, kao i tjelesnu težinu pacijenata. Međutim, samo je semaglutid bio efikasan u snižavanju nivoa lipida, i to LDL i ukupnog holesterola u serumu, što odgovara i rezultatima našeg istraživanja. Tokom 12 nedelja primjene semaglutida, u tretiranoj grupi pacijenata zabilježen je značajan pad serumskih vrijednosti LDLa.

Takođe u literaturi nalazimo, meta analizu iz 2013.godine Dowlatsahi i saradnika [169], u kojoj su bili revidirani rezultati dostupni na Veb of Science, PubMed i Embase iz različitih studija u kojima su upoređivani serumski inflamatorni markeri poput IL-1b, IL-6, IL-10, CRP, ICAM-1, E-selektin i TNF-a, kod pacijenata sa psorijazom i zdravih kontrola. Od ukupno 7852 ispitanika , 3085 je imalo teški oblik psorijaze. Objedinjeni rezultati ove

meta analize, ukazali su na skromne, ali značajne povišene nivoe proinflammatoryh citokina u serumu pacijenata sa psorijazom sa umjereno teškim oblikom. Slično je ustanovljeno i u našem istraživanju, gdje smo utvrdili postojanje povišenih nivoa proinflammatoryh citokina kod pacijenata oboljelih od umjereno teške i teške psorijaze, posebno IL-6. Naši rezultati su pokazali da tokom primjene semaglutida tokom 12 nedelja, u pacijenata oboljelih od psorijaze i diabetesa, nivo serumskog IL-6 statistički značajno smanjio ($p < 0.001$). Dalje, u istoj grupi pacijenata utvrdi smo i značajnu pozitivnu korelaciju PASI skora i serumskih vrijednosti IL 6, odnosno dokazali smo da poboljšanje kliničke slike psorijaze prati pad vrijednosti proinflammatoryh citokina IL 6. Netretirana grupa ispitanika ne bilježi ovaj pad serumskog IL-6. Smanjenje nivoa proinflammatoryh citokina samim tim dalje implicira na antiinflammatoryno dejstvo semaglutida, što je i bio jedan od ciljeva našeg istraživanja.

U radu Tan i sar. [170] uočeno je takođe da je semaglutid doveo do snižavanja serumskog nivoa IL 6, ali kod gojaznih pacijenata, koji nisu oboljeli psorijaze .

Prema dostupnoj literaturi, do sada nema podataka o efektu semaglutida na serumski nivo IL 1 beta kod pacijenata sa psorijazom. Dokazana je da semaglutid snižava nivo pomenutog citokina , ali na animalnom modelu u studiji Shnaiena i saradnika [171]. U radu Tamilselvi i saradnika [173] dokazan je značajan pad IL 1b nakon 12 nedelja primjene MTX tbl u pacijenata sa psorijazom, što je bilo u korelaciji sa poboljšanjem kliničke slike. U našem istraživanju, gdje smo pratili efekat primjene semaglutida na nivo serumskog IL 1b u grupi ispitanika tretiranih semaglutidom, nije dokazana statistički značajna korelacija između PASI skora i IL 1b, kao i u netretiranoj grupi ispitanika.

Ispitivanjem serumskih vrijednosti TNFalfa kod oboljelih sa dijabetesom sa psorijazom, nismo uočili značajan pad vrijednosti TNFa kod ispitanika koji su primali semaglutid, kao ni u netretiranoj grupi.

Dosadašnja istraživanja, koja su bila usmjerena na uticaj liraglutida na veličinu psorijaznog plaka, pokazala su da liraglutid dovodi do smanjenja plaka. U radu Chena i saradnika [151], koji su ispitivali efekat liraglutida na psorijazni plak kod gojaznih miševa, dokazano je da on dovodi do smanjenja istih, i to preko direktne inhibicije IL 17 i IL 23 . Međutim, za razliku od liraglutida, u literaturi nema dostupnih kliničkih studija o uticaju primjene semaglutida na nivoe IL-17 I IL-23 u serumu kod pacijenata oboljelih od psorijaze i DMT2.

Naši rezultati su pokazali pad nivoa serumskog IL-23 u serumu ispitanika koji su 12 nedelja primali semaglutid, u odnosu na početak mjerenja, ali statistička značajnost nije utvrđena.

Uloga IL 17 (svih 6 njegovih podtipova, A-F), kao inflamatornog citokina i u psorijazi, ali i u raznim metaboličkim bolestima, je do sada puno ispitivana. U našoj studiji, primjenjujući ELISA tehniku mjerenja, u serumima naših ispitanika nismo detektovali prisutnost IL-17. Ovaj podatak može ukazivati na podatke iz literature koji takođe navode jako nisku detektabilnost ovog proinflamatornog citokina u serumu psorijaznih pacijenata, ali i značajne više vrijednosti u samom eritemoskvamoznom plaku, gdje ta vrijednost dobijena drugom tehnikom mjerenja, odnosno imunohistoemijskom metodom nakon bioptata promjene [174].

Rezultat našeg istraživanja je bio dosta iznenađujući, s obzirom da znamo važnost uloge IL-17 u kaskadi psorijaznog puta, ali njegovu povišenu vrijednost u serumu nismo pronašli. Kako nalazimo u podacima jedne meta-analize iz 2023.godine, čak znatno veći broj citokina nije pokazao značajne nivoe u crkulišućoj krvi pacijenata s psorijazom. Nije dokazana značajna korelacija između nivoa IL 4, IL 12, IL 22, IL 23, IL 35, IL 36 i TGFb sa težinom kliničke slike psorijaze. Oni su dalje primjetili da nivo citokina, baš karakterističnih za upalu u psorijazi, često nije očigledan onako kako bi se to očekivalo, čime objašnjavaju rezultate svoje analize [172].

Slične rezultate nalazimo i u radu Yilmeza i saradnika [175] gdje je ispitivano 70 pacijenata oboljelih od različitih oblika psorijaze i 50 zdravih ispitanika . gdje takođe nije utvrđena statistička značajnost u vrijednostima serumskog IL-17 kod ispitanika i kontrolne grupe. Nijedna od navedenih studija nije ispitivala efekat semaglutida na nivo IL 17 kod osoba sa dijabetesom i psorijazom. Treba napomenuti da su pacijenti sa psorijazom uključeni u našu studiju bili pacijenti sa DMT2 koji su već bili na terapiji metforminom. Postoje mnoge eksperimentalne i kliničke studije koje potvrđuju antiinflamatorna svojstva metformina koaj mogu uticati na nivo citokina [176].

Jedan od uočenih antiinflamatornih efekata semaglutida jeste efekat na smanjenje CRP-a, što se može iskoristiti kao parameter toka bolesti i prognoze psorijaze, ali su neophodna dodatna istraživanja kako bi se ovaj mehanizam u potpunosti razjasnio. U radu Verma i saradnika [177], analizom 3 randomizovana dvostrukoslijepa kontrolisana placebo istraživanja faze 3, dokazano je smanjenje CRP nakon primjene semaglutida kod pacijenata

sa gojaznošću nakon 68 nedelja praćenja. Ovi rezultati su pokazali antiinflamatorni efekat semaglutida, smanjenjem vrijednosti CRP, kod gojaznih pacijenata koji primaju semaglutid jednom sedmično.

