

# Psorijaza i rizik infarkta srca i mozga

---

Radoš, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:594984>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Radoš**

**Psorijaza i rizik infarkta srca i mozga**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Sveti Duh" pod vodstvom doc. dr. sc. Edvarda Galića, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020/2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>Body Mass Index</i> )
BSA	engl. <i>Body Surface Area</i>
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. <i>coronary artery bypass grafting</i> )
CRP	C-reaktivni protein
CT	kompjutorizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i> )
cTn	srčani troponin (engl. <i>cardiac troponin</i> )
cTnI	srčani troponin I (engl. <i>cardiac troponin I</i> )
cTnT	srčani troponin T (engl. <i>cardiac troponin T</i> )
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
DQLI	engl. <i>Dermatology Quality of Life Index</i>
EKG	elektrokardiogram
GWAS	cjelogenomske studije povezanosti (engl. <i>Genome Wide Association Studies</i> )
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>High-Density Lipoprotein</i> )
HLA-B27	ljudski leukocitni antigen B27 (engl. <i>Human Leukocyte Antigen B27</i> )
HLA-Cw6	ljudski leukocitni antigen Cw6 (engl. <i>Human Leukocyte Antigen Cw6</i> )
IFN- $\alpha$	interferon- $\alpha$
IL-12	interleukin-12
IL-17	interleukin-17
IL-23	interleukin-23
KVB	kardiovaskularne bolesti
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>Low-Density Lipoprotein</i> )
MHC	glavni kompleks histokompatibilnosti (engl. <i>Major histocompatibility complex</i> )

MR	magnetska rezonancija (engl. <i>magnetic resonance</i> )
NSTEMI	infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. <i>non-ST elevation myocardial infarction</i> )
PASI	engl. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i> )
PsA	psorijatični artritis (engl. <i>Psoriatic arthritis</i> )
PSORS	od engl. <i>psoriasis susceptibility locus</i>
ROS	reaktivni kisikovi spojevi (engl. <i>Reactive Oxygen Species</i> )
STEMI	infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i> )
Th1	pomoćnički limfocit T tip 1 (engl. <i>T helper 1 cells</i> )
Th17	pomoćnički limfocit T tip 17 (engl. <i>T helper 17 cells</i> )
TLR	toll-like receptor (engl. <i>Toll-like receptor</i> )
TNF- $\alpha$	čimbenik nekroze tumora alfa (engl. <i>Tumour Necrosis Factor alpha</i> )
T <sub>RM</sub>	tkivno specifični memorijski T-limfociti engl. <i>Tissue-resident memory T cells</i> )

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. PSORIJAZA</b> .....	2
2.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
2.2. ETIOPATOGENEZA .....	2
2.3. IMUNOPATOGENEZA.....	3
2.4. KLINIČKA SLIKA .....	6
2.5. PROCJENA TEŽINE BOLESTI.....	7
2.6. KOMORBIDITETI.....	9
<b>3. KARDIOVASKULARNI RIZIK I INFARKT SRCA I MOZGA</b> .....	12
3.1. TRADICIONALNI ČIMBENICI RIZIKA.....	13
3.2. INFARKT SRCA.....	16
3.3. INFARKT MOZGA .....	18
<b>4. POVEZANOST PSORIJAZE I INFARKTA SRCA I MOZGA</b> .....	21
4.1. ATEROSKLEROZA I PSORIJAZA .....	21
4.2. TRADICIONALNI ČIMBENICI RIZIKA U PACIJENATA SA PSORIJAZOM .....	23
4.3. PSORIJAZA I INFARKT SRCA I MOZGA – REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	24
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	27
<b>6. ZAHVALE</b> .....	28
<b>7. LITERATURA</b> .....	29
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	35

# SAŽETAK

Psorijaza i rizik infarkta srca i mozga

Katarina Radoš, 2021

Psorijaza je česta kronična sistemska bolest od koje boluje najmanje 100 milijuna ljudi diljem svijeta. Smatra se da se pojavljuje u genski podložnih pojedinaca u kojih kao okidač djeluju određeni čimbenici iz okoliša. Patofiziologija je kompleksna i uključuje složenu interakciju urođenog i stečenog imunosnog sustava. Klinička slika obilježena je pojavom eritematoznih žarišta prekrivenih ljuskama na predilekcijskim mjestima kao što su ekstenzorne strane udova. Uz psorijazu se javljaju značajni komorbiditeti koji mogu imati velik utjecaj na kvalitetu života te čak i skratiti životni vijek, a uključuju psorijatični artritis, depresiju, metabolički sindrom i kardiovaskularne bolesti.

Posljednjih desetljeća intenzivno se istražuje povezanost infarkta srca i mozga sa psorijazom. Povećana incidencija velikih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, koji uključuju infarkt miokarda i moždani udar, kod bolesnika sa psorijazom može se objasniti pomoću više mehanizama. Bolesnici sa psorijazom često imaju veću prevalenciju klasičnih čimbenika rizika za ova životno ugrožavajuća stanja u odnosu na opću populaciju, uključujući povećanu tjelesnu masu i pretilost, šećernu bolest, hiperlipidemiju i hipertenziju. Također, patofiziologija psorijaze obuhvaća aktiviranje upalnih mehanizama, koji imaju ključnu ulogu i u razvoju ateroskleroze. Sve je veći broj radova koji upućuju na psorijazu kao neovisni čimbenik rizika za razvoj moždanog i srčanog udara.

**Ključne riječi:** psorijaza, infarkt miokarda, moždani udar

## **SUMMARY**

Myocardial Infarction and stroke risk in patients with psoriasis

Katarina Radoš, 2021

Psoriasis is a common, chronic systemic disease affecting at least 100 million people worldwide. It is presumed that psoriasis occurs in genetically susceptible individuals in whom specific environmental factors act as a trigger. Pathophysiology is complex and includes interactions between the innate and adaptive immune systems. Clinical presentation is characterized by erythematous lesions covered by scales on predilection sites such as extensor surfaces. There are some comorbidities that can develop with psoriasis and have a major impact on the quality of life, including psoriatic arthritis, depression, metabolic syndrome and cardiovascular disease.

In the last few decades there has been increased interest in discovering the link between psoriasis and heart and brain ischemia. Higher incidence of major cardiovascular and cerebrovascular events, which include myocardial infarction and stroke, can be explained by several mechanisms. Patients with psoriasis tend to have higher prevalence of traditional risk factors for these life-threatening states, including higher body mass index, obesity, diabetes, hyperlipidaemia and hypertension. Moreover, pathophysiology of psoriasis includes activation of inflammatory mechanisms, which have a pivotal role in the development of atherosclerosis. There is mounting evidence that psoriasis is an independent risk factor for myocardial infarction and stroke.

**Key words:** psoriasis, myocardial infarction, stroke



## 1. UVOD

Psorijaza je kronična sistemska upalno posredovana bolest obilježena fazama egzacerbacije i remisije. Jedna je od najčešćih kroničnih kožnih bolesti od koje u svijetu boluje 1-3 % populacije, a samo u Hrvatskoj ima oko 68 000 oboljelih, odnosno oko 1,6 % stanovništva (1). Kroz povijest psorijaza se često zamjenjivala za lepru, pa su bolesnici nerijetko bivali izolirani iz društva. Prvi prepoznatljiv opis psorijaze pripisuje se Rimljaninu Corneliusu Celsusu koji je živio između 25. godine prije Krista i 45. godine nove ere. Rimski filozof i liječnik Galen (133.-200.) bio je prvi koji je upotrijebio riječ psorijaza, vjerojatno opisujući seboroični dermatitis, ali točno opisujući narav bolesti koristeći grčku riječ „psora“ što se može prevesti kao „svrbež“. Tek u 19. stoljeću, točnije 1808. godine Robert Willan prvi je točno opisao psorijazu, njezin izgled i lokalizaciju lezija (2).

Psorijaza ima značajan utjecaj na fizički i psihički aspekt kvalitete života, usporediv s drugim kroničnim bolestima kao što su maligne bolesti i zatajenje srca. U posljednjem desetljeću napravljen je značajan pomak u razumijevanju genetike, patofiziologije i mogućnosti liječenja ove kronične bolesti. Epidemiološki dokazi i dokazi iz temeljne znanosti doveli su do spoznaje da psorijaza nije bolest isključivo kože i zglobova, već da se može smatrati sistemskom bolešću. Prvi je put psorijaza povezana s nekom pridruženom bolesti još 1897. godine kada je Strauss uočio povezanost šećerne bolesti i psorijaze. Reed i suradnici su 1961. godine opisali visoku prevalenciju bolesti srca uključujući trombozu koronarnih arterija i infarkt miokarda u obduciranih bolesnika sa psorijazom i psorijatičnim artritismom. Na tragu toga, McDonald i suradnici 1978. godine prijavili su povećanu prevalenciju venskih i arterijskih vaskularnih bolesti u hospitaliziranih bolesnika sa psorijazom. Danas postoji sve više dokaza temeljenih na velikom broju provedenih studija koje se koriste suvremenim epidemiološkim metodama koji upućuju na to je psorijaza, a osobito njen težak oblik, povezana s povećanim mortalitetom i povećanom prevalencijom pridruženih bolesti. Smatra se da pridružene bolesti nastaju kao posljedica kronične upale povezane s kožnom bolesti (3). Prijavljeno je da je životni vijek bolesnika sa psorijazom gotovo pet godina kraći nego u zdravih kontrola, a da su vodeći uzrok smrti kardiovaskularne bolesti, među njima i infarkt miokarda i moždani udar (4).

## 2. PSORIJAZA

Psorijaza (od grč. psora = svrbež), u hrvatskom narodu još poznata i kao ljuskavica, kronična je, nezarazna i česta upalna bolest primarno kože i zglobova (1), iako se danas sve više promatra kao sustavna upalna bolest.

