

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ivan Pletikosić**

**Povezanost upalnih parametara i aktivnosti bolesti sa  
subkliničkim oštećenjem miokarda u bolesnika s psorijatičnim  
artritisom**

**Doktorska disertacija**

Split, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Ivan Pletikosić**

**Povezanost upalnih parametara i aktivnosti bolesti sa  
subkliničkim oštećenjem miokarda u bolesnika s psorijatičnim  
artritisom**

**Doktorska disertacija**

Split, 2024

Ova doktorska disertacija izrađena je u Zavodu za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti i Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović, dr. med.

## **Zahvala**

*Prije svega, želim zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Danieli Marasović Krstulović. Svojom neiscrpnom radnom energijom, stručnošću i ljudskim savjetima pružala mi je nesebičnu podršku od samih početaka ovoga puta te je dala neizmjeran doprinos nastanku ove disertacije.*

*Zahvaljujem prof. dr. sc. Dušanki Martinović Kaliterni koja mi je sa svojim stručnim i prijateljskim savjetima bila stalna potpora još od studentskih dana.*

*Zahvaljujem dr. sc. Zori Sušilović Grabovac, prof. dr. sc. Dariji Baković Kramarić, doc. dr. sc. Leidi Tandari, prof. dr. sc. Josipi Radić i dr. Hani Đogaš na velikom doprinosu u provođenju znanstvenog istraživanja.*

*Zahvaljujem dr. Ivanu Aranzi, dr. sc. Josipu Anđelu Borovcu i doc. dr. sc. Diani Aranzi na vrijednim savjetima prilikom pisanja disertacije.*

*Zahvaljujem svojim roditeljima, na cjelokupnoj podršci koju su mi pružali tijekom odrastanja i obrazovanja.*

*Naposljedku, najveća zahvala ide mojoj supruzi Ani koja je bila moj najveći oslonac i podrška na ovom putovanju. U trenucima moje odsutnosti pružala je neizmjernu ljubav, posvećenost i brigu našoj kćeri Lori i sinu Borni koji nam se pridružio na samom kraju puta. Oni su moj najveći uspjeh i ovu disertaciju posvećujem njima.*

## Popis oznaka i kratica

**ACR/NPF** - engl. *American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation*

**AH** - arterijska hipertenzija, engl. *arterial hypertension*

**AMPK** - protein kinaza aktivirana AMP-om, engl. *AMP-activated protein kinase*

**ANA** - antinuklearna antitijela, engl. *antinuclear antibodies*

**APC** - antigen predočne stanice, engl. *antigen-presenting cells*

**AS** - ankilozantni spondilitis, engl. *ankylosing spondylitis*

**BCM** - masa tjelesnih stanica, engl. *body cell mass*

**BIA** - Bioelektrična impedancijska analiza, engl. *bioelectrical impedance analysis*

**bDMARDs** - biološki DMARD-ovi, engl. *biological DMARDs*

**BMI** - indeks tjelesne mase, engl. *body mass index*

**CAC score** - koronarni kalcijски skor, engl. *coronary artery calcium score*

**CASPAR** - klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis, engl. *Classification criteria for Psoriatic Arthritis*