Takođe, rezultati istraživanja Bray-a i saradnika [178] pokazali su značajno niže vrijednosti CRP kod dijabetesnih pacijenata na šestomjesečnoj primjeni semaglutida. Ovi rezultati se podudaraju s nalazima naše studije, gdje smo dokazali statistički značajan pad vrijednosti CRP, s početka mjerenja i nakon 12 nedelja primjene semaglutida, kod pacijenata sa psorijazom oboljelih od DMT2. Kod netretiranih pacijenata, nije došlo do pada vrijednosti CRP.

Poredeći rezultate jedne meta analize iz 2019.godine, Kim JE i sar. [179], prema kojoj su pacijenti sa psorijazom, posebno oni sa PASI ≥ 10 imali značajno više vrijednosti Hcy u serumu od zdravih pacijenata, možemo zaključiti da se rezultati naše studije apsolutno podudaraju sa navedenim. Međutim, rezultati naše studije nisu pokazali uticaj semaglutida na nivo Hcy u serumu tretiranih pacijenata. Ovo nije iznenađujuće, imajući u vidu da bi dugotrajna terapija metforminom mogla povećati koncentraciju homocisteina kod ovih pacijenata [180].

U svom radu Michalski i saradnici [181] navode studije u kojima je primijećeno da bolesnici sa psorijazom konzumiraju alkohol češće i u većim količinama nego zdravi pojedinci te da je uočena statistički značajna povezanost između konzumacije alkohola i pojave psorijaze kod muškaraca, ali ne i kod žena. U našem istraživanju ustanovili smo da je od ukupnog broja ispitanika gotovo dvije trećine onih koji konzumiraju alkohol svakodnevno ili povremeno, a takođe u tom omjeru su i aktivni ili bivši pušači.

Prosječna starost ispitanika iz uzorka je oko 57 godina što je u korelaciji je sa bimodalnom distribucijom psorijaze i pojavom drugog pika incidencije u 5. i 6. deceniji života [182, 183]. U radu Trettela i sar. [184] koji je ispitivao ulogu godina starosti na zdravstvenu zaštitu u Njemačkoj, a koji je obuhvatalo preko 3000 pacijenata više od 60% pacijenata je bilo dobi od 35-64 godine. U našem istraživanju utvrđena je predominacija muškog pola što je suprotnosti sa većinom dostupnih literaturnih podataka u kojima se navodi navodi da kod oboljelih od psorijaze nema predilekcije za pol [185]. Samo pojedine studije, kao što je sistematična revija iz 2021. u kojoj je razmatrano 308 radova, utvrdila je predominaciju muškog pola u odnosu na ženski [186].

Jedno od ograničenja naše studije je možda i nedovoljan broj ispitanika tretiranih semaglutidom, što je i mogući jedan od razloga ne nalaženja statističke značajnosti kod nivoa ciljnih IL17 i IL23, na kraju i na početku mjerenja. Značajan nedostatak dosadašnjih istraživanja je u tome što nema podataka o navedenim primenjivanim terapijskim modalitetima kod oboljelih od psorijaze koji imaju i DM2T.

Neke dalje dvostruko slijepo, placebo kontrolisane studije, možda studije regionalnog nivoa, na većem broju pacijenata s psorijazom, bi mogle doprinijeti boljem razumijevanju uloge semaglutida na blokadu inflamatornog odgovora posredovanog interleukinima, u psorijazi.

7. ZAKLJUČCI

1. Ovo je prva klinička studija koja je ispitala efekat 12-nedeljnog tretmana semaglutidom kod gojaznih psorijaznih pacijenata oboljelih od DMT2, a koja je pokazala višestruke kliničke i naučne rezultate.
2. Rezultati ove studije jasno su dokazali klasni efekat GLP 1-RA u liječenju psorijaze.
3. Primjenom semaglutida tokom 12 nedelja, kod pacijenata sa teškim oblikom psorijaze, došlo je do značajnog poboljšanja PASI skora, za više od 50%.
4. Ovi rezultati su u korelaciji sa mjerenim kvalitetom života pacijenata koji su primali semaglutid, a koji je nakon primjene ovog lijeka poboljšan za 70 %.
5. Semaglutid je u periodu od 12 nedelja primjene pored već poznatih dokazanih efekata na gubitak tjelesne težine, potvrdio i svoje pleiotropne efekte: doveo je do značajnog smanjenja nivoa proinflamatornih citokina, posebno IL-6, koji se smatra jednim od markera kaskadnog puta inflamacije u psorijazi, ali i do statistički značajnog smanjenja vrijednosti CRP u serumu u odnosu na početak mjerenja.
6. Takođe je uočeno smanjenje nivoa serumskog IL-23 u ispitivanoj grupi u odnosu na početak mjerenja, ali bez statističke značajnosti.
7. Statistički značajno je došlo do smanjenja vrijednosti nivoa LDL u serumu kod ispitanika koji su primali semaglutid.
8. Svi ovi rezultati ukazuju da bi semaglutid mogao biti lijek koji bi svojim kombinovanim djelovanjem mogao poboljšati liječenje psorijaze i njenih komorbiditeta, kao što su gojaznost i DMT2.
9. Imajući u vidu da semaglutid već ima dokazane antiinflamatorne efekte, dokazivanje relevantnog antiinflamatornog djelovanja u liječenju psorijaze (umjereno teške do teške psorijaze) ima višestruk naučni doprinos.

8. LITERATURA

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* **2013** Feb;133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23014338.
2. Liu XQ, Zhou PL, Yin XY, Wang AX, Wang DH, Yang Y, Liu Q. Circulating inflammatory cytokines and psoriasis risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* **2023 Oct** 26;18(10):e0293327. doi: 10.1371/journal.pone.0293327. PMID: 37883350; PMCID: PMC10602280.
3. Pirowska M, Podolec K, Lipko-Godlewska S, Sułowicz J, Brzewski P, Obtulowicz A, Pastuszczak M, Wojas-Pelc A. Level of inflammatory cytokines tumour necrosis factor α , interleukins 12, 23 and 17 in patients with psoriasis in the context of metabolic syndrome. *Postepy Dermatol Alergol.* **2019** Feb;36(1):70-75. doi: 10.5114/ada.2018.73136. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30858782; PMCID: PMC6409868.
4. Čeović R. *Papulozne i papuloskvamozne dermatoze*. U: Basta – Juzbašić A, urednica Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; **2014**. str. 191–212.
5. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* **2007** Jul;39(7):830-2. doi: 10.1038/ng2061. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17554261; PMCID: PMC2628541.
6. Kastelan M, Massari L, Brajac I, Peternel S, Jeličić E, Grubic Y, Kaštelan A. Frequency of HLA-DRB1-DQA1-DQB1 haplotypes in psoriatics with positive and negative family history. *Medicina Fluminensis.* (**2015**); 51. 283-288.
7. Yu H, Feng H, Zeng H, Wu Y, Zhang Q, Yu J, Hou K, Wu M. Exosomes: The emerging mechanisms and potential clinical applications in dermatology. *Int J Biol Sci.* **2024** Feb 25;20(5):1778-1795. doi: 10.7150/ijbs.92897. PMID: 38481799; PMCID: PMC10929203.