### 2.1. EPIDEMIOLOGIJA

Psorijaza je bolest koja se pojavljuje u cijelom svijetu. Zahvaća u jednakoj mjeri žene i muškarce, te je prisutna u svim dobnim skupinama. Prevalencija bolesti znatno varira među etničkim skupinama. Studije o prevalenciji psorijaze iz različitih država svijeta prijavljuju učestalost od 0.09 % u Tanzaniji do 11.4 % u Norveškoj. Smatra se da se psorijaza javlja najviše među populacijama sjeverne Europe (5), a najmanje među populacijama istočne Azije. U nekim populacijama gotovo je nepoznata, a to potvrđuju Aboridžini u Australiji te Indijanci u Južnoj Americi (6). U Hrvatskoj prevalencija odgovara prevalenciji u zemljama srednje i sjeverne Europe te iznosi oko 1,6 % (1).

Bolest se može javiti u bilo kojoj dobi, ali u nekoliko velikih studija utvrđeno je da postoji bimodalna raspodjela dobi u kojima se psorijaza najčešće javlja, s time da je prvi vršak za pojavu psorijaze između 15. i 20. godine, a drugi vršak pojavljivanja između 55. i 60. godine (7). Temeljem bimodalne raspodjele dobi u kojima se psorijaza javlja, Henseler i Christophers utvrdili su i dvije kliničke prezentacije bolesti, tip 1 i tip 2. Tip 1 se javlja u pravilu prije 40. godine života, dok tip 2 nastupa nakon 40. godine života. Tip 1 je češći, zastupljen u preko 75 % bolesnika koji imaju psorijazu (8). Bolesnici s ranijim pojavljivanjem, odnosno tipom 1 bolesti, u pravilu imaju teži oblik bolesti i više oboljelih krvnih srodnika od onih koji imaju tip 2 odnosno kasniji nastup bolesti (6).

### 2.2. ETIOPATOGENEZA

Danas je općeprihvaćena činjenica da je psorijaza multifaktorijalna bolest koja nastaje međudjelovanjem okolišnih čimbenika (mehanička trauma, psihički stres, infekcije, pojedini lijekovi) i genetike (1). Iako je genetska podloga bolesti važna, bez određenih

provocirajućih čimbenika iz okoliša, posljedičnih epigenetskih promjena i upalnih odgovora, čak niti genski predodređeni pojedinci ne bi razvili psorijazu (9).

Molekularna genetska podloga bolesti je složena i postoje dokazi da je u nju uključeno više gena. Populacijske studije ukazuju na činjenicu da je incidencija psorijaze veća u rođaka u prvom i drugom koljenu oboljelih nego u općoj populaciji. U prilog genetskom nasljeđivanju ide i spoznaja da je rizik obolijevanja od psorijaze dvostruko do trostruko veći u monozigotnih blizanaca u odnosu na dizigotne blizance (10). Klasičnom cjelogenomskom studijom povezanosti (engl. genome wide association studies, GWAS) identificirano je najmanje 12 kromosomskih lokusa koji su statistički značajno povezani sa psorijazom, a nazivaju se PSORS (od engl. psoriasis susceptibility locus). Od njih 12, kao najznačajniji genetski pokazatelj utvrđen je PSORS1, koji je vjerojatno odgovoran za 35 - 50 % nasljednosti ove bolesti (11). PSORS1 nalazi se unutar glavnog kompleksa histokompatibilnosti (major histocompatibility complex, MHC) na kromosomu 6p. Unutar ovog lokusa više je gena istraživano zbog svoje izrazite polimorfnosti i kodirajućih varijanti povezanih sa psorijazom, a dosadašnje spoznaje upućuju na to da je alel HLA-Cw6 najodgovorniji za pojavu psorijaze, što podržava teoriju da je psorijaza bolest koja nastaje kao posljedica reakcije T- limfocita na neki autoantigen koji do danas ostaje nepoznat (12, 13). Prisutnost ovog alela također je povezana s ranijom pojavom bolesti i njenim težim oblikom, što odgovara tipu 1 po Henseleru i Christophersu (13, 14).

Poznati čimbenici okoliša koji mogu provocirati nastanak ili uzrokovati egzacerbaciju psorijaze uključuju psihički stres, lijekove, infekcije, mehaničku traumu, pušenje i alkohol (15).

### 2.3. IMUNOPATOGENEZA

Imunopatogeneza psorijaze vrlo je složena i još uvijek nije do kraja razjašnjena.

Uključuje neregulirane interakcije između urođenog i stečenog imunološkog sustava koje dovode do aktivacije imunoloških stanica i keratinocita u koži. Ključne stanice u ovom procesu jesu limfociti T i dendritičke stanice (16). Za potrebe lakšeg shvaćanja imunopatogeneze, složeni imunološki proces može se podijeliti u dva dijela:

1. Inicijacija bolesti
2. Održavanje imunološkog procesa u psorijatičnoj koži (15).

## 1. Inicijacija bolesti

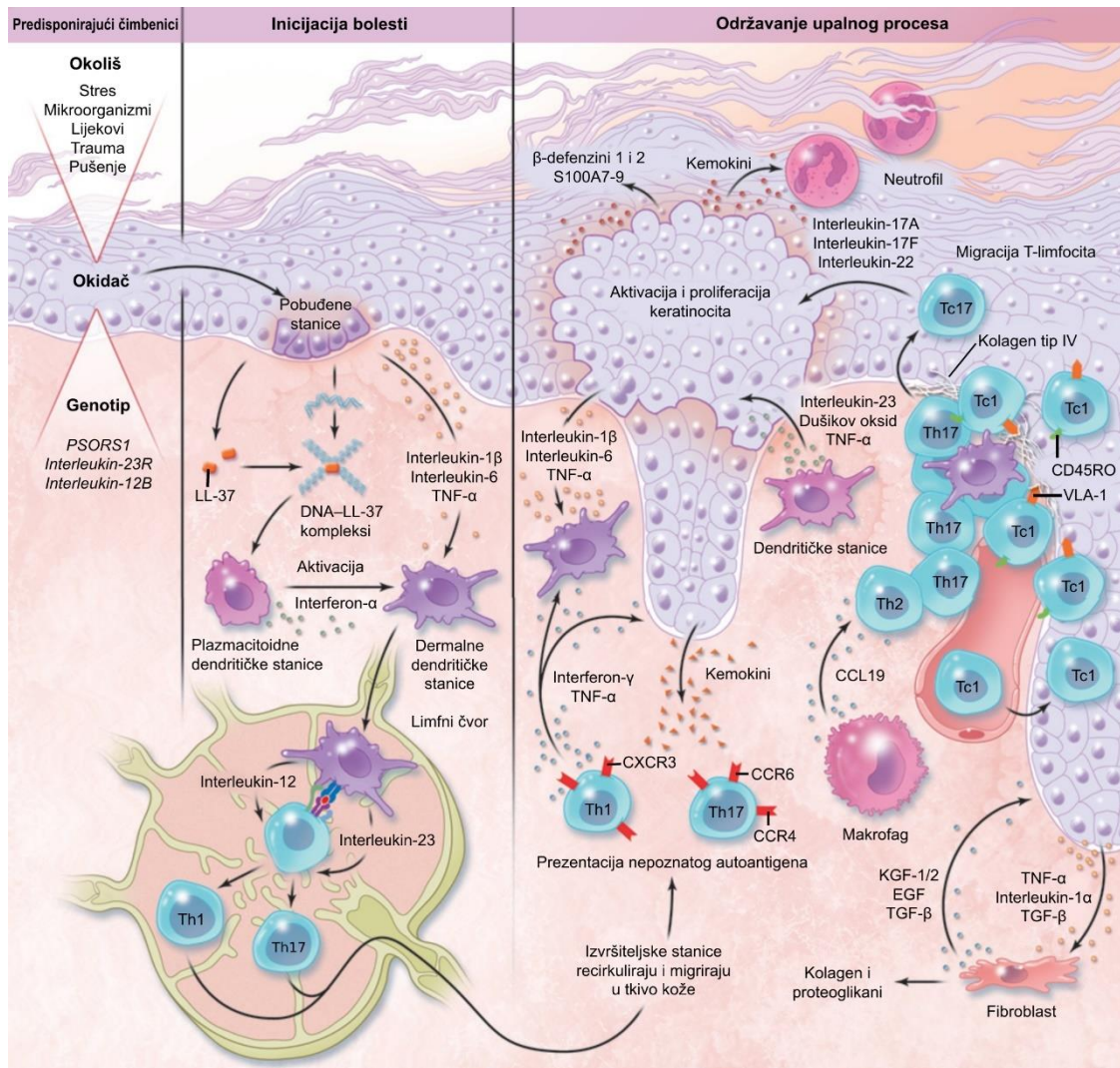
Nakon mehaničke traume (Koebnerov fenomen) ili djelovanjem bakterijskih produkata keratinociti u psorijazi podložnoj koži počinju otpuštati antimikrobijalni peptid LL-37 nazvan katalicidin koji stvara kompleks s fragmentima vlastite DNK (deoksiribonukleinska kiselina) (20). Ovi kompleksi zatim aktiviraju plazmacitoidne dendritičke stanice u koži (11), a te stanice zatim otpuštaju upalni medijator interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). U inicijaciji bolesti ili njenoj egzacerbaciji, aktivirane dendritičke stanice proizvode i otpuštaju, među ostalim upalnim medijatorima, TNF- $\alpha$  (od engl. tumor-necrosis factor  $\alpha$ ), interleukin-12 (IL-12) te interleukin-23 (IL-23) (16). TNF- $\alpha$  proupalni je citokin kojeg proizvodi više vrsta stanica, uključujući makrofage, limfocite, keratinocite i endotelne stanice te ostvaruje svoje učinke putem nekoliko dobro definiranih mehanizama (17). Potiče lučenje sekundarnih medijatora upale i adhezijskih molekula koje su prisutne u psorijatično promijenjenoj koži, stoga ne iznenađuje klinički uspjeh primjene bioloških lijekova koji zaustavljaju djelovanje TNF- $\alpha$  u liječenju psorijaze (16).

Aktivirane mijeloidne dendritičke stanice, kao antigen prezentirajuće stanice, limfom putuju do najbližeg limfnog čvora i ondje potiču diferencijaciju naivnih limfocita T u pomoćničke limfocite T tip 17 (Th17) i pomoćničke limfocite T tip 1 (Th1) (11). Vrlo važnima u procesu inicijacije bolesti pokazali su se i memorijski T-limfociti smješteni u koži (T<sub>RM</sub>, od engl. tissue-resident memory T-cells) (15). Ove stanice imaju sposobnost migracije iz epidermisa u dermis, što se pokazao kao ključni događaj u razvoju psorijaze (11).