**CCP** - antitijela protiv cikličnog citruliniranog peptida, engl. *cyclic citrullinated peptide*

**CD4** - klistar diferencijacije 4, engl. *cluster of differentiation 4*

**CD8** - klistar diferencijacije 8, engl. *cluster of differentiation 8*

**cGMP** - ciklički guanozin monofosfat, engl. *cyclic guanosine monophosphate*

**COX-2** - ciklooksigenaza 2, engl. *cyclooxygenase 2*

**DAMPs** - kompleksi molekula vezanih za endogene produkte, engl. *damage-associated molecular patterns*

**DAPSA** - aktivnost bolesti u psorijatičnom artritisu, engl. *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*

**DAS28** - engl. *Disease Activity Score in 28 joints*

**DMARDs** - lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*

**DXA** - engl. *dual-energy X-ray absorptionmetry*

**ECF** - izvanstanična tekućina, engl. *extracellular fluid*

**ERK** - engl. *extracellular signal-regulated protein kinase*

**EULAR** - engl. *European League Against Rheumatism*

**eNOS** - endotelna sintaza dušikova oksida, engl. *endothelial nitric oxide synthase*

**FFM** - masa bez masti, engl. *free fat mass*

**GLS** - globalna uzdužna deformacija lijeve klijetke, engl. *global longitudinal strain*

**GRAPPA** - engl. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*

**HFpEF** - zatajenje srca sa očuvanom sistoličkom funkcijom, engl. *heart failure with preserved ejection function*

**HFrEF** - zatajenje srca sa reduciranom sistoličkom funkcijom, engl. *heart failure with reduced ejection function*

**HIV** - engl. *human immunodeficiency virus*

**HLA** - humani leukocitni antigen, engl. *human leukocyte antigen*

**HMW** - visoka molekularna masa, engl. *high molecular weight*

**HOMA** - engl. *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

**IBD** - upalne bolesti crijeva, engl. *inflammatory bowel diseases*

**ICF** - unutarstanična tekućina, engl. *intracellular fluid*

**IFN- $\gamma$**  - interferon gama

**IL** - interleukin, engl. *interleukin*

**ILC** - prirodne limfoidne stanice, engl. *innate lymphoid cells*

**ILC3** - tip 3 prirodni limfociti, engl. *type 3 innate lymphocytes*

**iNOS** - inducibilna sintaza dušikovog oksida, engl. *inducible nitric oxide synthase*

**KM** - kardiometabolički, engl. *cardiometabolic*

**KV** - kardiovaskularni, engl. *cardiovascular*

**LADiam** - promjer lijevog atrijskog praga

**LMW** - niska molekularna masa, engl. *low molecular weight*

**MACE** - veliki neželjeni kardiovaskularni incidenti, engl. *major adverse cardiovascular events*

**MCP-1** - monocitni kemoatraktantski protein 1, engl. *monocyte chemoattractant protein 1*

**MetS** - metabolički sindrom, engl. *metabolic syndrome*

**MFBI** - multifrekventna BIA, engl. *multifrequency BIA*

**MHC** - glavni kompleks tkivne kompatibilnosti, engl. *major histocompatibility complex*

**MMW** - srednja molekularna masa, engl. *medium molecular weight*

**MRI** - magnetna rezonanca, engl. *magnetic resonance imaging*

**MSCT** - višeslojna kompjuterizirana tomografija, engl. *multi-slice computed tomography*

**MSUS** - muskuloskeletni ultrazvuk, engl. *musculoskeletal ultrasound*

**NK** - engl. *natural killer*

**NO** - dušikov oksid, engl. *nitric oxide*

**NSAID** - nesteroidni antireumatici, engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*

**PAMPs** - kompleksi molekula vezanih za membranu patogena, engl. *pathogen associated molecular patterns*

**PAI** - inhibitor aktivatora plazminogena, engl. *plasminogen activator inhibitor*

**PDE4** - fosfodiesteraza 4, engl. *phosphodiesterase-4*

**PGE2** - prostaglandin E2

**PhA** - fazni kut, engl. *phase angle*

**PPAR- $\alpha$**  - engl. *peroxisome proliferator-activated receptors alpha*

**PsA** - psorijatični artritis, engl. *psoriatic arthritis*

**PsO** - psorijaza, engl. *psoriasis*

**RA** - reumatoidni artritis, engl. *rheumatoid arthritis*

**RANKL** - RANK ligand, engl. *receptor activator of nuclear factor kappa- $\beta$  ligand*

**RF** - reumatoidni faktor, engl. *rheumatoid factor*

**SFBIA** - jednofrekventna BIA, engl. *single-frequency BIA*

**SLE** - sistemski eritemski lupus, engl. *systemic lupus erythematosus*

**sICAM-1** - topljiva međustanična adhezijska molekula 1, engl. *soluble intercellular adhesion molecule-1*

**STE** - engl. *speckle tracking echocardiography*

**TCR** - T stanični receptori, engl. *T-cell receptor*

**TGF- $\alpha$**  - transformirajući faktor rasta  $\alpha$ , engl. *transforming growth factor alpha*

**TGF- $\beta$**  - transformirajući faktor rasta beta, engl. *transforming growth factor beta*

**Th** - pomagački T limfociti, engl. *T helper cells*

**TJC** - broj bolnih zglobova, engl. *tender joint count*

**TLR** - TLR receptor tipa 2, engl. *toll-like receptor*

**TNF- $\alpha$**  - faktor nekroze tumora alfa, engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$*

**TNFi** - engl. *TNF inhibitor*

**VEGF** - endotelni faktor rasta, engl. *vascular endothelial growth factor*

**TBW** - ukupna tjelesna tekućina, engl. *total body water*

# SADRŽAJ

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. UVOD.....</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1. Psorijatični artritis.....                                   | 1         |
| 1.1.1. Epidemiologija i etiologija psorijatičnog artritisa .....  | 1         |
| 1.1.2. Patogeneza i patofiziologija psorijatičnog artritisa.....  | 5         |
| 1.1.3. Zglobne i kožne manifestacije psorijatičnog artritisa..... | 10        |
| 1.1.4. Sistemske manifestacije.....                               | 14        |
| 1.1.5. Kardiovaskularni komorbiditeti kod PsA .....               | 16        |
| 1.1.6. Ateroskleroza i PsA.....                                   | 19        |
| 1.1.7. PsA i bolesti miokarda.....                                | 22        |
| 1.1.8. Dijagnoza PsA .....  | 24        |
| 1.1.9. Terapija PsA i prevencija komplikacija.....                | 31        |
| 1.2. PsA, masno tkivo i sistemska upala.....                      | 35        |
| 1.2.1. PsA i adipokini .....                                      | 37        |
| 1.2.2. Adiponektin i KV sustav .....                              | 40        |
| 1.2.3. Adiponektin i miokard.....                                 | 42        |
| 1.2.4. IL17 i KV sustav .....                                     | 45        |
| 1.2.5. IL-17 i miokard.....                                       | 47        |
| 1.3. Bioelektrična impedancijska analiza.....                     | 49        |
| 1.3.1. Fazni kut .....  | 53        |
| <b>2. CILJEVI I HIPOTEZE .....</b>                                | <b>56</b> |
| <b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>                               | <b>58</b> |
| 3.1. Ispitanici.....  | 58        |
| 3.2. Postupci.....  | 61        |
| 3.2.1. Antropometrijska mjerenja i klinički pregled.....          | 61        |
| 3.2.2. Procjena aktivnosti bolesti.....                           | 62        |
| 3.2.3. Transtorakalni ultrazvučni pregled.....                    | 62        |
| 3.2.4. Uzorkovanje krvi i biokemijska analiza uzoraka.....        | 63        |
| 3.2.5. Bioelektrična impedancijska analiza .....                  | 64        |
| 3.2.6. Statistička analiza podataka.....                          | 64        |



|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| <b>4. REZULTATI .....</b>         | <b>66</b>  |
| <b>5. RASPRAVA.....</b>           | <b>83</b>  |
| <b>6. ZAKLJUČCI .....</b>         | <b>95</b>  |
| <b>7. SAŽETAK.....</b>            | <b>97</b>  |
| <b>8. SUMMARY .....</b>           | <b>99</b>  |
| <b>9. LITERATURA .....</b>        | <b>101</b> |
| <b>10. KRATKI ŽIVOTOPIS .....</b> | <b>127</b> |