8. Sanchez DP, Sonthalia S. Koebner Phenomenon. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31971748
9. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol*. 2011 Mar-Apr;29(2):231-6. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.09.014. PMID: 21396563).
10. O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006 May;5(5):426-32. PMID: 16703778.
11. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017 Dec 7;7:87-94. doi: 10.2147/PTT.S126727. PMID: 29387611; PMCID: PMC5774610.
12. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor- α antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:35-46
13. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 5;20(18):4347. doi: 10.3390/ijms20184347. PMID: 31491865; PMCID: PMC6769762. .
14. Bologna J, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology*. 4th ed Elsevier Saunders; 2018.
15. National Psoriasis Foundation: available on <https://www.psoriasis.org/psoriasis-statistics/>
16. Drvar DL, Vlahinić T, Maleš Ž, Turčić P, Čeović R. A modern approach to the treatment of plaque psoriasis. *Acta Pharm*. 2019;69(4):511-23. doi: 10.2478/acph-2019-0047. PMID: 31639088.
17. Enamandram M, Kimball AB. Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):287-9. doi: 10.1038/jid.2012.434. PMID: 23318785.
18. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 29763015.

19. Aristizábal B, González Á. Innate immune system. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>
20. Al-Qahtani, A.A.; Alhamlan, F.S.; Al-Qahtani, A.A. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2024**, *9*, 13. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed9010013>
21. Sieminska, I., Pieniawska, M. & Grzywa, T.M. The Immunology of Psoriasis—Current Concepts in Pathogenesis. *Clinic Rev Allerg Immunol* **66**, 164–191 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08991-7>
22. Kim JE, Lee HJ, Lee JS, Whang KU, Park YL, Lee SY, Kim HJ. Association between Homocysteine Levels and Psoriasis: A Meta-Analysis. *Ann Dermatol.* **2019** Aug;31(4):378-386. doi: 10.5021/ad.2019.31.4.378. Epub 2019 Jul 1. PMID: 33911615; PMCID: PMC7992747.
23. Koklesova, L., Mazurakova, A., Samec, M. *et al.* Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA Journal* **12**, 477–505 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00263-0>
24. Situm M. Bulat V. at al. *Psoriasis*, Zagreb: Medixova medicinska biblioteka; **2022**.str. 100-103.
25. Roh NK, Han SH, Youn HJ, Kim YR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Tissue and Serum Inflammatory Cytokine Levels in Korean Psoriasis Patients: A Comparison between Plaque and Guttate Psoriasis. *Ann Dermatol.* **2015** Dec;27(6):738-43. doi: 10.5021/ad.2015.27.6.738. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26719644; PMCID: PMC4695427.
26. Lin X, Meng X, Song Z. Homocysteine and psoriasis. *Biosci Rep.* **2019** Nov 29;39(11):BSR20190867. doi: 10.1042/BSR20190867. PMID: 31670376; PMCID: PMC6879356.

27. Campanati A, Marani A, Martina E, Diotallevi F, Radi G, Offidani A. Psoriasis as an Immune-Mediated and Inflammatory Systemic Disease: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. **2021** Oct 21;9(11):1511. doi: 10.3390/biomedicines9111511. PMID: 34829740; PMCID: PMC8615182.
28. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, Iwatsuki K, Hata T, Gallo RL. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *J Invest Dermatol*. **2012** Jan;132(1):135-43. doi: 10.1038/jid.2011.259. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21850017; PMCID: PMC3220926.
29. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. **2018** May;9(5):111-119. doi: 10.1177/2040622318759282. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29796240; PMCID: PMC5956648.
30. Boutet M-A, Nerviani A, Gallo Afflitto G, Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(2):530. <https://doi.org/10.3390/ijms19020530>
31. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. **2007** Oct;16(10):779-98. doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00629.x. PMID: 17845210.
32. Wang X, Lai Y. Keratinocytes in the pathogenesis, phenotypic switch, and relapse of psoriasis. *Eur J Immunol*. **2024** May;54(5):e2250279. doi: 10.1002/eji.202250279. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38356200.
33. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway Jr CA, Ezekowitz R. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*. **1999**;284(5418):1313-8.
34. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clinical Chemistry*. **2003**;49(8):1258-71.

35. Biljan D, Šitum M, Kostović K, Batinac T, Matišić D. Acute phase proteins in psoriasis. *Collegium antropologicum*. **2009**;33(1):83-6
36. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*.**1998**;98(8):731-3.
37. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. **2014**;28(6):700-11
38. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol*. **2016** Jan-Feb;91(1):8-14. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164169. PMID: 26982772; PMCID: PMC4782640.
39. Situm M, Bulat V. at al. *Psoriasis*, Zagreb: Medixova medicinska biblioteka; **2022**.str. 87-89.
40. Ogdie A, Harrison RW, McLean RR, Lin TC, Lebwohl M, Strober BE, Zhuo J, Patel V, Mease PJ. Prospective cohort study of psoriatic arthritis risk in patients with psoriasis in a real-world psoriasis registry. *J Am Acad Dermatol*. **2022** Dec;87(6):1303-1311. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.060. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35987397.
41. Balaban J. Clinical dermatovenereology. Banja Luka: Pan-European University Apeiron. **2022**: 85-98.).
42. American Academy of Dermatology. Psoriatic arthritis: Diagnosis and treatment. Dostupno na (<https://www.aad.org/public/diseases/psoriasis/treatment>) (<https://www.aad.org/diseases/psoriasis/psoriatic-arthritis-treatment>) Accessed 11/29/2019).
43. Milčić D. Prevalencija metaboličkog sindroma kod oboljelih od psorijaze. Doktorska disertacija. Beograd: 2016; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
44. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*.

- 2013 Apr;68(4):654-662. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015. Epub 2013 Jan 27. PMID: 23360868.
45. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Ståhle-Bäckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. **2004**;19(3):225-30. doi: 10.1023/b:ejep.0000020447.59150.f9. PMID: 15117115.
46. Mansour A, Mousa M, Abdelmannan D, Tay G, Hassoun A, Alsafar H. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2023** Mar 23;14:1143067. doi: 10.3389/fendo.2023.1143067. PMID: 37033211; PMCID: PMC10076756.
47. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. **2019** Apr;14(1):50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1. PMID: 31131037; PMCID: PMC6523054.
48. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. **1986**;172(6):298-304. doi: 10.1159/000249365. PMID: 3089849.
49. Vata D, Tarcau BM, Popescu IA, Halip IA, Patrascu AI, Gheuca Solovastru DF, Mocanu M, Chiriac PC, Gheuca Solovastru L. Update on Obesity in Psoriasis Patients. *Life (Basel)*. **2023** Sep 22;13(10):1947. doi: 10.3390/life13101947. PMID: 37895330; PMCID: PMC10608303.
50. Naldi L et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. **2005** Jul;125(1):61-7. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23681.x. PMID: 15982303.
51. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G: Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* **2008**;88:1242-1247.

52. Pérez-Pérez L, Allegue F, Caeiro JL, Zulaica JMFA: Severe psoriasis, morbid obesity and bariatric surgery. *Clin Exp Dermatol* **2009**;34:e421-e422.
53. 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* **2015**;39:1197-1202.
54. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NRW, Schaadt BK, Stender S, et al: Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol* **2013**;149:795-801.
55. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, Sreenivas V. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* **2016** Sep-Oct;82(5):510-8. doi: 10.4103/0378-6323.183638. PMID: 27297282.
56. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG, Berger JS. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* **2021** Apr 6;77(13):1670-1680. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.009. PMID: 33795041; PMCID: PMC8168628.
57. Kampe, T.; Baloghová, J.; Kolarčík, P.; Rimárová, K.; Dorko, E. SCORE2 Screening Tool for Cardiovascular Risk Assessment in Psoriasis—A Case–Control Study. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 3237. <https://doi.org/10.3390/jcm13113237>
58. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* **2001** Jan;303(1-2):33-9. doi: 10.1016/s0009-8981(00)00358-2. PMID: 11163020.
59. Evensen K at al. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis.* 2014.237. 499-503. 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.008.
60. Sahi FM, Masood A, Danawar NA, Mekaiel A, Malik BH. Association Between Psoriasis and Depression: A Traditional Review. *Cureus.* **2020** Aug 13;12(8):e9708. doi: 10.7759/cureus.9708. PMID: 32944430; PMCID: PMC7489316.