## 2. Održavanje imunološkog procesa u psorijatičnoj koži

Interakcija aktiviranih dendritičkih stanica s limfocitima T jedan je od ključnih procesa u stvaranju karakterističnih psorijatičnih plakova, jer se tom interakcijom stvara IL-23/Th-17 os, koja je odgovorna za održavanje upalnog okoliša u psorijatičnoj koži (16). Istraživanjem upravo IL-23/Th17 osi došlo je do razvitka novih uspješnih ciljanih

terapija u liječenju psorijaze (18). Proliferacija, diferencijacija i preživljavanje Th17 stanica ovisna je o IL-23 kojeg luče mijeloidne dendritičke stanice. Jednom aktivirane, Th17 stanice luče proupalne citokine od kojih su najznačajniji interleukin 17 (IL-17) i interleukin 22 (IL-22). U psorijatičnoj koži, IL-17 proizvode CD4+ pomoćnički T-limfociti, CD8+ epidermalni citotoksični T-limfociti, neutrofil, mastociti i makrofagi (16).



**Slika 1.** Immunopatogeneza psorijaze (11).

Preuzeto i prilagođeno prema: Nestle FO, Kaplan DH i Barker J. (2009). str. 502., uz dopuštenje Massachusetts Medical Society.

Sumarno, interakcijom keratinocita, imunoloških stanica urođenog imunološkog sustava i stečenog imunološkog sustava, a posredovano primarno TNF-α upalnim mehanizmom i IL-23/ Th17 osi, stvara se krug trajne kaskadne aktivacije stanica koje

sudjeluju u psorijatičnoj upali, a koja potiče keratinocite na ubrzano dijeljenje i poremećenu diferencijaciju. Keratinociti se dijele 4-6 puta brže nego u zdravoj koži, a zbog te povećane mitotičke aktivnosti mnogo ranije dopijevaju do rožnatog sloja kože, što stvara karakteristične, na koži vidljive, psorijatične plakove (1, 19).

## 2.4. KLINIČKA SLIKA

Psorijaza se javlja u više kliničkih varijanti koje uključuju kroničnu stacionarnu plak-psorijazu (*psoriasis vulgaris*), eruptivnu ili kapljičastu psorijazu (*psoriasis guttata*), eritrodermijsku psorijazu (*psoriasis erythrodermica*) i pustuloznu psorijazu (*psoriasis pustulosa*).

Daleko najčešći oblik psorijaze čini kronična stacionarna psorijaza, zastupljena u oko 80-90 % bolesnika. Obilježena je oštro ograničenim, eritematoznim žarištima prekrivenim ljuskama srebrno-bijele boje koja variraju u veličini od sitnih papula do velikih plakova. Nove psorijatične lezije mogu se pojaviti na mjestima mehaničke traume, npr. nakon češanja, na mjestu ogrebotine ili primjenom pritiska, što se naziva Koebnerov fenomen. Kada se ljuska pokuša odvojiti od podležeće kože, pojavljuje se karakteristično točkasto krvarenje kao posljedica otvaranja kapilara u vršcima papila, što se naziva Auspitzov fenomen. Žarišta se mogu pojaviti bilo gdje na tijelu, ali postoje predilekcijska mjesta koja uključuju ekstenzorne strane udova kao što su laktovi i koljena, vlasište, lumbosakralnu regiju i periumbilikalno područje (1,20). U nekih bolesnika psorijatičnim žarištima mogu biti zahvaćeni samo dlanovi i tabani (*psoriasis palmoplantaris*), ili pregibi udova i intertriginozna područja (*psoriasis inversa*) (19). Zbog vlažnosti intertriginoznih područja kao što su aksilarni pregibi, pregibi ispod dojki i genitalna područja, promjene nisu tipično ljuskave te se često krivo dijagnosticiraju kao gljivična infekcija (20). U slučajevima zahvaćanja noktiju, oni su zadebljani i lomljivi, prisutne su punktfornne udubine i žućkaste mrlje (19). Klinički tijek bolesti je kroničan i obilježen remisijama i egzacerbacijama (1).



**Slika 2.** Klinička slika psorijaze. Karakteristični plakovi na ekstenzornim stranama ruku.

Kapljičasta ili eruptivna psorijaza karakterizirana je naglim nastankom okruglih, eritematoznih papula koje su manje od 1 cm u promjeru po trupu i ekstremitetima. Ovaj oblik psorijaze češće se javlja u djece i adolescenata nego u odraslih (21), a prethodi mu u oko 65 % slučajeva infekcija gornjeg respiratornog trakta, najčešće streptokokna. Najveći broj ovih slučajeva prolazi spontano kroz nekoliko tjedana ili mjeseci, ali kod dijela bolesnika može prijeći u kronični oblik. Eritrodermijska psorijaza rijedak je oblik psorijaze gdje crvenilo i ljuskava žarišta prekrivaju više od 75 % površine tijela. Mora se shvatiti kao hitno stanje u dermatologiji zbog mogućih poremećaja elektrolita (20). Pustuloznu psorijazu obilježava nastanak intraepidermalne sterilne pustule zvane još i spongiformna pustula Kogoj, kao i nalaz neutrofilnih leukocita u epidermisu psorijazom zahvaćene kože. Klinički, pustulozna psorijaza može biti lokalizirana i generalizirana (1).

## 2.5. PROCJENA TEŽINE BOLESTI

Prije donošenja odluke o liječenju najčešćeg oblika psorijaze, *psoriasis vulgaris*, nužno je procijeniti težinu bolesti kako bi se odabrao odgovarajući način liječenja, lokalna ili sistemska terapija (1). Isto tako, procjena težine bolesti važna je i zbog toga što postoji pozitivna korelacija između težine bolesti i specifičnih pridruženih bolesti. U

jednoj populacijskoj studiji nađeno je da bolesnici s umjerenom do teškom psorijazom imaju statistički značajno veću prevalenciju dijabetesa, dijabetesa s komplikacijama i aterosklerotsku bolest krvnih žila u odnosu na zdrave kontrole (22).

Postoji nekoliko alata koji su danas u kliničkoj uporabi za procjenu težine psorijaze, a ovdje izdvajam tri: PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*) i DQLI (*Dermatological Quality of Life Index*).

### **PASI**

PASI ocjenska ljestvica najčešće je korištena skala za evaluaciju zahvaćenosti kože i težine kliničke slike u bolesnika sa psorijazom (23). Njome se procjenjuje težina bolesti tako da se tijelo podijeli u četiri regije: glava, gornji ekstremiteti, trup i donji ekstremiteti. Zahvaćenost svake od tih četiriju regija zatim se ocjenjuje numeričkom vrijednošću od 0 do 6. Zatim se za svaku regiju ocjenjuje prisutnost crvenila (eritema), debljina psorijatičnog plaka (induracija) i ljuskanje (deskvamacija). Ukupni rezultat može biti minimalno 0, što označava stanje bez bolesti, a maksimalno 72 (24).

### **BSA**

BSA metoda temelji se na procjeni zahvaćenosti površine kože tijela psorijatičnim lezijama, a poznata je i kao „metoda dlana“ gdje jedan dlan i pet prstiju označava 1 % površine kože, odnosno BSA (23).

### **DQLI**

Ovom metodom procjenjuje se kvaliteta života bolesnika s kroničnim kožnim bolestima, uključujući psorijazu. Kožne bolesti, zbog svoje vidljivosti, izlažu bolesnike pogledima drugih, što može imati značajan utjecaj na njihovo psihosocijalno i mentalno zdravlje (25). Upitnik se sastoji od 10 pitanja kojim se procjenjuje koliko je kožna bolest utjecala na svakodnevni život bolesnika tijekom proteklog tjedna. Minimalna vrijednost iznosi 0 – bez utjecaja, a maksimalna 30 – osobito jak utjecaj. Ovaj instrument procjene kvalitete života ravnopravan je segment u vrednovanju težine bolesti (21) i može utjecati na odabir terapije (26).

Prema smjernicama, težina psorijaze dijeli se u dvije kategorije:

- blaga
- umjerena do teška



Blaga psorijaza definira se kao ona gdje je BSA  $\leq 10$ , PASI  $\leq 10$  i DLQI  $\leq 10$ . Preporuča se blagu psorijazu liječiti lokalnom terapijom, odnosno topičkim agensima osim u specifičnim indikacijama sa zahvaćanjem dijelova tijela kao što su vlasište, dlanovi, tabani i genitalije gdje se može uvesti i sustavna terapija (26). Lokalni oblici terapije uključuju lokalne kortikosteroide, keratolitike, analoge vitamina D, lokalne retinoide, cignolin i naftalanoterapiju (1).

Umjerena do teška psorijaza definira se kao ona gdje je BSA  $> 10$  ili PASI  $> 10$  uz DLQI  $> 10$ . Umjerenu do tešku psorijazu potrebno je liječiti (uz lokalnom terapijom) fototerapijom, fotokemoterapijom ili sustavnim lijekovima (26). Od sustavnih lijekova treba izdvojiti one koji se primjenjuju već dugi niz godina kao što su retinoidi, metotreksat i ciklosporin, te novije biološke lijekove uključujući antagoniste TNF- $\alpha$ , antagoniste IL 12/23, IL 17 i IL 23 (1, 20).

## 2.6. KOMORBIDITETI

Posljednjih nekoliko desetljeća psorijaza se sve više shvaća kao bolest koja zahvaća više od same kože i zglobova, odnosno kao upalno posredovana sustavna bolest. Veći broj bolesti prepoznato je ili se za njih sumnja da se češće javljaju u bolesnika sa psorijazom nego u općoj populaciji, a uključuju psorijatični artritis, upalne bolesti crijeva, uveitis, maligne bolesti (primarno limfomi), psihijatrijske bolesti kao što su depresija i anksiozni poremećaji, a sve su više prepoznati i kardiovaskularna bolest, metabolički sindrom i njegove pojedine sastavnice (27). Također, bolesnici sa psorijazom skloniji su stvaranju štetnih navika kao što su pušenje i konzumacija alkohola (28).