# 1. UVOD

## 1.1. PSORIJATIČNI ARTRITIS

Psorijatični artritis (PsA) je kronična sistemska upalna bolest koštano-mišićnog sustava povezana sa psorijazom (PsO). Svrstava se u grupu spondiloartritisa (SpA) te ju karakterizira upala aksijalnih i perifernih zglobova, tetiva i tetivnih hvatišta čije komplikacije dovode do značajnih oštećenja lokomotornog sustava, invalidnosti i narušene kvalitete života (1). Izvanzglobne, sistemske manifestacije ove bolesti, dovode do afekcije drugih organskih sustava, posebice kardiovaskularnog (KV) te doprinose pojavi višestrukih komorbiditeta i posljedično lošijim kliničkim ishodima u odnosu na opću populaciju (2). Zglobni proces u osnovi podrazumijeva upalnu infiltraciju zglobova i zglobnih struktura, s prvotnom upalom enteza (hvatista tetiva za kost) potom i njenim širenjem prema sinovijalnoj ovojnici te u krajnjoj fazi, destrukcijom koštanih struktura i gubitka funkcije zgloba (3, 4). Patogeneza PsA nije do kraja razjašnjena ali pokazuje multifaktorijalnu etiologiju koja uključuje interakciju genetske predispozicije, okolišnih čimbenika te patološke aktivacije staničnog i humoralnog imunološkog odgovora (5). Usprkos značajnom napretku u terapijskom pristupu, zglobne i izvanzglobne manifestacije ove bolesti, naročito KV komplikacije, i dalje ove pacijente čine visokorizičnom skupinom koja zahtjeva posebnu pažnju.

### 1.1.1. Epidemiologija i etiologija psorijatičnog artritisa

Prevalencija PsA u općoj populaciji se kreće između 0.1-1% (6, 7). Posljednji provedeni sustavni pregled i meta-analiza pokazuju globalnu prevalenciju PsA od 133 na 100,000 ljudi ili 0.13% u općoj populaciji (8). Rezultati navedene meta-analize pokazuju značajnu heterogenost u rezultatima studija uključenih u analizu, dominantno povezanih s varijabilnošću u geografskim regijama kao i samim klasifikacijskim kriterijima za dijagnozu PsA. Navedene geografske oscilacije u prevalenciji su zamijećene u većem broju studija (9). Tako je primjerice procijenjena prevalencija PsA iznosila 1 na 100.000 stanovnika u Japanu

dok je u Norveškoj iznosila 670 na 100 000 stanovnika (10, 11). Značajne razlike su, nadalje, ustanovljene i između različitih zemalja unutar jednog kontinenta primjerice poput Švedske gdje je prevalencija PsA iznosila 20 na 100 000 stanovnika i Norveške sa prevalencijom 670 na 100 000 stanovnika (11, 12). Razlike među navedenim studijama su moguće povezane i s čimbenicima poput genetskog podrijetla, okolišnih čimbenika, načina života, te prehrambenih navika koji pokazuju značajan utjecaj na pojavnost PsA (9). Podatci o incidenciji PsA u općoj populaciji također pokazuju heterogenost u studijama. Ranije spomenuta meta-analiza pokazuje incidenciju u općoj populaciji od 8.26 na 100.000 stanovnika (8) dok se u većini Europskih zemalja incidencija kreće od 6.0-8.0 na 100 000 (9). Međutim, slično kao i kod procjena prevalencije, prijavljene incidencije se uvelike razlikuju ovisno o geografskoj lokaciji te primjerice u Japanu iznosi 0,1 na 100.000, a Norveškoj 43,1 na 100.000 stanovnika (10, 11). Relativno važan čimbenik koji doprinosi globalnim varijacijama prevalencije i incidencije PsA je i nedovoljna dijagnosticiranost koja je prisutna u oko 15% bolesnika sa psorijazom (13). Štoviše, upravo navedeno se smatra mogućim uzrokom niske prevalencije bolesti u zemljama Azije, poput Kine, gdje ona iznosi tek 2 na 100 000 (14). Nadalje, važna stavka u procjenama prevalencije i incidencije su metodološke razlike između studija u kojima se posebno ističu razlike u definiciji odnosno klasifikaciji PsA. Naime, iako je razvoj CASPAR kriterija (engl. *Classification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR*) za klasifikaciju PsA omogućio određenu uniformnost u dijagnosticiranju bolesti, navedeni kriteriji su korišteni tek u manjem broju studija (9, 15).

Većina studija pokazuje podjednaku prevalenciju PsA u muškaraca i žena (16) premda novije studije pokazuju nešto veću prevalenciju kod žena (17). Također, postoje dokazi o utjecaju spola na različitu ekspresiju bolesti. Naime, zahvaćanje perifernih zglobova, umor i lošiji funkcionalni status češće su prisutni kod žena, dok su afekcija skeleta i teški oblici psorijaze češći kod muškaraca, što je najvjerojatnije odraz genetskih, imunoloških i hormonalnih razlika između spolova (16, 18).

U većini slučajeva (85-90%), PsA se javlja u bolesnika s prethodno razvijenom PsO, najčešće unutar 10 godina od početka kožnih promjena (17), s vrhuncem pojavnosti između 40. i 60. godine života (19). Prema meta-analizi provedenoj 2019. godine, globalna prevalencija PsA kod bolesnika sa PsO je 19,7% (20). U istoj analizi su prikazane različite

prevalencije PsO kod ovih bolesnika među kontinentima pri čemu je u Europi iznosila 22,7%, u Južnoj Americi 21,5%, u Sjevernoj Americi 19,5%, u Africi 15,5%, te u Aziji 14,0% (20). Također, pokazana je veća prevalencija PsA kod bolesnika s umjerenim i teškim oblikom psorijaze u odnosu na bolesnike s blagim oblikom (20).

Etiologija PsA je još uvijek nije razjašnjena zbog heterogenosti patofizioloških mehanizama uključenih u procese. Međutim, danas je jasno da genetska sklonost, u kombinaciji s okolišnim čimbenicima poput infekcija, neravnoteže mikrobioma (disbioze), pretilosti, biomehaničkog stresa na entezama ili pušenja, može potaknuti patološku aktivaciju imunološkog sustava i ubrzati pojavu bolesti (5).