61. Daugaard C, Iversen L, Hjuler KF. Comorbidity in Adult Psoriasis: Considerations for the Clinician. *Psoriasis* (Auckl). **2022** Jun 10;12:139-150. doi: 10.2147/PTT.S328572. PMID: 35712227; PMCID: PMC9196664.
62. Golpour M, Hosseini SH, Khademloo M, Ghasemi M, Ebadi A, Koohkan F, Shahmohammadi S. Depression and Anxiety Disorders among Patients with Psoriasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Dermatol Res Pract*. **2012**;2012:381905. doi: 10.1155/2012/381905. Epub 2012 Jul 16. PMID: 22844272; PMCID: PMC3403219.
63. Bakar RS, Jaapar SZS, Azmi AF, Aun YC. Depression and anxiety among patients with psoriasis: A correlation with quality of life and associated factors. *J Taibah Univ Med Sci*. **2021** Mar 16;16(4):491-496. doi: 10.1016/j.jtumed.2021.02.008. PMID: 34408605; PMCID: PMC8348547.
64. Duvetorp A, Mrowietz U, Nilsson M, Seifert O. Sex and Age Influence the Associated Risk of Depression in Patients with Psoriasis: A Retrospective Population Study Based on Diagnosis and Drug-Use. *Dermatology*. **2021**;237(4):595-602. doi: 10.1159/000509732. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32927456; PMCID: PMC8315676.
65. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. **2018** Mar;93(2):205-211. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186168. PMID: 29723384; PMCID: PMC5916391.
66. Zhou H, Wu R, Kong Y, Zhao M, Su Y. Impact of smoking on psoriasis risk and treatment efficacy: a meta-analysis. *J Int Med Res*. **2020** Oct;48(10):300060520964024. doi: 10.1177/0300060520964024. PMID: 33121308; PMCID: PMC7780610.
67. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol*. **2011** Nov;50(11):1323-1331. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05100.x. PMID: 22004481.
68. Gaspari T, Liu H, Welungoda I, Hu Y, Widdop RE, Knudsen LB, Simpson RW, Dear AE. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE^{-/-} mouse model. *Diab Vasc Dis Res*. **2011** Apr;8(2):117-24. doi: 10.1177/1479164111404257. Erratum in: *Diab Vasc Dis Res*. 2012 Jan;9(1):79. PMID: 21562063.

69. Svanström C, Lonne-Rahm SB, Nordlind K. Psoriasis and alcohol. *Psoriasis* (Auckl). **2019** Aug 21;9:75-79. doi: 10.2147/PTT.S164104. PMID: 31687362; PMCID: PMC6709030.
70. Szentkereszty-Kovács Z, Gáspár K, Szegedi A, Kemény L, Kovács D, Töröcsik D. Alcohol in Psoriasis-From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci*. **2021** May 7;22(9):4987. doi: 10.3390/ijms22094987. PMID: 34067223; PMCID: PMC8125812.
71. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. **2024** Jan 27;15:20420188231222367. doi: 10.1177/20420188231222367. PMID: 38288136; PMCID: PMC10823863.
72. Rakipovski G, et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci*. **2018** Nov 21;3(6):844-857. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.09.004. PMID: 30623143; PMCID: PMC6314963.
73. Mrowietz, U., Prinz, J.C. Psoriasis. In: Plewig, G., French, L., Ruzicka, T., Kaufmann, R., Hertl, M. (eds) Braun-Falco's Dermatology. 2020. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-58713-3_39-1
74. Karadaglić Đ. Dermatologija. Tom 1; Beograd: Đ.Karadaglić, **2016**. str.430.
75. Yan BX, Chen XY, Ye LR, Chen JQ, Zheng M, Man XY. Cutaneous and Systemic Psoriasis: Classifications and Classification for the Distinction. *Front Med* (Lausanne). **2021** Oct 13;8:649408. doi: 10.3389/fmed.2021.649408. PMID: 34722555; PMCID: PMC8548430.
76. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. *Evidence-Based Psoriasis*. **2018** Jul 1:1–16. doi: 10.1007/978-3-319-90107-7_1. PMCID: PMC7122924.
77. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. **2009** Jul 30;361(5):496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595. PMID: 19641206.
78. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med*. **2005** May 5;352(18):1899-912. doi: 10.1056/NEJMra041320. PMID: 15872205.

79. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. *Evidence-Based Psoriasis*. **2018** Jul 1:1–16. doi: 10.1007/978-3-319-90107-7_1. PMID: PMC7122924..
80. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews*. **2014**;13(4-5):490-5.
81. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinic scoring. *Indian dermatology online journal*. **2016**;7(6):471.
82. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. Nail Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. **2022** May;113(5):481-490. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.006. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35697407.
83. Karadaglić Đ. Dermatologija. Tom 1; Beograd: Đ.Karadaglić, 2016. str.432.
84. Canal-García E, Bosch-Amate X, Belinchón I, Puig L. Nail Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. **2022** May;113(5):481-490. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.006. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35697407.
85. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*. **2018** May;31(3):e12589. doi: 10.1111/dth.12589. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29512290; PMID: PMC6901032.
86. Zangeneh FZ, Shoostary FS. Psoriasis — Types, Causes and Medication [Internet]. Psoriasis - Types, Causes and Medication. InTech; **2013**. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/54728>.
87. Dietrich CF, Hoch F. Analekzem [Anal eczema]. *Ther Umsch*. **2021**;78(9):509-512. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001303. PMID: 34704478.
88. Janković, A., Binić, I., Gligorijević, J., Janković, D., Ljubenić, M., Jančić S. Mimicking each other: psoriasis with tinea incognito. *Dermatologica sinica* **2011**; 29: 149–150
89. Saleh D, Tanner LS. Guttate Psoriasis. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2024** Jan–. PMID: 29494104.

90. Karadaglić Đ. Dermatologija. Tom 1; Beograd: Đ.Karadaglić, 2016. str.436.
91. Shao S, et al. Targeted Treatment for Erythrodermic Psoriasis: Rationale and Recent Advances. *Drugs*. (2020). 80. 10.1007/s40265-020-01283-2.
92. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Van Voorhees AS; National Psoriasis Foundation Medical Board. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. **2010** Apr;62(4):655-62. doi: 10.1016/j.jaad.2009.05.048. Epub 2009 Aug 8. PMID: 19665821.
93. Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of generalized pustular psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*. **2022**:1-8.
94. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanb*. **2016** Jun 14;3(1):79-82. doi: 10.14744/nci.2016.16023. PMID: 28058392; PMCID: PMC5175084.
95. Kondo RN, Araújo FM, Pereira AM, Lopes VC, Martins LM. Pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis)--case report. *An Bras Dermatol*. **2013** Nov-Dec;88(6 Suppl 1):186-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132134. PMID: 24346915; PMCID: PMC3875976.
96. Abdelhafez MMA, Ahmed KAM, Mohd Daud MNB, Jeffree MS, Kadir F, Baharuddin DMP, Than WW, Hayatti F, Tay KX, Eldiastey AM. Impetigo herpetiformis: A rare pregnancy-specific dermatosis. *Obstet Med*. **2023** Mar;16(1):5-8. doi: 10.1177/1753495X221074610. Epub 2022 Jan 28. PMID: 37139500; PMCID: PMC10150312.
97. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2018** Oct;32(10):1645-1651. doi: 10.1111/jdv.14949. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29573491.
98. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. **2007**;59 Suppl 1:46-8. doi: 10.4081/reumatismo.2007.1s.46. PMID: 17828343.