Ove pridružene bolesti mogu biti povezane sa psorijazom kroz zajedničke patofiziološke puteve dijeleći upalne mehanizme, odnosno aktivirajući iste ključne citokine. Često su ove bolesti poligenske i multifaktorijalne, a neke od njih sa psorijazom dijele genske lokuse podložnosti na različitim kromosomima, kao što je slučaj s antigenom HLA-B27 u psorijazi i seronegativnim spondiloartritisima ili određenim genskim lokusima na kromosomu 16p21 u psorijazi i Chronovoj bolesti (29). Postoji poveznica između težine bolesti i komorbiditeta, u smislu da teški oblik bolesti

kroz kroničnu upalu povezanu s kožom dovodi do razvoja većeg broja pridruženih bolesti te povećanog mortaliteta od istih.

Klasičan i najbolje prepoznat komorbiditet psorijaze jest psorijatični artritis (PsA) (3). To je kronična upalna seronegativna artropatija koja zahvaća periferni i aksijalni skelet s obilježjima ankilozirajućih promjena na sakroilijakalnim zglobovima i kralježnici te erozivnih promjena na perifernim zglobovima. Kožne promjene najčešće prethode očitovanju na zglobovima, a težina kožne i zglobne bolesti neovisne su. Vodeći su simptomi bol, zakočenost i otekline zgloba te bolnost tetiva. Karakteristična klinička obilježja PsA jesu poliartralgijska upala tetiva (entezitis), zahvaćanje distalnih interfalangealnih zglobova, upala prstiju na ruci ili nozi (daktilitis) i upalna križobolja (30). Prevalencija PsA među bolesnicima sa psorijazom varira ovisno o korištenim definicijama i proučavanim populacijama između 6 i 42 % (3).

Bolesnici s Chronovom bolešću imaju sedam puta veći rizik za razvoj psorijaze, a bolesnici sa psorijazom imaju gotovo trostruko veći rizik za razvoj Chronove bolesti u usporedbi s općom populacijom. Povezanost između ova dva entiteta može se objasniti zajedničkim upalnim mehanizmima i genetičkim nasljeđivanjem, odnosno dijeljenim genskim lokusima podložnosti (27).

Psorijaza kao vidljiva kožna bolest ima veliki utjecaj na psihičko i emocionalno stanje, a posljedično i na kvalitetu života. Utjecaj te kronične bolesti na kvalitetu života može se usporediti s bolestima kao što su ishemijska bolest srca, maligne bolesti i šećerna bolest (27). To može bolesnike učiniti podložnim za razvoj poremećaja raspoloženja, s naglaskom na depresiju. U meta-analizi koja je istraživala povezanost psorijaze i depresije, bolesnici sa psorijazom imali su više depresivnih simptoma i bili su podložniji depresiji 1.6 puta više od zdravih kontrola (3).

Posljednjih godina sve se više istražuje povezanost psorijaze s kardiovaskularnim bolestima i sastavnicama metaboličkog sindroma, koji je sam po sebi rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti (28). Prema posljednjoj definiciji, centralni tip pretilosti (za bijelu rasu opseg struka u žena > 80 cm, u muškaraca > 94 cm) ključna je sastavnica metaboličkog sindroma, a osim nje, moraju biti prisutna barem dva od sljedećih parametara:

- Povišeni trigliceridi u plazmi
- Snižen HDL-kolesterol

- Povišen krvni tlak
- Povišena glukoza natašte (31).

O povezanosti metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti sa psorijazom više će riječi biti u nastavku ovog preglednog rada.

### 3. KARDIOVASKULARNI RIZIK I INFARKT SRCA I MOZGA

Bolesti krvožilnog sustava vodeći su uzrok smrti u Hrvatskoj. Prema posljednjem izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2019. godini ukupan broj umrlih od bolesti cirkulacijskog sustava iznosio je 22020, što u ukupnoj smrtnosti čini udjel od 42,51%. Prva dva uzroka smrti u oba spola bili su ishemijske bolesti srca s udjelom od 15,4% i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 10,0% (32).

Aterosklerotska bolest krvnih žila i njezine komplikacije doprinose razvoju akutnog infarkta miokarda i moždanog udara (30,33-36). Ateroskleroza je sustavno upalno fibroproliferativno oštećenje arterija u kojem sudjeluju stanice stijenke krvnih žila, poglavito glatke mišićne i endotelne stanice, ali i stanice imunološkog sustava kao monociti i limfociti T, te trombociti. Kao posljedica aterosklerotskog procesa nastaje lokalno suženje lumena arterija nakupinom koja se zove aterom ili plak. Aterom se sastoji od mekane jezgre koja je sačinjena od lipida, a uz rub se nalaze makrofagi i upalne stanice. Jezgru prekriva „kapa“ sastavljena od kolagena i elastina te izmijenjenih glatkih mišićnih stanica (30). Napredovanje aterosklerotskog procesa je sporo i zbog toga klinička slika može ostati asimptomatska desetljećima. Simptomi najčešće nastaju zbog smanjenja protoka kroz krvnu žilu bilo zbog stenozе samog lumena aterosklerotskim plakom bilo zbog rupturе plaka koja dovodi do trombotske opstrukcije. Rupturirani aterosklerotski plak najčešći je patološki supstrat u akutnom infarktu miokarda uzrokovanom akutnom trombozom koronarne krvne žile (35). Iako je destabilizacija aterosklerotskog plaka složen proces, tradicionalno se plakovi dijele na „nestabilne“, odnosno one koji su skloniji pucanju, i „stabilne“, odnosno one koji rjeđe pucaju. Obilježje „nestabilnih“ plakova je velika lipidna jezgra i tanka fibrozna kapa, a suprotno tome, „stabilni“ su oni plakovi koji imaju ograničeno nakupljanje lipida u jezgri i debelu vezivnu kapu (30).

U nastavku ovog poglavlja biti će riječi o tradicionalnim čimbenicima rizika za nastanak ateroskleroze, a posljedično i životno ugrožavajućih vaskularnih događaja – akutnog infarkta miokarda i moždanog udara. Također, biti će definirani infarkt srca i mozga kao patološki pojmovi te kriteriji za postavljanje dijagnoze njihovih kliničkih oblika.

### 3.1. TRADICIONALNI ČIMBENICI RIZIKA

Čimbenici rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti istražuju se još od sredine prošlog stoljeća i početka velike prospektivne Framinghamske studije. Kardiovaskularne bolesti (KVB) skupina su poremećaja koji zahvaćaju srce i krvne žile, a uključuju koronarnu bolest srca, cerebrovaskularnu bolest i perifernu arterijsku bolest, među ostalima. Akutne manifestacije KVB kao što su akutni infarkt miokarda i moždani udar uzrokovani su najčešće aterosklerozom krvnih žila u tim organima (37). Smatra se da je za ubrzan razvoj ateroskleroze opasnije imati istodobno više čimbenika rizika jer oni međusobno ne zbrajaju, već umnožavaju svoje učinke (30).

Čimbenici rizika mogu se podijeliti u one koji se ne mogu promijeniti, odnosno konstitucijske, te one koji se mogu kontrolirati i promijeniti, odnosno okolišne.

U konstitucijske čimbenike rizika za aterosklerozu ubrajamo dob, spol i nasljeđe, dok su dokazani okolišni čimbenici rizika dislipidemija, arterijska hipertenzija, pušenje cigareta i šećerna bolest. Osim ovih dokazanih okolišnih čimbenika rizika, postoje i neki koji vjerojatno imaju ulogu u patogenezi ateroskleroze, ali je njihov doprinos teško odrediti i izmjeriti, kao što su smanjena tjelesna aktivnost, učestali stres, prekomjerna tjelesna masa (33), kronične bolesti bubrega te psihosocijalna izoliranost (30).

#### **Dob**

Ateroskleroza je bolest koja sporo napreduje tijekom desetljeća, pa se obično klinički ne očituje prije srednje životne dobi, kad promjene arterija uzrokuju oštećenje tkiva (33). Dob je značajan neovisan rizični čimbenik za razvoj KVB jer funkcionalne promjene koje se događaju u srcu tijekom starenja doprinose sistoličkoj i dijastoličkoj disfunkciji, kao rezultat povećanog oksidativnog stresa, upale, apoptoze kardiomiocita i opće degeneracije srca. Također, starenjem se povećava mogućnost pojave nekog od drugih čimbenika rizika, kao što su šećerna bolest i pretilost (38). Postoji otprilike pet puta veća učestalost infarkta miokarda u dobi od 60 godina nego u dobi od 40 godina (33).

#### **Spol**

Muški spol dokazan je čimbenik rizika bez obzira na veću učestalost pojave ostalih čimbenika rizika u muškaraca nego u žena u dobi prije menopauze. Do

aterosklerotskih promjena koronarnih i perifernih krvnih žila u žena dolazi u prosjeku oko deset godina kasnije nego u muškaraca (30). To se objašnjava povoljnim djelovanjem ženskog spolnog hormona, estrogena, na angiogenezu i vazodilataciju, kao i smanjenjem količine reaktivnih kisikovih spojeva (engl. reactive oxygen species, ROS), oksidativnog stresa i fibroze (39). Međutim, nakon menopauze kardiovaskularni rizik u žena raste i postaje gotovo jednak kao u njihovih vršnjaka muškog spola (30).

### **Nasljeđe**

Smatra se da postoji obiteljska predispozicija za aterosklerozu te da se nasljeđuje poligenski (33). Važno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu jer dokazana koronarna bolest ili smrt zbog srčane bolesti u dobi mlađoj od 55 godina za muškarce, odnosno 65 godina za žene jasno ukazuje na povećan rizik. Ipak, teško je procijeniti koliko je nasljeđe neovisan čimbenik rizika, a koliko ovisi o pojavi nekih drugih čimbenika rizika kao što su hiperlipoproteinemija, arterijska hipertenzija i šećerna bolest u obitelji (30).