PsA ima značajnu hereditarnu komponentu te prevalencija pojave bolesti u prvoj liniji srodstva iznosi 7,7% (21). Genetska regija na kratkom kraku kromosoma 6 sadrži nekoliko alela ili haplotipova humanoga leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*, HLA) klase I koji su povezani s povećanim rizikom za nastanak psorijaze i PsA, te su također povezani s nekoliko kliničkih fenotipova bolesti (21, 22). Posebno se ističu HLA-B27, HLA-B39, HLA-B38 i HLA-B08 koji su povezani s rizikom od PsA (23). HLA-B27, koji je ujedno primarni genetski marker povezan s ankilozantnim spondilitisom, također je konzistentno povezan s PsA, ali ne i s psorijazom što ukazuje na moguće različite patogenetske mehanizme nastanka ovih dviju bolesti (24). HLA-B27 je posebno povezan s bolešću aksijalnog skeleta te njegova prisutnost pokazuje inverznu vezu s brojem zahvaćenih perifernih zglobova (24). Nekoliko varijanti gena povezanih s psorijazom i PsA uključujući gene zadužene za produkciju interleukina (IL) poput IL12B (5q31.1eq33.1), IL23A (12q13.3), dovode do pojačane aktivacije T-stanica koji potiču aktivaciju citokina IL-23/17 (22). Navedeni citokini imaju važnu ulogu u razvoju patoloških zglobnih procesa kod bolesnika sa PsA. Različiti aleli gena identificiranih u podlozi bolesti pokazuju različitu ekspresiju između PsA i onih s izoliranom PsO, što pruža snažne dokaze o genetskoj heterogenosti za opći fenotip PsO i PsA (23). Drugim riječima, iako postoji određena preklapanja, genetska podloga PsA-a bitno se razlikuje od one kod PsO-a (25).

Međutim, kao što je ranije spomenuto, većina genetskih varijacija povezanih s PsA nije dovoljno snažna da bi sama objasnila razvoj bolesti. Stoga su potrebni dodatni čimbenici koji bi precipitirali klinički manifestnu bolest kod genetski predisponirane osobe (26).

U tom smislu, čini se da crijevni mikrobiom ima važnu ulogu. Naime, interakcija između mikrobioma i imunološkog sustava odgovorna je za mnoge imunoregulacijske mehanizme, a disbioza (smanjena mikrobna raznolikost) dovodi do patološke aktivacije imunološkog sustava te izlučivanja proupalnih citokina koji destabiliziraju spojeve između epitelnih stanica i povećavaju propusnost crijeva ili kože, omogućujući prodiranje mikroorganizama (27). U fiziološkim uvjetima, tip 3 prirodni limfociti (engl. *type 3 innate lymphocytes*, ILC3) su uključeni u održavanje homeostaze crijeva (26). Postoje dokazi da kod pacijenata sa spondiloartritisom, uključujući PsA, ILC3 povećava razine IL-17A i IL-22, što perpetuira upalu i narušava crijevnu barijeru (28). Iako se čini sigurnim da mikrobiom igra važnu ulogu u razvoju autoimunih bolesti, ključna pitanja ostaju neodgovorena u vezi s izravnim i neizravnim (epigenetske promjene) utjecajem disbioze na razvoj upalnih bolesti, uključujući PsA (26).

Mehanizam koji ima vjerojatno ima bitnu ulogu u nastanku bolesti je i povećana izloženost mehaničkoj sili na koštanomišićni sustav, koja pokreće imunološke mehanizme reparacije tkiva u tetivama i ligamentima (26). Uloga mehaničkog stresa u nastanku tendinopatija je od ranije poznata, međutim čini se da je isti mogući okidač i za neke oblike kroničnog upalnog artritisa, uključujući PsA (29). Naime enteze, kao mjesta spajanja tetiva, ligamenata i zglobne kapsule na kost, podložne su biomehaničkom preopterećenju što ih čini osjetljivim na mikrotraume koje dovode do oslobađanje citokina i proupalnih čimbenika, dovodeći do sekundarnog sinovitisa (30). Kako je ranije spominjano, upravo entezitis karakterizira skupinu SpA, među kojim je PsA, što sugerira moguću ulogu navedenog modela u razvoju bolesti.

Bitnu ulogu u etiologiji PsA zasigurno ima pretilost (31). Bolesnici s PsA imaju veći indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) te pojavnost pretilosti i metaboličkog sindroma u usporedbi s općom populacijom (32, 33). Visceralno masno tkivo je važan izvor proupalnih citokina te proupalnih i protuupalnih adipokina, koje doprinose sustavnom upalnom zbivanju kod pretilih bolesnika te su povezani s razvojem autoimunih i KV bolesti (31, 34). Kako će se kasnije detaljnije objasniti, povišene razine proupalnih citokina prisutne u pretilih bolesnika, dijele zajedničke signalne putove te potencijalno sudjeluju u lokalnim upalnim procesima u zahvaćenim zglobovima bolesnika sa PsA (31). Osim povećane

pojavnosti debljine kod ovih bolesnika, dokazano je također da je debljina rizični faktor za nastanak PsA, vjerojatno zbog povećanog mehaničkog stresa na zglobne strukture, što naglašava bidirekciju vezu između debljine i nastanka ove bolesti (35).

Nadalje, u ranijim studijama je dokazano da je pušenje povezano s rizikom od PsA u općoj populaciji (36). Međutim, u novije vrijeme postoje indicije o paradoksalnom učinku pušenja kod ovih pacijenata. Naime, u netom objavljenom presječnoj studiji kod bolesnika sa SpA, ustanovljena je niža prevalencija perifernog artritisa kod pušača s PsA u odnosu na nepušače, jednako kao i negativna povezanost artritisa i entezitisa sa konzumacijom alkohola kod ovih bolesnika (37). Uzročna veza navedenih čimbenika sa smanjenom pojavnost PsA nije razjašnjena.