99. Mendonca S, Devaraju S. Suprabasal Mitotic Index: A Cell Kinetic Aid in Psoriasis Diagnosis. *Indian Journal of Dermatopathology and Diagnostic Dermatology* 4, 2-7, **2017**. | DOI: 10.4103/ijdpdd.ijdpdd_33_16
100. Karadaglić Đ. *Dermatologija*. Tom 1; Beograd: Đ. Karadaglić, 2016. str. 441.
101. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Topographic Differential Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. *J Clin Med*. **2020**;9(11):3594. Published 2020 Nov 8. doi:10.3390/jcm9113594
102. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2014** Mar;28(3):333-7. doi: 10.1111/jdv.12106. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23425140.
103. Fredriksson T, Pettersson U. Oral treatment of pustulosis palmo-plantaris with a new retinoid, Ro 10-9359. *Dermatologica*. **1979**;158(1):60-4. doi: 10.1159/000250744. PMID: 153863.
104. Manchanda Y, De A, Das S, Chakraborty D. Disease Assessment in Psoriasis. *Indian J Dermatol*. **2023** May-Jun;68(3):278-281. doi: 10.4103/ijd.ijd_420_23. PMID: 37529444; PMCID: PMC10389140.
105. Strober B, Greenberg JD, Karki C, Mason M, Guo N, Hur P, et al. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: real-world data from the Corrona Psoriasis Registry. *BMJ Open*. **2019**;9(4):e027535. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027535. PMID: 31005939; PMCID: PMC6500315
106. Nast A, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2015** Dec;29(12):2277-94. doi: 10.1111/jdv.13354. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26481193.

107. Mijušković Ž, et al. Serbian Association of Dermatovenereologists' Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Psoriasis. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology*. **2016**. 8. 10.1515/sjdv-2016-0006.
108. Mrowietz U, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. **2011** Jan;303(1):1-10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20857129; PMCID: PMC3016217.
109. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. **2020** May 19;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006. PMID: 32427307.
110. Stojković T, Binić I, Todorović J. Evaluation of effect of local administration of desoximetasone and ditranol in psoriatic lesion by applying 20 MHz ultrasound. *Med Pregl*. **2012**;65(9-10):368-72
111. Singh RK, Lee KM, Jose MV, Nakamura M, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 1: UVB Phototherapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. **2016** Sep;6(3):307-13. doi: 10.1007/s13555-016-0129-2. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27474029; PMCID: PMC4972735
112. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol*. **1999** May;135(5):519-24. doi: 10.1001/archderm.135.5.519. PMID: 10328190.
113. Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities. *BioDrugs*. **2023** Jan;37(1):35-55. doi: 10.1007/s40259-022-00569-z. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36592323; PMCID: PMC9837020.
114. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. **2020** May 19;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006. PMID: 32427307.

- 115.Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* **2017** Dec 22;12(12):CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 9;1:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3. PMID: 29271481; PMCID: PMC6486272.
- 116.Pathirana D, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **2009** Oct;23 Suppl 2:1-70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Jan;24(1):117-8. PMID: 19712190.
- 117.Kurz B, Berneburg M, Bäumler W, Karrer S. Phototherapy: Theory and practice. *J Dtsch Dermatol Ges.* **2023** Aug;21(8):882-897. doi: 10.1111/ddg.15126. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37485907.
- 118.Pathirana D, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x. Erratum in: *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **2010** Jan;24(1):117-8. PMID: 19712190.
- 119.Özyurt K, Ertaş R, Atasoy M. Biologics for psoriasis: What is new? *Dermatol Ther.* **2019** May;32(3):e12916. doi: 10.1111/dth.12916. Epub 2019 Apr 25. PMID: 30972872.
- 120.Marušić M, Mihaljević S. Farmakologija bioloških lijekova // *Acta medica Croatica*, 67 (2013), 2; 125-130
- 121.Smith C, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br. J. Dermatol.*, 183: 628-637. <https://doi.org/10.1111/bjd.19039>
- 122.Megna M, Lauletta G, Tommasino N, Salsano A, Battista T, Ruggiero A, Martora F, Potestio L. Management of Psoriasis Patients with Serious Infectious Diseases. *Adv Ther.* **2024** Jun;41(6):2099-2111. doi: 10.1007/s12325-024-02873-2. Epub 2024 May 6. PMID: 38709397; PMCID: PMC11133026.

123. Kaštelan M, Puizina-Ivić N, Čeović R, Jukić Zlatica, Bulat V, Simonić E, Prpić-Massari L, Brajac I, Krnjević-Pezić G. Smjernice za dijagnostiku i liječenje vulgarne psorijaze *Liječnički vjesnik*, 135 (2013), 195-200.
124. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* **2023** Aug 28;24(17):13313. doi: 10.3390/ijms241713313. PMID: 37686119; PMCID: PMC10487560.
125. M. Buyschaert, M. Baeck, V. Preumont, L. Marot, E. Hendrickx, A. Van Belle, L. Dumoutier, Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: a prospective case-series study, *British Journal of Dermatology*, Volume 171, Issue 1, 1 July **2014**, Pages 155–161, <https://doi.org/10.1111/bjd.12886>
126. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, Vignati A, Dubini C, Scravaglieri V, Basilico S, Boniardi F, Spagnolo P, Malagoli P, Romanelli P, Secchi F, Iacobellis G. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* **2023** Aug 8;2023(3):23-0017. doi: 10.1530/EDM-23-0017. PMID: 37551923; PMCID: PMC10448542.
127. Moore PW, Malone K, VanValkenburg D, Rando LL, Williams BC, Matejowsky HG, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, Cornett EM, Kaye AD. GLP-1 Agonists for Weight Loss: *Pharmacology and Clinical Implications.* *Adv Ther.* **2023** Mar;40(3):723-742. doi: 10.1007/s12325-022-02394-w. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36566341).
128. Koshibu M, Mori Y, Saito T, Kushima H, Hiromura M, Terasaki M, Takada M, Fukui T, Hirano T. Antiatherogenic effects of liraglutide in hyperglycemic apolipoprotein E-null mice via AMP-activated protein kinase-independent mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **2019** May 1;316(5):E895-E907. doi: 10.1152/ajpendo.00511.2018. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30860874.
129. Herzlinger S, Horton ES. Extraglycemic effects of glp-1-based therapeutics: addressing metabolic and cardiovascular risks associated with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* **2013** Apr;100(1):1-10. doi: 10.1016/j.diabres.2012.11.009. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23332049.