### **Dislipidemija**

Važan čimbenik rizika za nastanak ateroskleroze je i povišena količina lipida u krvi. Glavna komponenta ukupnog kolesterola u krvi koja se povezuje s visokim rizikom jest lipoprotein niske gustoće (engl. low-density lipoprotein, LDL) (33). Kroz meta-analizu kliničkih istraživanja u kojima se LDL terapijski snižavao statinima u usporedbi s kontrolama pokazana je značajno smanjena pojavnost infarkta miokarda i smanjena pojavnost moždanih udara (40). S druge strane, postoji obrnuto proporcionalni odnos između ateroskleroze i lipoproteina visoke gustoće (engl. high-density lipoprotein, HDL), odnosno HDL smanjuje rizik nastanka ishemijske bolesti srca. Smatra se da HDL može mobilizirati kolesterol iz stanica, a dalje se on prenosi u jetru i izlučuje putem žuči (33).

### **Arterijska hipertenzija**

Povišen krvni tlak definiran je kao sistolički tlak  $\geq 140$  mmHg i/ili dijastolički tlak  $\geq 90$  mmHg, izmjeren u ordinaciji (41). Uz hiperlipidemiju, arterijska hipertenzija najvažniji je čimbenik rizika za nastanak aterosklerotskih promjena arterija. Način na koji povišen krvni tlak djeluje na nastanak ateroskleroze jest mehaničko oštećenje endotelne stanice zbog promijenjene hemodinamike odnosno jače snage toka krvi na mjestima gdje struja krvi neposredno udara o stijenku arterije, primjerice na mjestu bifurkacije

(30). Dokazano je da se u prosjeku za svakih 20 mmHg viših od vrijednosti normalnog sistoličkog tlaka i svakih 10 mmHg viših od vrijednosti normalnog dijastoličkog tlaka rizik od KVB povećava dva puta. Isto tako, dokazano je da je tak rizik reverzibilan snižavanjem krvnog tlaka primjenom antihipertenziva (42).

### **Pušenje cigareta**

Pušenje je vrlo važan okolišni čimbenik rizika za nastanak ateroskleroze. Smatra se da duhanski dim djeluje na krvne žile, a poglavito endotelne stanice, tako da smanjuje biodostupnost dušikovog oksida (NO) i povećava ekspresiju adhezijskih molekula, što sve doprinosi endotelnoj disfunkciji. Također, pušenje povećava sposobnost agregacije trombocita i makrofaga te stvara opći prokoagulantni i proupalni okoliš (43). Iako se zna da pušenje kemijski oštećuje endotel i započinje proces aterogeneze, još se sa sigurnošću ne zna koja je komponentna duhanskog dima za to odgovorna. Rizik od ateroskleroze koronarnih krvnih žila razmjernan je broju popušanih cigareta na dan i duljini pušenja tijekom života, a prestanak pušenja jedna je od najvažnijih zaštitnih mjera za prevenciju smrtonosnih kardiovaskularnih incidenata (30).

### **Šećerna bolest**

Kardiovaskularne bolesti među kojima su najvažnije aterosklerotska bolest koronarnih krvnih žila, infarkt miokarda i moždani udar predstavljaju vodeći uzrok smrti u oboljelih od šećerne bolesti, a osobito u onih koji boluju od šećerne bolesti tip 2. Odrasle osobe koje imaju šećernu bolest imaju 2-4 puta veći kardiovaskularni rizik od onih koje nemaju, a rizik se povećava s lošijom kontrolom glikemije. Također, već i smanjeno podnošenje glukoze odnosno inzulinska rezistencija povećava kardiovaskularni rizik. Postoji više patofizioloških mehanizama koji su odgovorni za povezanost šećerne bolesti i KVB, a jedan je zasigurno hiperglikemija koja ima izravan učinak na endotelne stanice te indukciju i progresiju ateroskleroze. Hiperinzulinemija, inzulinska rezistencija i često sa šećernom bolešću udružena hiperlipidemija također ima svoju ulogu u nastanku ateroskleroze. Hiperinzulinemija aktivira više proupalnih signalnih mehanizama koji potiču razvoj ateroskleroze dok hiperlipidemija uzrokuje disfunkciju mitohondrija i posljedičnu staničnu smrt (44). U dijabetičara je povišena i prevalencija drugih čimbenika rizika, kao što je hipertenzija i već spomenuta hiperlipidemija. Zbog izrazito povećanog rizika, ti se drugi čimbenici rizika moraju liječiti mnogo agresivnije nego u onih koji nisu oboljeli od šećerne bolesti (30).

## 3.2. INFARKT SRCA

Patološki, infarkt miokarda definiran je kao smrt srčanih mišićnih stanica uslijed produžene ishemije, odnosno neravnoteže između opskrbe krvlju i potrebe srca za oksigeniranom krvi (45).

Najčešći podležeći uzrok infarkta miokarda jest aterosklerotska bolest odnosno njezine komplikacije, koje uzrokuju okluziju pripadajuće koronarne arterije. Postoje dva tipa okluzije:

- Okluzija uzrokovana trombom koji nastaje na podlozi rupture ili fisure aterosklerotskog plaka, koji nije značajnije sužavao arteriju
- Okluzija koja je kombinacija otprije postojećeg aterosklerotskog suženja i okluzivnog tromba

Oba okluzivna mehanizma mogu biti potencirana koronarnim vazospazmom na mjestu zbivanja. Nakon prekida cirkulacije u koronarnoj arteriji, nastupa ishemija koja zahvaća sva tri sloja miokarda i dovodi do promjena i gubitka miokarda. Ako nema kolateralne cirkulacije, val nekroze počinje se širiti od subendokardijalnih slojeva prema epikardijalnim već nakon 15-30 minuta od nastanka okluzije. Za razvoj nekroze potrebno je ponekad i više sati, što ovisi o postojanju kolateralnog krvotoka u ishemijskom području, o tome je li okluzija intermitentna ili trajna, te osjetljivosti miocita na ishemiju.

Prilikom nekroze miocita dolazi do propadanja stanične membrane te unutarstanične molekule prodiru u srčani intersticij. Neke od njih mogu se odrediti u perifernoj cirkulaciji i nazivaju se srčanim enzimima, odnosno biljezima srčane nekroze. Porast odnosno tipična dinamika ovih enzima pomaže u dijagnozi akutnog infarkta miokarda. Danas je „zlatni standard“ enzimske dijagnostike srčane nekroze serumski troponin, sastavna komponenta kontraktilnog aparata miocita. U kliničkoj praksi koriste se dva imunoeseja, troponin T (cTnT) i troponin I (cTnI). Troponin je visoko specifičan za leziju miokarda, u serumu se pojavljuje 4-6 sati po nastupu ishemije i ostaje povišen do 10 dana. U dijagnostici akutnog infarkta miokarda ključan je i 12-kanalni elektrokardiogram koji pokazuje karakteristične promjene ST-spojnice u vidu elevacije (STEMI) ili denivelacije (NSTEMI). Visoki T-val u zoni ishemije vrlo je rani znak, iako



ne uvijek prisutan, kao posljedica lokalizirane hiperkalijemije. Patološki Q-zubac razvija se tijekom nekoliko sati do dana i prati ga smanjenje amplitude R-vala. Važno je naglasiti da u oko 20 % bolesnika početni EKG nije patognomoničan za STEMI infarkt, pa je preporučljivo ponavljati EKG snimanje svakih desetak minuta do pojave ST-elevacije u bolesnika s kliničkim simptomima koji upućuju na akutni srčani infarkt (46).

Tipičan i vodeći simptom akutnog infarkta miokarda jest jaka bol u prsima karaktera pritiska tijekom mirovanja koja je slična boli kod *angine pectoris*, ali je duljeg trajanja (više od 20 minuta) i jačeg intenziteta (47). Bol je obično lokalizirana retrosternalno i može se širiti u lijevu ili obje ruke, donju čeljust, epigastrij ili leđa (46). Bolesnici često imaju osjećaj da ne mogu doći do zraka i dispnoični su, a katkad to može biti i jedini simptom. Povraćanje i sinus bradikardija nastaju zbog stimulacije X. kranijalnog živca, *n. vagusa* i češće se viđaju u bolesnika s infarktom inferiorne stijenke. Sinkopa može biti uzrokovana srčanom aritmijom ili teškom hipotenzijom. Infarkt miokarda može biti i bezbolan ili „tih“, a češće se viđa u starijih osoba ili onih oboljelih od šećerne bolesti (47).

Prema smjernicama Europskog kardiološkog udruženja (*European Society of Cardiology*) iz 2018. godine, infarkt miokarda može se podijeliti u pet kategorija:

- **Tip 1**, uzrokovan aterosklerotskom bolesti koronarnih krvnih žila i njezinim komplikacijama
- **Tip 2**, uzrokovan sekundarnom ishemijom gdje postoji nesrazmjer u dopremi i potrebi kisika (npr. akutno gastrointestinalno krvarenje, tahiaritmije, teška anemija)
- **Tip 3**, nagla srčana smrt prije uzimanja uzoraka za biomarkere, sa simptomima akutnog infarkta miokarda i pratećim promjenama u EKG-u ili ventrikulskom fibrilacijom prije smrti
- **Tip 4**, povezan s medicinskim intervencijama na koronarnim arterijama
  - a. Povezan s perkutanom koronarnom intervencijom (*Percutaneous Coronary Intervention, PCI*)
  - b. uzrokovan trombozom stenta postavljenim tijekom PCI
  - c. uzrokovan restenozom povezanom s PCI
- **Tip 5**, povezan s aortokoronarnim premoštenjem (*Coronary Artery Bypass Grafting, CABG*)

Za dijagnozu akutnog infarkta miokarda potrebno je detektirati rast i/ili pad srčanih biomarkera (po mogućnosti troponin – cTn) s barem jednom vrijednosti iznad 99. percentile gornjeg referentnog limita uz barem jedno od sljedećeg:

- Simptomi ishemije
- Elektrokardiografske (EKG) promjene novonastale ishemije (novonastale promjene ST spojnice i/ili T vala ili novonastali blok lijeve grane)
- Razvoj patoloških Q-zubaca u EKG-u
- Slikovni dokaz novonastalog gubitka vijabilnog miokarda ili novonastali regionalni poremećaj kontraktiliteta
- Pronalazak intrakoronarnog tromba na angiografiji ili obdukciji (48).