Povezanost infekcije sa razvojem autoimunih bolesti je poznata duži niz godina (38). Kod pacijenata s PsA, utvrđena je prisutnost genetskog materijala bakterija iz roda *Streptococcus* u sinovijalnoj tekućini i u perifernoj krvi što implicira moguću ulogu infekcije u etiopatogenezi PsA (39). Štoviše, recentno objavljena studija pokazuje da pozitivne kulture u ždrijelu, ali ne i drugim lokalizacijama, povećavaju rizik od razvoja PsA neovisno o vrsti izoliranog patogena, što ujedno naglašava i važnost samog sijela infekcije u nastanku PsA (40).

Dakle, usprkos sve većim spoznajama o etiologiji PsA, jasno je da su uzroci nastanka bolesti multifaktorijalni te nedovoljno razjašnjeni stoga su daljnja istraživanja neophodna za potpuno razumijevanje precipitirajućih čimbenika razvoja ove bolesti.

### **1.1.2. Patogeneza i patofiziologija psorijatičnog artritisa**

U načelu, disregulacija sustava prirođene i stečene imunosti praćena disbalansom produkcije citokina i staničnog signaliziranja ključni su i zajednički patofiziološki mehanizmi kod psorijaze i PsA. Kako je ranije spomenuto, genetska predispozicija, infekcije, pretilost ili biomehanički čimbenici djeluju kao okidači i precipitiraju početak bolesti (26).

Navedeni čimbenici na lokalnoj razini precipitiraju aktiviranje antigen predočnih stanica (engl. *antigen-presenting cells*, APC), poput makrofaga i dendritičkih stanica, koje glavnim kompleksom tkivne kompatibilnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC),

predočavaju antigene T staničnim receptorima ( engl. *T-cell receptor*, TCR) na nezrelim T-limfocitima (41). Prema dosadašnjim spoznajama, čini se da TLR receptor tipa 2 (engl. *toll-like receptor*, TLR) na APC ima važnu ulogu u pokretanju imunološkog odgovora u autoimunim bolestima uključujući i PsA (41, 42). TLR 2 je transmembranski receptor kojeg aktiviraju kompleksi molekula vezanih za membranu patogena (eng. *pathogen associated molecular patterns*—PAMPs) ponajprije mikroorganizama, odnosno kompleksi molekula vezanih za endogene produkte (engl. *damage-associated molecular patterns*, DAMPs) (42). DAMPs komplekse čine proteini i nukleinske kiseline koji su raspadni produkti nekrotičnih stanica za koje se čini da imaju važnu ulogu u pokretanju takozvane „sterilne upale“ i nastanku sistemskih upalnih bolesti (42). Kako je ranije spomenuto, u lokalno zahvaćenim tkivima bolesnika sa PsA, APC aktiviraju nezrele T-limfocite dominantno obilježene koreceptorima CD8 (engl. *cluster of differentiation 8*, CD8) putem MHC tipa I (41), što dovodi do oslobađanja citokina koji posreduju aktivaciji zrelih citotoksičnih T limfocita (43). Nadalje, aktivacijom T limfocita sa CD4 koreceptorima (engl. *cluster of differentiation 4*, CD4), posredstvom različitih citokina iz dendritičkih stanica, dolazi do diferencijacije u različite pomagačke T limfocite (engl. *T helper cells*, Th) koji potom produciraju veći broj citokina koji sudjeluju u daljnjim imunološkim procesima (41, 44). Na taj način, djelovanjem interleukina 23 (IL-23), transformirajućeg faktora rasta  $\beta$  (engl. *transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ ) interleukina 6 (IL-6) i interleukina 1b (IL-1b), dolazi do diferenciranja u Th17 stanice, koji dovode do produkcije interleukina 17 (IL-17), uglavnom IL17A tipa, potom interleukina 22 (IL-22) i interleukina 26 (IL-26), što kumulativno potencira daljnju proliferaciju Th 17 stanica i proupalne procese (45). Važno je naglasiti ulogu IL-17, odnosno IL-17A, koji potiče aktivaciju sinovijalnih fibroblasta, hondrocita i osteoklasta, inducirajući proliferaciju sinovijalnog tkiva, angiogenezu te destrukciju hrskavice i kostiju, čineći ga ključnim u orkestriranju patofizioloških procesa u zglobovima bolesnika s PsA (44). Premda se IL-17 se povezuje s Th 17 stanicama kao podskupinom CD4+ T-stanica, proizvodnja IL-17 se vezuje i za CD8+ T-stanice. Štoviše, ustanovljeno je da su CD4+ T stanice izraženije u kožnim psorijatičnim lezijama, dok su CD8+ T stanice značajnije prisutne u sinovijalnoj tekućini i entezama bolesnika sa PsA (46). Slijedom navedenog, danas je jasno da su upravo CD8+ T stanice koje luče IL-17 intenzivno prisutne u zglobovima