130. Balschun D, Wetzel W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zuschratter W, Besedovsky HO. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J*. **2004**;18:1788-90.
131. Craddock D, Thomas A. Cytokines and late-life depression. *Essent Psychopharmacol*. **2006**;7(1):42-52. PMID: 16989292.
132. Perlstein RS, Whitnall MH, Abrams JS, Mougey EH, Neta R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology*. **1993** Mar;132(3):946-52. doi: 10.1210/endo.132.3.8382602. PMID: 8382602.
133. Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **2009** Oct;23(10):1123-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03292.x. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19453772.
134. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*. **2018** May;9(5):111-119. doi: 10.1177/2040622318759282. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29796240; PMCID: PMC5956648.
135. Chamian F, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: an interplay of T lymphocytes, dendritic cells, and inflammatory cytokines in pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. **2004** Jul;16(4):331-7. doi: 10.1097/01.bor.0000129715.35024.50. PMID: 15201593.
136. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman EP, Krueger JG. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*. **2008** May;128(5):1207-11. doi: 10.1038/sj.jid.5701213. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18200064.
137. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol*. **2008** May;128(5):1064-7. doi: 10.1038/jid.2008.85. PMID: 18408745; PMCID: PMC2885349.
138. Laing KJ, Secombes CJ. Chemokines. *Dev Comp Immunol*. **2004** May 3;28(5):443-60. doi: 10.1016/j.dci.2003.09.006. PMID: 15062643.

139. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, van Hall G, Plomgaard P, Febbraio MA. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch*. **2003** Apr;446(1):9-16. doi: 10.1007/s00424-002-0981-z. Epub 2003 Feb 18. PMID: 12690457.
140. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. **1982** Mar;106(3):323-30. doi: 10.1111/j.1365-2133.1982.tb01731.x. PMID: 7066192.
141. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun*. **2010**;11:145-56. doi: 10.1159/000289203. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20173393.
142. O. Mosenzon¹, Matthew S. Capehorn, A. De Remigis, S. Rasmussen, P. Weimers and J. Rosenstock. Mosenzon et al. Impact of semaglutide on high-sensitivity C-reactive protein: exploratory patient-level analyses of SUSTAIN and PIONEER randomized clinical trials *Cardiovascular Diabetology* (**2022**) 21:17
143. Faurchou A, Knop FK, Thyssen JP, Zachariae C, Skov L, Vilsbøll T. Improvement in psoriasis after treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide. *Acta Diabetol*. **2014** Feb;51(1):147-50. doi: 10.1007/s00592-011-0359-9. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22160246.
144. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm*. **2016**;2016:3094642. doi: 10.1155/2016/3094642. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27110066; PMCID: PMC4823510.
145. Drucker DJ, Rosen CF. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: diabetes meets dermatology. *Diabetologia*. **2011** Nov;54(11):2741-4. doi: 10.1007/s00125-011-2297-z. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21892687.
146. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. **2005**;210(3):194-9. doi: 10.1159/000083509. PMID: 15785046.
147. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol*. **2010** Jan-Feb;28(1):67-72. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.001. PMID: 20082954.

148. Bronsard V, Paul C, Prey Snet al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **2010** Apr;24 Suppl 2:17-22. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03563.x. PMID: 20443996.
149. G. Costanzo, S. Curatolo, B. Busa, A. Belfiore, D. Gullo Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* **2021** 1;2021:21-0007. doi: 10.1530/EDM-21-0007.
150. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* **2021** Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.
151. Chen P, Lin L, Xu X, Zhang Z, Cai W, Shao Z, Chen S, Chen X, Weng Q. Liraglutide improved inflammation *via* mediating IL-23/Th-17 pathway in obese diabetic mice with psoriasiform skin. *J Dermatolog Treat.* **2021** Nov;32(7):745-751. doi: 10.1080/09546634.2019.1708853. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31868553.
152. Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* **2009** Nov;161(5):987-1019. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09505.x. PMID: 19857207.
153. Han JH, Park HS, Shin CI et al. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalised and obesity-specific QOL scales. *Int J Clin Pract.* **2009** May;63(5):735-41. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02021.x. PMID: 19392923.
154. Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki RJ. Prevalence of cardiovascular disease risk factors, and metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Postepy Dermatol Alergol.* **2015** Aug;32(4):290-5. doi: 10.5114/pdia.2014.40966. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26366154; PMCID: PMC4565828.
155. Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol.* **1993** Aug;32(8):587-91. doi: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb05031.x. PMID: 8407075.

156. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis*. **2010** Oct;13(4):300-17. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01540.x. PMID: 21199465.
157. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, Brussels, 2005.
158. Šitum M, Buljan D, Buljan M. *Psihodermatologija*. Zagreb: Naklada slap; **2016**. str.18-30
159. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, Vignati A, Dubini C, Scravaglieri V, Basilico S, Boniardi F, Spagnolo P, Malagoli P, Romanelli P, Secchi F, Iacobellis G. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. **2023** Aug 8;2023(3):23-0017. doi: 10.1530/EDM-23-0017. PMID: 37551923; PMCID: PMC10448542.)
160. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1rA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatolog Treat*. **2022** May;33(3):1299-1305. doi: 10.1080/09546634.2021.1882658. Epub 2021 May 3. PMID: 33934692.
161. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van Belle A, Dumoutier L. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: a prospective case-series study. *British Journal of Dermatology* **2014** 171:155–161. (10.1111/bjd.12886) [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
162. Faurschou A, Pedersen J, Gyldenløve M, Poulsen SS, Holst JJ, Thyssen JP, Zachariae C, Vilsbøll T, Skov L, Knop FK. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Experimental Dermatology* **2013** 22:150–152. (10.1111/exd.12081) [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
163. Alotaibi HA. Effects of Weight Loss on Psoriasis: A Review of Clinical Trials. *Cureus*. **2018** Oct 24;10(10):e3491. doi: 10.7759/cureus.3491. PMID: 30648033; PMCID: PMC6318144.

164. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NRW, Schaadt BK, Stender S, Hansen PR, Astrup A, Skov L. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatology* **2013** 149795–801. (10.1001/jamadermatol.2013.722) [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
165. Jensen P, Christensen R, Zachariae C, Geiker NR, Schaadt BK, Stender S, Hansen PR, Astrup A, Skov L. Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomised trial: a prospective observational follow-up study. *American Journal of Clinical Nutrition* **2016** 104259–265. (10.3945/ajcn.115.125849) [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
166. Packer M. Epicardial Adipose Tissue Inflammation Can Cause the Distinctive Pattern of Cardiovascular Disorders Seen in Psoriasis. *Am J Med.* **2020** Mar;133(3):267-272. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.027. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520623.
167. Vata D, Tarcau BM, Popescu IA, Halip IA, Patrascu AI, Gheuca Solovastru DF, Mocanu M, Chiriac PC, Gheuca Solovastru L. Update on Obesity in Psoriasis Patients. *Life* (Basel). **2023** Sep 22;13(10):1947. doi: 10.3390/life13101947. PMID: 37895330; PMCID: PMC10608303.
168. Yao H, Zhang A, Li D, Wu Y, Wang CZ, Wan JY, Yuan CS. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* **2024** Jan 29;384:e076410. doi: 10.1136/bmj-2023-076410. PMID: 38286487; PMCID: PMC10823535.
169. Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* **2013** Aug;169(2):266-82. doi: 10.1111/bjd.12355. PMID: 23550658.
170. Tan SA, Tan L. liraglutide and semaglutide attenuate inflammatory cytokines interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6: possible mechanism of decreasing cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology.* **2019**;73(9S1):1866.