### 3.3. INFARKT MOZGA

Infarkt mozga nastaje u području ishemije parenhima u kojem dolazi do ireverzibilnih promjena koje pak dovode do nekroze neurona i potpornih stanica. Išemija uzrokuje niz metaboličkih promjena u moždanim stanicama. Nedostatak kisika i glukoze dovodi do iscrpljivanja energetske zaliha neurona te posljedičnih poremećaja ionskih gradijenata i električnih potencijala. Stanične membrane gube svoju funkciju, a daljnji pad perfuzije uzrokuje trajno oštećenje neurona. Stupanj oštećenja neurona ovisi o trajanju ishemije i veličini zahvaćenog područja (49).

Klinički, infarkt mozga prezentira se sindromom moždanog udara. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, moždani udar je klinički sindrom definiran kao naglo nastali žarišni, ili rjeđe globalni neurološki deficit koji traje 24 sata ili dulje, ili dovodi do smrti koja se može objasniti samo cerebrovaskularnim poremećajem (49). Ova definicija iz 1970. godine još uvijek je u upotrebi, ali obnovljena definicija iz 2013. godine navodi da nalaz lokaliziranog infarkta ili krvarenja pomoću slikovnih metoda kao što su CT ili MR ili tijekom obdukcije bez obzira na duljinu trajanja simptoma dokazuje postojanje moždanog udara (50).

Etiološki, u podlozi moždanog udara mogu biti ishemijski ili hemoragijski poremećaji moždane cirkulacije. Oko 80 % svih moždanih udara čine oni ishemijski, a 15 % hemoragijski gdje ubrajamo intracerebralno krvarenje i subarahnoidalno krvarenje. Preostalih 5 % otpada na rijetke uzroke poput intrakranijalne venske tromboze (49).

Ishemijski moždani udar, odnosno infarkt mozga u užem smislu, nastaje zbog okluzije krvne žile trombom koji nastaje na podlozi aterosklerotske bolesti vratnih ili moždanih arterija ili pak okluzija nastaje zbog embolije gdje ugrušak dolazi iz udaljenih dijelova krvožilnog sustava, na primjer iz srca. Čest uzrok nastanka ugruška u srčanoj šupljini su poremećaji ritma koji uzrokuju poremećaj toka krvi i ostvaruju protrombogeni učinak, što se može vidjeti u fibrilaciji atrijske (51). Fibrilacija atrijske najčešći je uzrok kardioembolijskog moždanog udara, a rizik raste s trajanjem fibrilacije, istodobnim postojanjem hipertenzije i zatajenja srca. Također, bolesnici nakon infarkta miokarda u 10 % slučajeva razviju ishemijski moždani udar zbog stvaranja muralnih tromba ili tromba u aneurizmama ventrikula (49).

Sumnja na moždani udar postavlja se na temelju tipičnih simptoma, koji uključuju iznenadnu jednostranu slabost i/ili trnce, naglo pogoršanje vida ili pojava dvoslika, izmijenjen govor, ataksija i vrtoglavica koja nije povezana s promjenom položaja tijela. Može biti prisutna i glavobolja, ali je ona obično odraz uzroka ili posljedica moždanog udara. Osim tipičnim, bolesnici se mogu prezentirati i atipičnim simptomima kao što su izolirana vrtoglavica, binokularna sljepoća, amnezija, disartrijska, disfagija, promijenjeno stanje svijesti itd. (50). Prema smjernicama Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje iz 2019. godine, a koje su prilagođene prema američkim smjernicama iz 2018. godine, ovo su najvažniji dijagnostički postupci za utvrđivanje dijagnoze ishemijskog moždanog udara:

- Kod svih bolesnika primljenih u bolnicu zbog sumnje na akutni moždani udar mora se učiniti slikovna dijagnostika, u prvom redu CT bez kontrasta radi isključenja akutnog intracerebralnog krvarenja - u većine bolesnika dijagnoza ishemijskog moždanog udara može biti postavljena na temelju kliničke slike te isključenja krvarenja na nativnom CT-u ili pak CT snimci koje pokazuju rane ishemijske promjene koje su pažljivim promatranjem vidljive u većine bolesnika
- Difuzijska magnetna rezonancija, kao osjetljivija metoda u otkrivanju akutnog moždanog udara, indicirana je samo u slučajevima s negativnim CT-om bez kontrasta kao i u onih s nejasnom kliničkom slikom ili kod onih s nesigurnom kliničkom lokalizacijom moždanog udara
- Diferencijalnodijagnostički, procjena razine glukoze u krvi mora prethoditi započinjanju intravenske terapije u svih bolesnika

- EKG snimanje je preporučeno u svih bolesnika s akutnim moždanim udarom, ali bez odgađanja započinjanja intravenske terapije
- Određivanje početnog troponina preporučeno je u svih bolesnika s akutnim moždanim udarom ali ne bi smjelo odgoditi primjenu intravenske terapije (52).

## 4. POVEZANOST PSORIJAZE I INFARKTA SRCA I MOZGA

U posljednja dva desetljeća, kako je svijest o psorijazi kao sistemskoj bolesti rasla, intenzivno se istražuje imaju li bolesnici sa psorijazom veći rizik za razvoj ključnih vaskularnih događaja kao što su infarkt miokarda i moždani udar. Objavljeni su brojni istraživački i pregledni radovi koji istražuju povezanost ovih stanja. Do danas se ne može sa sigurnošću reći što uzrokuje povećanu incidenciju kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata u bolesnika sa psorijazom, ali smatra se da postoji više mehanizama koji za to mogu biti odgovorni. Jedan je sistemski upala prisutna u psorijazi koja doprinosi razvoju ateroskleroze i dijeli s njom neke imunološke puteve. Drugi je visoka prevalencija tradicionalnih čimbenika rizika (šećerna bolest, dislipidemija, hipertenzija) u bolesnika sa psorijazom koji u sinergiji sa sistemskom upalom povećavaju kardiovaskularni rizik (53).

### 4.1. ATEROSKLEROZA I PSORIJAZA

Povezanost psorijaze i ateroskleroze te njenih komplikacija može se djelomično objasniti njihovim zajedničkim mehanizmom upale. Kronična upala kože u psorijazi može dovesti do sistemske upale, koja ima ulogu u nastanku aterosklerotskih plakova (54). Utvrđeno je da je u bolesnika sa psorijazom u krvi povišen sistemski upalni biljeg C-reaktivni protein (CRP) (55). Za nastanak plakova u psorijazi i aterosklerozi odgovorni su vrlo slični imunološki mehanizmi. Ključnu ulogu u oba slučaja imaju Th1 limfociti stečenog imunološkog sustava. U aterosklerozi, Th1 limfociti bivaju aktivirani kada se vežu na antigene kao što je oksidirani LDL kolesterol. Antigeni koji su odgovorni za aktivaciju Th1 limfocita u psorijazi još nisu poznati, ali se pretpostavlja da postoji križna reaktivnost između antigena streptokoka i epitopa na proteinu keratinu. Aktivirani Th1 limfociti otpuštaju proupalne citokine, uključujući IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i interleukin-2. Oni pak aktiviraju makrofage, keratinocite i vaskularne stanice koje dalje otpuštaju proupalne citokine i stvara se kaskada koja dovodi do sistemske upale (56). Osim Th1 limfocita, i Th17 limfociti imaju vrlo važnu ulogu u patogenezi i psorijaze i ateroskleroze. U psorijazi, Th17 limfociti luče IL-17 i IL-22, koji potiču keratinocite na proliferaciju i imaju ključnu ulogu u održavanju kroničnog upalnog procesa. U aterosklerozi, Th17 limfociti također su vrlo važan čimbenik. Pokazano je da bolesnici

koji su imali akutni koronarni sindrom (nestabilna angina, NSTEMI infarkt, STEMI infarkt) imaju značajno više razine Th17 i IL-17 u krvi nego bolesnici koji su imali stabilnu anginu pektoris ili bol u prsima ne-srčane etiologije. Nadalje, u pokusima na miševima utvrđeno je da je inhibicija IL-17 povezana sa značajnim smanjenjem veličine aterosklerotskih lezija (57). Regulatorni T-limfociti smanjuju upalni proces lučeći protuupalne citokine, a u psorijazi i aterosklerozi smanjen je njihov broj i aktivnost, što dovodi do povećane aktivnosti Th1 i Th17 stanica (56).

Postoje i neki klinički parametri koji upućuju na ovu povezanost. Pokazano je da bolesnici sa psorijazom imaju povećanu tvrdoću arterija u odnosu na zdrave kontrole, te da postoji pozitivna korelacija između tvrdoće stijenke arterija i trajanja bolesti. Također, bolesnici sa psorijazom imaju povećanu prevalenciju i ozbiljniju kalcifikaciju i aterosklerozu koronarnih arterija u usporedbi sa zdravim kontrolama. Nadalje, smanjenje stupnja težine psorijaze povezana je s poboljšanjem ateroskleroze koronarnih arterija. Ateroskleroza karotidnih arterija rizični je čimbenik za razvoj cerebrovaskularnih bolesti. Jedna meta-analiza potvrdila je da bolesnici sa psorijazom imaju povećanu debljinu intima-medie i smanjen protok kroz karotidne arterije u usporedbi sa zdravim kontrolama, čime je dokazana povezanost između psorijaze i subkliničke karotidne ateroskleroze (58).

S obzirom na ove spoznaje, logično je bilo istražiti imaju li lijekovi sa sistemskim učinkom koji se primjenjuju u liječenju psorijaze ikakav utjecaj na razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Utvrđeno je da metotreksat, koji se primjenjuje u srednje do teškom obliku bolesti, može smanjiti rizik od kardiovaskularnih incidenata, iako je većina ovih dokaza opservacijska i temeljena na istraživanjima bolesnika s reumatoidnim artritismom. Inhibitori TNF- $\alpha$  sve se više koriste u liječenju bolesnika sa srednje do teškim oblikom bolesti. Randomizirana istraživanja s kratkim vremenom praćenja nisu utvrdila ni pozitivan ni negativan učinak ovih lijekova na kardiovaskularne incidente. Opservacijski podaci pak upućuju na to da su inhibitori TNF- $\alpha$  povezani sa smanjenom pojavnošću kardiovaskularnih događaja među bolesnicima sa psorijazom. Iako je bilo sumnje da IL 12/23 inhibitori mogu povećati smrtnost od kardiovaskularnih događaja, jedna meta-analiza nije utvrdila povezanost ovih lijekova i kardiovaskularnih događaja (59).