bolesnika sa PsA te čine ključnu ulogu u patogenezi PsA, korelirajući sa stupnjem aktivnost bolesti i progresijom zglobnih oštećenja (47). Važne stanice u izlučuju IL-17 u zglobovima bolesnika sa PsA su mastociti. Smatra se da mastociti ne sudjeluju u direktnoj proizvodnji IL-17 već služe kao svojevrsan spremnik te u upalnim stanjima pojačano oslobađaju akumulirani IL-17 čime dodatno potiču proupalnu kaskadu (24). Iako je IL-17 ključan za patofiziologiju PsA, potrebni su i drugi citokini poput interleukina 23 (IL-23) kako bi se orkestrirali signalni putovi. Naime, IL-23 je ključan za diferencijaciju Th17 stanica te IL-23/IL-17 osovina ima ključnu ulogu u kroničnoj upali sinovijalne ovojnice i aktivaciji osteoklasta posredstvom RANK liganda (engl. *receptor activator of nuclear factor kappa-β ligand*, RANKL), što posljedično dovodi do erozije kosti (48). Naime, prema ranije spomenutom modelu nastanka bolesti djelovanjem povećane mehaničke sile na enteze, mehanički stres dovodi do povećane lokalne produkcije IL-23, koji potom aktivira upalnu kaskadu putem Th -17, IL-22 i TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) (30) te se smatra da upravo osovina IL23/IL17 ima ključnu ulogu u nastanku entezitisa, kako ključnog pokretača zglobnih procesa kod bolesnika sa SpA, uključujući PsA (49). Učinak IL-23 se dodatno očituje i stimulacijom  $\alpha\beta$  T-stanice,  $\gamma\delta$  T-stanica i ILC3 (eng. *type 3 innate lymphoid cells*, ILC3), NK (engl. *natural killer*, NK) stanica i mastocita na dodatnu proizvodnju IL-17, IL-22, transformirajućeg faktora rasta  $\alpha$  (engl. *transforming growth factor alpha*, TGF- $\alpha$ ) i interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), koji potom promiču daljnju kaskadu kroničnog upalnog zbivanja (50). Prethodno spominjana teorija disbioze kao etiološke podloge nastanku PsA, također navodi crijevni disbalans osovine IL17/IL23 kao mogući precipitirajući faktor razvoja bolesti (28). Konačno, povišene razine svih navedenih citokina, kumulativno sa povećanom ekspresijom RANKL receptora na sinoviocitima i infiltrirajućim stanicama, dovode do sinovitisa, diferencijacije osteoklasta i resorpcije kosti te osteoblasta i formiranja novog koštanog matriksa (48). Nadalje, bitno je naglasiti i aktivnost Th1 stanica čija se diferencija promovira prisutnošću IL-12 i interferona  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) i dovodi do produkcije TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i interleukina 2 (IL-2). U regulaciji gore opisane upalne kaskade, važnost ima i odgovor posredovan T regulatornim stanicama (T reg) produkcijom IL-2 i TGF- $\beta$  (engl. *transforming growth factor beta*, TGF-  $\beta$ ) te ranije spomenutog IL-22 koji dovodi do tranzicije mezenhimalnih stanica u osteoblaste i odlaganja kosti (51). Konačno, aktivacija navedene



citokinske upalne kaskade očituje se kao dermalna hiperplazija na razini kože, odnosno upala zglobne čahure (sinovitis), entezitis, erozije i degradacija hrskavice na razini zglobova ovih bolesnika (30). Promatrajući s histološke strane, upalu sinovije karakterizira hipertrofija sinovijalne membrane precipitirane pojačanom infiltracijom CD68 makrofaga i sinovijalnih fibroblasta te je patohistološka podloga upalnog procesa slična reumatodnom artritisu, uz znatno veću prisutnost neutrofila i mastocita kod PsA (52). Uloga B-stanica u PsA sinovitisu je i dalje nejasna unatoč njihovoj povećanoj prisutnosti u sinovijalnom tkivu. B-stanice proizvode veći broj proupalnih citokina i kemokina, dok regulatorne B-stanice koje proizvode IL-10 i čine važnu antiupalnu podskupinu, pokazuju smanjenu koncentraciju kod PsA (53). Identifikacije određenih autoantitijela, poput anti-ADAMTS-L5 i anti-LL-37, upućuju na autoimunu komponentu u psorijatičnoj bolesti (54), međutim potrebni su dodatni dokazi kako bi se odredio doprinos ovih autoantitijela patogenezi bolesti.

Psorijaza (PsO) je kronična kožna bolest koja se manifestira u različitim oblicima kao što su plak psorijaza (lat. *psoriasis vulgaris*), fleksuralna ili inverzna psorijaza (lat. *psoriasis inversa*), kapljičasta psorijaza (lat. *psoriasis guttata*), pustularna (lat. *psoriasis pustulosa*) ili eritodermična (lat. *psoriasis erythrodermica*). Globalna prevalencija PsO je između 2-3% (55) te dob početka pokazuje bimodalnu raspodjelu s vrhovima u dobi od 30-39 godina i 60-69 godina kod muškaraca, te 10 godina ranije kod žena (55, 56). Patogeneza PsO je multifaktorska, pri čemu genetika ima ključnu ulogu, posebno kod onih s ranim početkom (<40 godina) plak psorijaze (57). To je potvrđeno u populacijskim studijama unutar obitelji, pri čemu se nasljedivost procjenjuje na 60-90% te je izolirano više od 60 lokusa gena moguće uključenih u razvoj bolesti (57). U razvoju PsO, potrebna je interakcija T stanica, dendritičkih stanica i keratinocita što je vjerojatno temeljni patofiziološki mehanizam nastanka PsO, pri čemu je os IL-23/Th17 središnjipokretač imunološke aktivacije, kronične upale i proliferacije keratinocita (58).

U kontekstu same povezanosti PsA i PsO, važno je naglasiti da su iste podvrste T limfocita prisutne u sinovijalnim tkivima i lezijama kože, sugerirajući da zajednički antigen potiče T-stanični imunološki odgovor u zglobovima i lezijama kože kod osoba s PsA te da uloga prirodene i stečene imunosti ima jednaku važnost u oba entiteta (24). U načelu, čini se da u oba procesa međudjelovanje T stanica, dendritičkih stanica, sinovijocita i keratinocita