171. Shnaien A.A., Mohammad A.R., Hassan E.S. Neuroprotective effect of semaglutide in endotoxemia mouse model. *Iranian Journal of War and Public Health*. **2023**;15(2):1001–1007. [Google Scholar] [Ref list]
172. Szabó L, Dajnoki Z, Somogyi O, Gáspár K, Hendrik Z, Szabó IL, Szöllősi AG, Dinya T, Törőcsik D, Kapitány A, Szegedi A. Cytokine profile of the epidermis is region specific and may determine the characteristics of inflammation. *Exp Dermatol*. **2023** Jul;32(7):1120-1131. doi: 10.1111/exd.14820. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088961.
173. Tamilselvi E, Haripriya D, Hemamalini M, Pushpa G, Swapna S. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients. *Scand J Immunol*. **2013** Dec;78(6):545-53. doi: 10.1111/sji.12117. PMID: 24283773.
174. Liu XQ, Zhou PL, Yin XY, Wang AX, Wang DH, Yang Y, Liu Q. Circulating inflammatory cytokines and psoriasis risk: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. **2023** Oct 26;18(10):e0293327. doi: 10.1371/journal.pone.0293327. PMID: 37883350; PMCID: PMC10602280.
175. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. **2012** Aug;304(6):465-9. doi: 10.1007/s00403-012-1229-1. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22426986.
176. Bai B, Chen H. Metformin: A Novel Weapon Against Inflammation. *Front Pharmacol*. **2021** Jan 29;12:622262. doi: 10.3389/fphar.2021.622262. PMID: 33584319; PMCID: PMC7880161.
177. Verma S, Bhatta M, Davies M, Deanfield JE, Garvey WT, Jensen C, Kandler K, Kushner RF, Rubino DM, Kosiborod MN. Effects of once-weekly semaglutide 2.4 mg on C-reactive protein in adults with overweight or obesity (STEP 1, 2, and 3): Exploratory analyses of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *EClinicalMedicine*. **2022** Nov 29;55:101737. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101737. PMID: 36467859; PMCID: PMC9713290.
178. Bray JJH, Foster-Davies H, Salem A, Hoole AL, Obaid DR, Halcox JPI, Stephens JW. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve biomarkers of inflammation and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.

- Diabetes Obes Metab.* **2021** Aug;23(8):1806-1822. doi: 10.1111/dom.14399. Epub 2021 May 6. PMID: 33830637.
179. Kim JE, Lee HJ, Lee JS, Whang KU, Park YL, Lee SY, Kim HJ. Association between Homocysteine Levels and Psoriasis: A Meta-Analysis. *Ann Dermatol.* **2019** Aug;31(4):378-386. doi: 10.5021/ad.2019.31.4.378. Epub 2019 Jul 1. PMID: 33911615; PMCID: PMC7992747.
180. Janati S, Behmanesh MA, Najafzadehvarzi H, Kassani A, Athari N, Poormoosavi SM. Changes of Serum Level of Homocysteine and Oxidative Stress Markers by Metformin and Inositol in Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Double Blind Randomized Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril.* **2022** Apr;16(2):102-107. doi: 10.22074/IJFS.2021.530040.1125. Epub 2022 May 8. PMID: 35639646; PMCID: PMC9108297.
181. Michalski P, Palazzo-Michalska V, Michalska-Bańkowska A, Bańkowski M, Grabarek BO. Impact of Alcohol Consumption, Smoking, and Diet on the Severity of Plaque Psoriasis: A Comprehensive Assessment using Clinical Scales and Quality of Life Measures. *Med Sci Monit.* **2023** Aug 2;29:e941255. doi: 10.12659/MSM.941255. PMID: 37528577; PMCID: PMC10405633.
182. Balaban J. *Clinical dermatovenereology*. Banja Luka: Pan-European University Apeiron; **2022**.
183. Ohata C et al. Clinical characteristics of patients with psoriasis with family history: A multicenter observational study. *J Dermatol.* **2023** Jun;50(6):746-752. doi: 10.1111/1346-8138.16733. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36694440.
184. Trettel A, Spehr C, Körber A, Augustin M. The impact of age on psoriasis health care in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **2017** May;31(5):870-875. doi: 10.1111/jdv.14115. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28079929.
185. Shapiro J, Getz B, Cohen SB, Jenudi Y, Underberger D, Dreyfuss M, Ber TI, Steinberg-Koch S, Ben-Tov A, Shoenfeld Y, Shovman O. Evaluation of a machine learning tool for the early identification of patients with undiagnosed psoriatic arthritis - A retrospective population-based study. *J Transl Autoimmun.* **2023** Aug 2;7:100207. doi: 10.1016/j.jtauto.2023.100207. PMID: 37577138; PMCID: PMC10412462.

186. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br J Dermatol*. **2021** Feb;184(2):243-258. doi: 10.1111/bjd.19169. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32358790
187. Ataseven A, Kesli R, Kurtipek GS, Ozturk P. Assessment of lipocalin 2, clusterin, soluble tumor necrosis factor receptor-1, interleukin-6, homocysteine, and uric acid levels in patients with psoriasis. *Dis Markers*. **2014**;2014:541709. doi: 10.1155/2014/541709. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24803721; PMCID: PMC39969

PRILOG 1.

PASI skor (Index zahvaćenosti i težine psorijaze)

		GLAVA	RUKE	TRUP	NOGE	
	Crvenilo promjene 0-nema 1-blago 2-malo 3-izraženo 4-veoma izraženo					
	Debljina promjene 0-nema 1-blago 2-malo 3-izraženo 4-veoma izraženo					
	Ljuspavost promjene 0-nema 1-blago 2-malo 3-izraženo 4-veoma izraženo					
A	Zbir skorova za ljuspavost, debljinu i crvenilo promjene					
B	Skor za % prekrivenosti kože psorijaznim promjenama					
	Proizvod skorova u redovima A i B i konstante	AxBx0,1	AxBx0,2	AxBx0,3	AxBx0,4	PASI

PRILOG 2.

DLQI upitnik (DERMATOLOŠKI INDEKS KVALITETA ŽIVOTA)

Ime i prezime pacijenta:	Datum:
Matični broj:	
Dijagnoza:	Rezultat (DLQI):

Cilj ovog upitnika je odrediti koliko je problem sa Vašom kožom uticao na Vaš život TOKOM PROTEKLE SEDMICE. Molimo Vas da označite po jedan kvadratić za svako pitanje.