## 4.2. TRADICIONALNI ČIMBENICI RIZIKA U PACIJENATA SA PSORIJAZOM

Brojne studije utvrdile su da bolesnici sa psorijazom imaju povećanu prevalenciju dobro utvrđenih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti, koji uključuju hipertenziju, šećernu bolest, dislipidemiju, pretilost i metabolički sindrom. Također, postoji veći udio pušača među bolesnicima sa psorijazom nego u općoj populaciji (58).

### **Hipertenzija**

Brojne studije ukazale su na značajnu povezanost između psorijaze i hipertenzije, a jedna je meta-analiza utvrdila povećanu prevalenciju hipertenzije u bolesnika sa psorijazom, s većom učestalošću u onih koji imaju teški oblik bolesti. Također je utvrđeno da bolesnici sa psorijazom imaju veći rizik za nekontroliranu hipertenziju, a taj rizik korelira sa stupnjem težine bolesti. S druge strane, prisutnost hipertenzije može povećati rizik pojave psorijaze (58).

### **Šećerna bolest**

Psorijaza je povezana s većim rizikom pojave šećerne bolesti, neovisno o tradicionalnim čimbenicima rizika. Smatra se da se rizik za pojavu šećerne bolesti i vjerojatnost inzulinske rezistencije i komplikacija šećerne bolesti povećava s težom kliničkom slikom bolesti, određenom vrstom primijenjene terapije ili mjereno pomoću BSA metode. Nadalje, bolesnici koji imaju i šećernu bolest i psorijazu skloniji su potrebi primjene farmakološke terapije te imaju veću vjerojatnost od mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija nego bolesnici sa šećernom bolešću koji nemaju psorijazu (3).

### **Dislipidemija**

Psorijaza je povezana s aterogenim lipidnim profilom, a značajne abnormalnosti lipida u krvi zabilježene su i do pet godina prije početka kliničke bolesti. Također, u bolesnika sa psorijazom nađene su veće razine oksidiranih LDL čestica, koje imaju važnu ulogu u nastanku aterosklerotskih plakova, nego u zdravim kontrolama (54). Nadalje, pokazano je da bolesnici sa psorijazom imaju niže razine HDL kolesterola i više razine triglicerida u krvi u usporedbi sa zdravim kontrolama. Abnormalnosti u lipidnom profilu nađene su i u bolesnika pedijatrijske populacije sa psorijazom (58).

## **Pretilost**

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, pretilost se definira kao indeks tjelesne mase (*body mass index*, BMI) jednak ili veći od 30. Vrijednost nečijeg BMI-ja dobiva se tako da težinu u kilogramima podijelimo s kvadratom visine u metrima ( $\text{kg/m}^2$ ) (60). Pretilost je neovisan čimbenik rizika za razvoj psorijaze. U istraživanjima koja su uključivala nove slučajeve psorijaze, rizik za nastanak psorijaze bio je veći s povećanjem BMI (3). Također, psorijaza je povezana s povećanom incidencijom pretilosti, osobito pretilosti centralnog tipa. Pokazano je da težina kožne bolesti psorijaze korelira sa stupnjem pretilosti, mjereno pomoću BMI ili omjerom opsega struka i visine. Brojne su studije pokazale kako u onih psorijatičnih bolesnika koji su pretili, gubitak na težini može dovesti do poboljšanja kliničke slike. Molekularni mehanizmi koji povezuju psorijazu i pretilost nisu još do kraja razjašnjeni. Smatra se da poremećena proizvodnja adipokina iz masnog tkiva pretilih pacijenata sa psorijazom može dovesti do kronične kožne i sistemske upale, a time i do povećanog kardiovaskularnog rizika (58).

## **Metabolički sindrom**

Istraživanja su pokazala kako je učestalost metaboličkog sindroma i njegovih sastavnica veća u bolesnika sa psorijazom nego u onih koju ju nemaju, a to vrijedi i za odraslu i za pedijatrijsku populaciju. Također, smatra se da prevalencija metaboličkog sindroma izravno korelira s težinom bolesti mjenom pomoću BSA metode (3).

## **4.3. PSORIJAZA I INFARKT SRCA I MOZGA – REZULTATI ISTRAŽIVANJA**

Prvi je put psorijaza kao neovisan čimbenik rizika povezana s infarktom miokarda u jednoj velikoj prospektivnoj populacijskoj studiji u Ujedinjenom Kraljevstvu 2006. godine. Autori su željeli utvrditi je li psorijaza neovisan čimbenik rizika kada se naprave prilagodbe za tradicionalne čimbenike rizika kao što su hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, dob, spol, pušenje i pretilost. Klasifikacija bolesti u laki i teški oblik vršena je po obliku primjenjivane terapije, s time da su bolesnici bili klasificirani u teški oblik ako su primali sistemsku terapiju. Nađeno je da psorijaza povezana s povećanom incidencijom infarkta miokarda, a incidencija je bila veća što je bolest bila teža. Najveći



rizik imali su mlađi bolesnici s teškim oblikom bolesti (61). Nakon toga, provedena su brojna istraživanja na istu ili sličnu temu. Još jedna populacijska kohortna studija u Ujedinjenom Kraljevstvu istraživala je postoji li povezanost psorijaze i psorijatičnog artritisa između velikih kardiovaskularnih događaja uključujući infarkt miokarda, moždani udar i smrt od kardiovaskularne bolesti. Utvrđena je povećana incidencija ovih događaja (62). Populacijsko istraživanje u Danskoj utvrdilo je da postoji blago povećan rizik od infarkta miokarda u bolesnika s teškim oblikom psorijaze, ali ne i u onih s blagim oblikom (63). Nedavno provedeno populacijsko kohortno istraživanje azijske populacije, točnije koreanske, pokazalo je da je psorijaza snažan neovisan čimbenik rizika za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, uključujući infarkt miokarda, ishemijski i hemoragijski moždani udar. Rizik za razvoj infarkta miokarda bio je povećan u oba spola u bolesnika s teškom psorijazom, dok je, zanimljivo, rizik od ishemijskog moždanog udara bio povećan isključivo u žena s teškim oblikom bolesti (64). Utvrđena je i poveznica između depresije u bolesnika sa psorijazom na incidenciju infarkta miokarda i moždanog udara. Jedno istraživanje utvrdilo je da su bolesnici sa psorijazom u akutnim epizodama depresije imali povećan rizik od razvoja infarkta miokarda, moždanog udara i od kardiovaskularne smrti, dok je kroničnoj depresiji samo rizik za razvoj moždanog udara bio povišen (65). Važno je naglasiti da neke studije u određenim populacijama nisu našle značajnu povezanost između psorijaze i rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti (66,67). Ipak, meta-analiza Armstronga i suradnika pokazala je da postoji povećan rizik infarkta miokarda i u bolesnika s blagim i u bolesnika s teškim oblikom bolesti, a rizik je bio veći u onih s teškim oblikom (59).

Nešto je manji broj istraživanja proveden na temu povezanosti isključivo cerebrovaskularnih bolesti i psorijaze. Populacijska studija u Velikoj Britaniji utvrdila je da je psorijaza, neovisno o stupnju težine bolesti, neovisan rizični čimbenik za razvoj moždanog udara, s time da su veći rizik imali bolesnici s teškim oblikom (68). Još jedna populacijska studija provedena u Danskoj utvrdila je o težini bolesti ovisan povećan rizik i atrijske fibrilacije i moždanog udara u bolesnika sa psorijazom, a rizik je bio najveći za bolesnike mlađe od 50 godina s teškim oblikom bolesti (69). Neka istraživanja pak nisu našla značajnu povezanost psorijaze i cerebrovaskularnih bolesti (70,71). Meta-analiza velikih europskih kohortnih istraživanja utvrdila je o težini bolesti

ovisan povećan rizik za razvoj moždanog udara u bolesnika sa psorijazom (59). Još jedna meta-analiza potvrdila je ovakve zaključke (72).

Rezultati ovih istraživanja upućuju na to da postoji poveznica između psorijaze i kardiovaskularnih te cerebrovaskularnih incidenata te da se psorijaza može smatrati neovisnim čimbenikom rizika za ove događaje. Nadalje, izgleda da postoji o težini bolesti ovisan povećan rizik za ključne vaskularne događaje, s time da oni s težim oblikom bolesti imaju i veći rizik. Također je primijećeno da je relativni rizik najveći kod mlađih bolesnika sa psorijazom, a to se može objasniti bimodalnom incidencijom bolesti i učinkom koji rana pojava psorijaze ima na razvoj ateroskleroze. Postoje i oprečni rezultati koji se ne smiju zanemariti. Ove razlike u rezultatima mogle bi se pripisati različitim proučavanim populacijama i različitoj primjenjivanoj metodologiji. Naime, važno je kod ovakvih istraživanja uzeti u obzir sve važne kovarijable koje doprinose primarnim ishodima, a koje u ovom slučaju uključuju tradicionalne čimbenike rizika za KVB koji su u bolesnika sa psorijazom povećane prevalencije. Osim toga, postoje razlike u klasifikaciji bolesnika s obzirom na stupanj težine bolesti, gdje najveći broj studija koristi vrstu primjenjivane terapije kao pokazatelj težine bolesti, a što ne mora uvijek točno odražavati često nedostatno liječene bolesnike sa psorijazom. Nadalje, postoje razlike u definiciji teškog oblika psorijaze među studijama što dovodi do podcjenjivanja udjela bolesnika koji imaju srednje do teški oblik psorijaze (59).

## 5. ZAKLJUČAK

Danas je već prihvaćena činjenica da psorijaza nije isključivo bolest koja pogađa kožu i zglobove, nego sistemska upalna bolest koja sa sobom nosi brojne pridružene bolesti među kojima su i metabolički poremećaji i KVB. Pokazano je da bolesnici sa psorijazom imaju veću prevalenciju tradicionalnih čimbenika rizika za KVB uključujući hipertenziju, šećernu bolest, dislipidemiju, pretilost, metabolički sindrom i pušenje. Zajednički mehanizmi upale povezuju aterosklerozu i psorijazu i mogu ponuditi objašnjenje za povećanu incidenciju infarkta srca i mozga u bolesnika sa psorijazom. Izgleda kako rizik od infarkta miokarda i moždanog udara raste kako raste i težina bolesti, a da su pod većim rizikom i oni bolesnici koji rano u životu obole od psorijaze.