stvara „začarani krug“ krug koji precipitira i podržava upalu, potičući destrukciju i formiranje kosti u zglobovima odnosno nastanak lezija na koži (25). Kako je ranije objašnjeno, osovina IL-23/IL-17 igra ključnu ulogu u patogenezi PsA, ali i PsO (48). U perifernoj krvi bolesnika sa psorijazom je ustanovljena povećana koncentracija IL-22 lučućih CD4+T stanica i IL-17 lučućih CD4+T stanica, međutim kod bolesnika s PsA plazmatske razine IL-22 su značajno veće nego u bolesnika sa PsO (59). Također, različita ekspresija citokina IL-17 i IL-22 na različitim mjestima može objasniti različite manifestacije bolesti. Naime, s jedne strane, IL-17 je povećano prisutan u perifernim zglobovima i kožnim promjenama te uzrokuje erozije kostiju, dok je s druge strane IL-22 manje prisutan u perifernim zglobovima te je dominantno prisutan u lezijama kože i entezama te dovodi do osteogeneze (24). Ovi podaci impliciraju da su PsA i PsO do određene razine vjerojatno ista bolest koja se manifestira na različite načine ovisno o lokalnoj proizvodnji citokina (24). Međutim, iako koža zahvaćena psorijazom i sinovijalna membrana kod PsA definitivno dijele slične patofiziološke mehanizme na staničnoj i molekularnoj razini, patogenetska veza između kože i zglobova kod PsA-a ostaje nejasna. Neke teorije sugeriraju da bi zajednički autoantigen mogao poticati imunološki odgovor u koži i zglobovima, no takav antigen još nije definiran (25). Nadalje, klinički dokazi sugeriraju da su kožne promjene i promjene u zglobovima u PsA-u neovisni fenomeni, jer većina pacijenata s PsO-om nikada ne razvije artritis (20), premda je dokazano da bolesnici sa težim oblikom PsO imaju veću incidenciju PsA u odnosu na one s blagim oblikom PsO (46). Također, kod većine pacijenata s PsA-om, nema jasne vremenske i kliničke korelacije aktivnosti bolesti na koži i zglobovima (25) te je tijek bolesti na koži i zglobovima često različit (46).

Ipak, zbog neosporne sličnosti u patofiziološkim mehanizmima nastanka promjena u koži i zglobovima bolesnika sa PsO i PsA, duži niz godina se navodi koncept „psorijatične bolesti“ (60), a zbog povezanih komorbiditeta koji se manifestiraju u ovih bolesnika, u novije vrijeme i „psorijatičnog sindroma“ (61).

### 1.1.3. Zglobne i kožne manifestacije psorijatičnog artritisa

PsA su prvi opisali Wright i Moll kao "upalni artritis povezanim s psorijazom, koji je seronegativan za reumatoidni faktor (RF)" (62). Isti su autori opisali 5 kliničkih obrazaca bolesti: oligoartikularni oblik koji je uglavnom asimetričan i zahvaća manje od 5 zglobova, poliartikularni oblik koji zahvaća 5 ili više zglobova te uglavnom pokazuje simetričnu distribuciju, distalni oblik u kojem dominira zahvaćanje distalnih interfalangealnih zglobova, potom aksijalni oblik sa sakroilitisom i spondilitisom te na poslijetku mutilirajući artritis (engl. *arthritis mutilans*) karakteriziran teškom destrukcijom i deformacijom zglobova (62).

Međutim, zbog različite i promjenjive kliničke prezentacije, u novije vrijeme se navodi podjela na zglobne/perizglobne te izvanzglobne manifestacije bolesti (63).

Nadalje, u kontekstu zglobnih manifestacija, diferenciraju se dva klinička entiteta: periferni artritis te aksijalna bolest (64).

Asimetrični oligoartikularni obrazac, uz zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova, je najčešći oblik inicijalne prezentacije PsA, prisutan u najmanje 60% bolesnika u početnoj fazi bolesti (65). Međutim, s vremenom većina pacijenata ipak razvije poliartikularni oblik bolesti (65) te porastom broja zahvaćenih zglobova raste i simetričnost distribucije zahvaćenih zglobova (63). Poliartikularna bolest je prognostički pokazatelj progresije bolesti te pacijenti koji ostanu u oligoartikularnom obliku bolesti imaju veću vjerojatnost postizanja remisije (66). Izolirana afekcija distalnih zglobova, bez poliartikularne progresije, može se pojaviti kod 5% do 10% pacijenata te je često povezana s pridruženim psorijatičnim promjenama noktiju (67). *Arthritis mutilans* predstavlja brzo destruirajući artritis, te su ga Wright i Moll prepoznali kao jedinstveni obrazac (62). Međutim, pacijenti i s drugim oblicima mogu razviti mutilirajući artritis stoga se isti ne smatra oblikom, već specifičnim fenotipom unutar bolesti sa incidencijom oko 5% pacijenata i češćom pojavom u ranijoj životnoj dobi (62).

U kontekstu kliničke prezentacije perifernog artritisa, pokazano je da bolesnici prije jasne manifestacije bolesti imaju nespecifične simptome što uključuje umor, nespecifične artralgijske i zakočenosti, naročito kod žena, te lošije podnošenje tjelesne aktivnosti (68). Pacijenti s PsA se najčešće prezentiraju s bolovima u zglobovima prema ranije spomenutom

asimetričnom oligoartikularnom obrascu i to u oko 40-50% u distalnim interfalangealnim zglobovima (69). Bolovi su povezani s jutarnjom ukočenošću koja traje preko 30 minuta a smanjuje se nakon razgibavanja (65). Svaki zglob može biti zahvaćen, ali najčešći su zglobovi stopala, potom ruku, nakon čega po pojavnosti slijedi zahvaćanje koljena, zglobova zapešća, gležnjeva i ramena (65). Tijekom fizikalnog pregleda, zglobovi mogu biti osjetljivi i natečeni; međutim, treba napomenuti da zglobovi pacijenata s PsA nisu toliko bolni kao kod pacijenata s RA te su otekline ponekad teže uočljive i u konačnici do deformacije može doći i bez značajnije bolnosti (70). Ponekad, značajka PsA-a može biti pojava otekline (edema) na šakama i nogama (tzv. "pitting" edema) te nešto rjeđe i kroničnog limfedema zahvaćenog ekstremiteta (71). Oni uglavnom pokazuju asimetričnu distribuciju te se mogu pojaviti prije nego što dođe do simptoma u zglobovima (71). U većini slučajeva, periferni artritis ima recidivirajući-remitirajući karakter, premda ponekad može biti kroničan ili brzo progredirajući. Tijekom vremena, dolazi do erozije kostiju i deformiteta zglobova, što uzrokuje značajna funkcionalna ograničenja kod pacijenta (65).