1.	Koliko Vas je koža svrbila, bila osjetljiva, boljela ili peckala tokom protekle sedmice?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
2.	U kojoj mjeri ste se zbog stanja Vaše kože osjećali neugodno ili upadljivo tokom protekle sedmice?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
3.	U kojoj mjeri Vas je stanje Vaše kože ometalo pri odlaženju u kupovinu, u održavanju Vaše kuće ili okućnice tokom protekle sedmice ?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>
4.	U kojoj mjeri je stanje Vaše kože uticalo na izbor odjeće koju ste nosili tokom protekle sedmice?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>
5.	U kojoj mjeri je stanje Vaše kože uticalo na Vaše društvene ili slobodne aktivnosti tokom protekle sedmice?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>
6.	U kojoj mjeri Vam je stanje kože otežalo bavljenje sportom tokom protekle sedmice?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>
7.	Da li Vas je stanje Vaše kože sprečavalo u radu ili učenju tokom protekle sedmice?	Da Ne	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>

	Ako je odgovor „DA“, u kojoj mjeri Vam je tokom protekle sedmice stanje Vaše kože bilo problem pri obavljanju posla ili pri učenju?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
8.	U kojoj mjeri Vam je Vaša koža stvarala probleme u odnosu sa partnerom ili s nekim od Vaših bliskih prijatelja ili rođaka protekle sedmice?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>
9.	U kojoj mjeri Vam je stanje Vaše kože uzrokovalo neke seksualne poteškoće tokom protekle sedmice?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>
10.	Koliki problem Vam je predstavljalo liječenje Vaše kože, npr. tako da Vam je stvaralo nered u kući ili Vam oduzimalo vrijeme?	Veoma mnogo Mnogo Malo Nimalo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nije relevantno	<input type="checkbox"/>

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

U P U T S T V O

Upitnik je dizajniran za odrasle pacijente (starije od 16 godina).

SKORIRANJE

Veoma mnogo	3
Mnogo	2
Malo	1
Nimalo	0
Nije relevantno	0

INTERPRETACIJA DLQI SKORA

0-1	Nema efekta na život pacijenta
2-6	Mali efekat na život pacijenta
6-10	Umjereni efekat na život pacijenta
11-20	Veliki uticaj na život pacijenta
21-30	Ekstremno veliki uticaj na život pacijenta

Biografija autora

Jelena Petković-Dabić, rođena je 30. marta 1981.godine u Banja Luci. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Srpcu. Medicinski fakultet u Banjoj Luci upisuje 1999.godine i završava kao prva u svojoj generaciji, 27.oktobra 2005.godine. Nakon završetka studija provodi 9 mjeseci volonterskog staža u JZU Dom zdravlja u Banjoj Luci. Od avgusta 2006.godine do marta 2019.godine, bila je zaposlena u Fondu zdravstvenog osiguranja Republike Srpske, i obavljala poslove šefa službe, kao i zamjenika Izvršnog direktora. Tokom rada u navedenoj ustanovi, paralelno završava poslediplomske studije drugog ciklusa, iz oblasti zdravstvene politike i menadžmenta, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, u periodu od 2010. do 2013.godine. Nakon odbrane završnog rada- Master teze pod nazivom: " Iskustvo implementacije sistema finansiranja bolničkog sektora po sistemu dijagnostički srodnih grupa- DSG u Republici Srpskoj", stiče zvanje Master Javnog zdravlja. Od 2019.godine je stalno zaposlena u Klinici za kožne i polne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banjoj Luci. Specijalistički ispit iz dermatovenerologije položila u novembru 2021. godine. Osnivač je i predsjednik Udruženja doktora za kožne i polne bolesti CUTIS, od juna 2022.godine. Iste godine položila je Stručni ispit za zvanje sudskog vještaka iz oblasti dermatovenerologije. Koordinator je i glavni istraživač u četiri kliničke studije, kao i dva projekta. Obavlja poslove stručnog saradnika na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta u Banja Luci. Učesnik je i član organizacionog odbora brojnih naučnih skupova. Supruga je i majka jedne djevojčice.

Изјава 2

Изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном

Овлашћујем Универзитет у Бањој Луци да моју докторску дисертацију под насловом
"Дејство семаглутида на инфламаторни одговор и клинички ток псоријатичних лезија код
пацијената са дијабетес мелитусом типа 2"

која је моје ауторско дјело, учини јавно доступном.

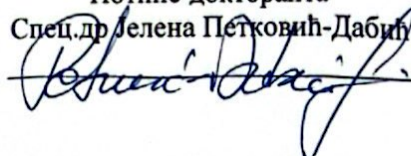
Докторску дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату
погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у дигитални репозиторијум Универзитета у
Бањој Луци могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце
Креативне заједнице (*Creative Commons*) за коју сам се одлучио/ла.

- Ауторство
- Ауторство – некомерцијално
- Ауторство – некомерцијално – без прераде
- Ауторство – некомерцијално – дијелити под истим условима
- Ауторство – без прераде
- Ауторство – дијелити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци
дат је на полеђини листа).

У Бањој Луци, дана 24.12.2024. године

Потпис докторанта
Спец. др Јелена Петковић-Дабичић


ТИПОВИ ЛИЦЕНЦИ КРЕАТИВНЕ ЗАЈЕДНИЦЕ

Ауторство (CC BY)

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

Ауторство - некомерцијално (CC BY-NC)

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дјела.

Ауторство - некомерцијално - без прерада (CC BY-NC-ND)

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, без промјена, преобликовања или употребе дјела у свом дијелу, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дјела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дјела.

Ауторство - некомерцијално - дијелити под истим условима (CC BY-NC-SA)

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дијела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дјела и прерада

Ауторство - без прерада (CC BY-ND)

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, без промјена, преобликовања или употребе дјела у свом дијелу, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дјела.

Ауторство - дијелити под истим условима (CC BY-SA)

Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дјела, и прераде, ако се наведе име аутора, на начин одређен од аутора или даваоца лиценце, и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дјела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

Напомена: Овај текст није саставни дио изјаве аутора.

Више информација на линку: <http://creativecommons.org.rs/>

Изјава 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

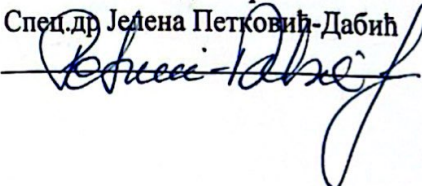
**Изјављујем
да је докторска дисертација**

Наслов рада "Дејство семаглутида на инфламаторни одговор и клинички ток псоријатичних лезија код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2"

Наслов рада на енглеском језику "Effect of Semaglutide on the Psoriatic Lesion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да докторска дисертација, у цјелини или у дијеловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

у Бањој Луци, дана 24.12.2024. године

Потпис докторанта
Спец. др Јелена Петковић-Дабих


Изјава 1

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

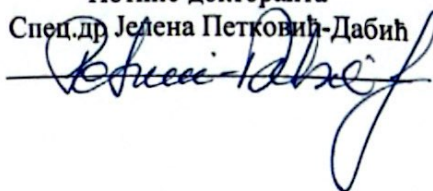
**Изјављујем
да је докторска дисертација**

Наслов рада "Дејство семаглутида на инфламаторни одговор и клинички ток псоријатичних лезија код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2"

Наслов рада на енглеском језику "Effect of Semaglutide on the Psoriatic Lesion in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да докторска дисертација, у цјелини или у дијеловима, није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Бањој Луци, дана 24.12.2024. године

Потпис докторанта
Спец. др Јелена Петковић-Дабих


Изјава 3

Изјава о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације

Име и презиме аутора Јелена Петковић-Дабих

Наслов рада "Дејство семаглутида на инфламаторни одговор и клинички ток псоријатичних
лезија код пацијената са дијабетес мелитусом типа 2"

Ментор Проф. др Ивана Бинић

Изјављујем да је штампана верзија моје докторске дисертације идентична електронској
верзији коју сам предао/ла за дигитални репозиторијум Универзитета у Бањој Луци.

У Бањој Луци, дана 24.12.2024. године

Потпис докторанта
Спец. др Јелена Петковић-Дабих