Smatra se da je dio populacije koji boluje od psorijaze pod povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti i potrebno je o tome podizati svijest među obiteljskim liječnicima te specijalistima dermatologije i kardiologije kako bi se u rutinsku praksu bolesnika sa psorijazom uveo i probir na kardiovaskularne čimbenike rizika. Važno je i same bolesnike upoznati s tim rizikom. Trenutačno ne postoji specifična terapija za modifikaciju kardiovaskularnog rizika neovisno o tradicionalnim čimbenicima rizika, stoga je od velike važnosti prepoznati one čimbenike rizika koji se mogu modificirati promjenom životnog stila ili primjenom određene terapije. Postoje neki dokazi da primjereno liječenje psorijaze može smanjiti ne samo težinu kožne bolesti, već i rizik za razvoj metaboličkih poremećaja i posljedično kardiovaskularnih bolesti.

Još se ne može sa sigurnošću tvrditi je li povećana incidencija kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja posljedica isključivo psorijaze, odnosno je li psorijaza neovisan čimbenik rizika, ili je to posljedica povećane prevalencije ostalih čimbenika rizika u bolesnika sa psorijazom. Potrebna su daljnja istraživanja na temu mehanizama koji povezuju psorijazu i KVB, što bi moglo promijeniti i način na koji gledamo patogenezu obje bolesti i pristup u propisivanju terapije u bolesnika sa psorijazom.

## 6. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Edvardu Galiću na pruženoj pomoći, materijalima i savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojim prijateljima koje sam stekla tijekom fakultetskog obrazovanja i uz koje mi je ovo postalo najljepše razdoblje u životu. Hvala i prijateljima koji su uz mene još od djetinjstva.

Hvala bratu i sestri koji su mi podrška u svemu što radim i bez čijih tehničkih vještina ovaj diplomski rad ne bi bio isti. Najviše od svega zahvaljujem svojim roditeljima koji mi svakodnevno pružaju bezuvjetnu ljubav i podršku i koji me podnose i kada se osjećam da to ne zaslužujem. Volim Vas!

## 7. LITERATURA

1. Čeović R. Papulozne i papuloskvamozne dermatoze. U: Basta-Juzbašić A. i sur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2014: Str.191- 219.
2. Stokar E, Goldenberg G. The History of Psoriasis. Psoriasis Forum. 2014;20a(4):152–6.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, i sur. Psoriasis and comorbid diseases. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):377–90.
4. Zwain A, Aldiwani M, Taqi H. The Association Between Psoriasis and Cardiovascular Diseases. Eur Cardiol. 2021;16:e19.
5. Global report on psoriasis [Internet]. Apps.who.int. 2016 [pristupljeno 11.04.2021]. Dostupno na:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189\\_eng.pdf.psoriasis?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf.psoriasis?sequence=1)
6. Langley RGB. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64(suppl\_2):ii18–23.
7. Smith AE, Kassab JY, Payne R, Beer WE. Bimodality in Age of Onset of Psoriasis, in Both Patients and Their Relatives. Dermatology. 1993;186(3):181–6.
8. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13(3):450–6.
9. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allerg Immunol. 2016;50(3):377–89.
10. Farber EM, Nall L. The Natural History of Psoriasis in 5,600 Patients. Dermatology. 1974;148(1):1–18.
11. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361(5):496–509.
12. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, i sur. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. Am J Hum Genet. 2006;78(5):827–51.
13. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. IJMS. 2017;18(12):2526.
14. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. IJMS. 2019;20(18):4347.
15. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2014;4(8):a015354–a015354.

16. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015;386(9997):983–94.
17. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF Receptor Superfamilies. *Cell*. 2001;104(4):487–501.
18. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1339–50.
19. Kaštelan M. Psorijaza. *Reumatizam*. 2017;64 (1):31-36
20. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945.
21. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):490–5.
22. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, i sur. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(10):1173.
23. Procjena težine bolesti [Internet]. Društvo psorijatičara hrvatske. [pristupljeno 05.05.2021.] Dostupno na: <http://www.drustvo-psorijaticara.hr/procjenatezine-bolesti.html>
24. Ashcroft, Li Wan Po, Williams, Griffiths. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality: MEASURES OF SEVERITY IN PSORIASIS. *Br J Dermatol*. 1999;141(2):185–91.
25. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
26. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, i sur. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1–10.
27. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):9–20.
28. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):343–50.
29. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):529–34.
30. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Četrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008: Str. 568-73

31. Parikh R, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocr Metab.* 2012;16(1):7.
32. Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2019. [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2021. [pristupljeno 22.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-smrtnosti-prema-listi-odabranih-uzroka-smrti-u-2019/>
33. Čupić H, Galešić Ljubanović D, Vučić M. Bolesti krvnih žila. U: Damjanov I, Seiweth S, Jukić S, Nola M. *Patologija*. Peto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018: Str. 227-53
34. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):1–11.
35. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, i sur. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.
36. Rahman MS, Woollard K. Atherosclerosis. U: Sattler S, Kennedy-Lydon T, urednici. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [pristupljeno 27.05.2021.]. str. 121–44. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; sv. 1003). Dostupno na: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57613-8\\_7](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-57613-8_7)
37. Hajar R. Framingham contribution to cardiovascular disease. *Heart Views.* 2016;17(2):78.
38. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, i sur. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *JCDD.* 2019;6(2):19.
39. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ.* 2017;8(1):33.
40. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet.* 2010;376(9753):1670–81.
41. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–104.
42. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535–46.
43. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509–15.

44. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, i sur. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(2\_suppl):25–32.
45. Krušlin B, Čupić H, Vučić M, Tomas D. Bolesti srca. U: Damjanov I, Seiweth S, Jukić S, Nola M. *Patologija. Peto, prerađeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2018: Str. 255-302
46. Nikolić Heitzler V. Infarkt miokarda (sa ST-elevacijom). U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž., Vucelić B. *Interna medicina. Četvrto, promijenjeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2008: Str. 587-99
47. Newby D, Grubb N. *Cardiology.* U: Davidson S. *Davidson's Principles and Practice of Medicine.* 23. Elsevier; 2018: Str. 442-544
48. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40(3):237–69.
49. Malojčić B, Brinar V. Cerebrovaskularne bolesti. U: Brinar, V i suradnici. *Neurologija za medicinare.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009: 167- 192
50. Hankey GJ. Stroke. *The Lancet.* 2017;389(10069):641–54.
51. Truelsen T, Begg S, Mathers C. The global burden of cerebrovascular disease [Internet]. *Who.int.* 2006 [pristupljeno 03.06.2021]. Dostupno na: [https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\\_cerebrovasculardiseasestroke.pdf](https://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovasculardiseasestroke.pdf)
52. Bašić Kes V, Zavoreo I, Trkanjec Z, Supanc V, Breitenfeld T, Lovrenčić Huzjan A, i sur. Osvremenjene smjernice za zbrinjavanje akutnog moždanog udara Hrvatskog Društva za Neurovaskularne Poremećaje Hrvatskog Liječničkog Zbora i Hrvatskog Društva za Moždani Udar. *Acta medica Croatica [Internet].* 2019 [pristupljeno 03.06.2021.];73(1):89-121. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/218972>
53. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther.* 2020;37(5):2017–33.
54. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, Puig L, Emery P, Barker JN, i sur. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1785–96.
55. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha, i sur. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *JEADV* 2010; 24, 789–796.



56. Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA. Cardiovascular Risk and Psoriasis: Beyond the Traditional Risk Factors. *Am J Med.* 2014;127(1):12–8.
57. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis: T-cell Immunology in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol.* 2011;20(7):544–9.
58. Hu S, Lan C-CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *IJMS.* 2017;18(10):2211.
59. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *JAHA [Internet].* 2013 Mar 12. [pristupljeno 17.05.2021.];2(2). Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000062>
60. Obesity and overweight [Internet]. *Who.int.* 2021 [pristupljeno 07.06.2021]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
61. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735.
62. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, i sur. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):326–32.
63. Egeberg A, Thyssen J, Jensen P, Gislason G, Skov L. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Nationwide Cohort Study. *Acta Derm Venerol.* 2017;97(7):819–24.
64. Jung KJ, Kim T, Lee JW, Lee M, Oh J, Lee S, i sur. Increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with psoriasis in Korea: A 15-year nationwide population-based cohort study. *J Dermatol.* 2019;46(10):859–66.
65. Egeberg A, Khalid U, Gislason G, Mallbris L, Skov L, Hansen P. Impact of Depression on Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Study. *Acta Derm Venerol.* 2016;96(2):218–21.
66. Stern RS, Huibregtse A. Very Severe Psoriasis Is Associated with Increased Noncardiovascular Mortality but Not with Increased Cardiovascular Risk. *J Invest Dermatol.* 2011;131(5):1159–66.
67. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, i sur. Psoriasis Is Not Associated with Atherosclerosis and Incident Cardiovascular Events: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2347–54.

68. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, i sur. The Risk of Stroke in Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10):2411–8.
69. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Charlott M, Olesen JB, i sur. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2054–64.
70. Lai YC, Yew YW. Psoriasis as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: An Epidemiologic Analysis Using a National Database. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(4):327–33.
71. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1048–56.
72. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(3):225–8.

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 29. listopada 1996. godine u Zagrebu. Od 2003. do 2011. godine pohađala sam Osnovnu školu „Horvati“ u Zagrebu, a srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam 2011. godine u 2. gimnaziji u Zagrebu gdje sam maturirala 2015. godine. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja aktivno sam se bavila plivanjem u HAPK „Mladost“ i bila članica juniorske i seniorske reprezentacije Hrvatske. Godine 2015. upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom fakultetskog obrazovanja bila sam demonstratorica na Katedri za kliničku propedeutiku na KBC „Sestre milosrdnice“ u ak. godini 2019./2020. Bila sam i članica studentskog zbora Medicinskog fakulteta „Lege artis“ od 2019. do 2021. godine. Autorica sam nekoliko studentskih znanstvenih članaka sa sudjelovanjem na hrvatskim i međunarodnim studentskim kongresima. Aktivno se služim engleskim, a pasivno talijanskim jezikom.