Aksijalni tip bolesti je karakteriziran asimetričnim sakroileitisom i spondilitisom i javlja se u 25-70% bolesnika s perifernim artritisom dok se u 2 – 4% bolesnika javlja kao izolirana bolest (65). Obilježja ove podskupine bolesnika čine jača povezanost sa HLA-B27 antigenom, značajna strukturalna oštećenja u perifernim zglobovima i perizglobnim strukturama te povišeni reaktanti akutne faze (72). Duži niz godina je poznata povezanost aksijalnog oblika s HLA-B27 pozitivnim bolesnicima koji imaju teži klinički tijek (63), međutim čini se da, u usporedbi sa ankilozantnim spondilitisom (AS), s kojim dijeli slične kliničke karakteristike, ovi bolesnici imaju znatno manju povezanost s HLA-B27 (20% naspram 80%-90%) te veću povezanost s HLA-B08 i HLA-B38 (73). Aksijalna bolest, kod HLA-B27 pozitivnih pacijenata sa PsA, je klinički slična AS te ima rani nastup bolesti, intenzivnije bolove u leđima te sličan radiološki izgled simetričnog sakroileitisa koji se viđa kod bolesnika s AS (72, 73). S druge strane, pacijenti s HLA-B27 negativnim oblikom, imaju kasniji nastup bolesti, manje izražene bolove u leđima, značajniju bolnost u predjelu vratne kralježnice, te radiografske značajke koje uključuju asimetrični sakroileitis i masivne asimetrične sindesmofite (72). Bitno je naglasiti da nešto manje od polovice bolesnika s aksijalnim oblikom PsA može biti asimptomatičan (72) te se zahvaćanje kralježnice otkriva

isključivo radiološkim pretragama (73). S kliničkog aspekta, važno je istaknuti da je prisutnost aksijalne bolesti kod bolesnika s PsA povezana s lošijim kliničkim ishodima (74), većim stupnjem aktivnosti bolesti, lošijim funkcionalnim statusom i lošijom kvalitetom života u usporedbi s pacijentima bez aksijalnog zahvaćanja (72, 74). Najčešći aksijalni simptom je bol u leđima potencijalno prisutna u svim segmentima kralježnice te jutarnja ukočenost iste s olakšanjem nakon razgibavanja (72). Osim navedenih "spinalnih" simptoma, simptomi povezani s prednjim torakalnim zidom (entezitis te upala kostosternalnih spojeva i sternoklavikularnih zglobova) često se smatraju aksijalnim manifestacijama PsA (72).

Perizglobne manifestacije bolesti uključuju entezitis, daktilitis (oticanje cijelog prsta ruke ili noge, takozvani "kobasičasti prst", (engl. *sausage digit*) te tenosinovitis (upala tetiva i tetivnih ovojnica) (63).

Daktilitis je karakteriziran difuznim oticanjem cijelog prsta ruke ili noge, odnosno razvojem takozvanog "kobasičastog prsta", (engl. *sausage digit*) te u podlozi predstavlja oticanje mekih tkiva između metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova (75). Uočava se kod oko 25-50% pacijenata (2, 75, 76), često kod oligoartikularnog tipa bolesti, te je povezan sa težim kliničkim tijekom bolesti (76). Daktilitis se često vidi kod bolesnika sa poliartritisom te je kod dvije trećine pacijenata prisutan samo na nogama i to najčešće na drugom i petom prstu stopala prezentirajući se po asimetričnom obrascu (76). Nastaje zbog upale u zglobovima, tetivnim ovojnica i mekim tkivima te se prezentira kao bolan, crveno koloriran i natečen prst smanjene pokretljivosti (76). Ako se ne liječi, s vremenom dolazi do spontane regresije crvenila i bolnosti, međutim u kroničnoj formi može rezultirati trajnim smanjenjem mobilnost zgloba (65). Kako je ranije rečeno, daktilitis je povezan s težim kliničkim tijekom bolesti, a dokazana je i povezanost sa težim radiološkim promjenama na zahvaćenim prstima (76).

Entezitis se, kako je ranije objašnjeno, odnosi na upalu hvatišta tetiva i ligamenata za kost te je karakteristika svih oblika spondiloartritisa (77) premda da se najčešće viđa kod PsA i to u 30% pacijenata (2). Štoviše, entezitis može biti jedina manifestacija PsA (78) stoga je prepoznat kao dio CASPAR klasifikacijskih kriterija za dijagnozu PsA (15). Najčešće se manifestira bolnosti na mjestima hvatišta plantarne fascije i Ahilove tetive premda može uzrokovati bolnost i na drugim mjestima, uključujući predio patele, grebena ilijačne kosti,

epikondila i hvatišta nadgrebenog mišića (lat. *musculus supraspinatus*) (77). Entezitis distalnog interfalangealnog zgloba opaža se tijekom ranih stadija PsA-a te bliska anatomska veza između nokta, enteza i periosta može objasniti visoku učestalost promjena na noktima kod pacijenata s distalnim oblikom PsA (79). Dokazano je da je entezitis češći ultrazvučni nalaz kod pacijenata s psorijazom bez kliničkih znakova PsA, u usporedbi s zdravim kontrolama (80) te postoje indicije da bi entezitis mogao biti klinička značajka koja identificira pacijente s PsO koji su predisponirani za razvoj artritisa (49). Štoviše, kod određenog broja bolesnika sa PsA, entezitis može biti jedini klinički evidentan reumatološki simptom (57).

Izvanzglobne kliničke manifestacije podrazumijevaju psorijatičnu bolest kože te promjene na noktima. Kako je ranije navedeno, PsO se javlja u oko 20% bolesnika sa PsA, čineći kožu organom sa najčešćim zahvaćanjem izvan koštanomišićnog sustava kod ovih bolesnika te najvažnijim rizičnim faktorom za razvoj bolesti (20). Kako je ranije spomenuto, postoji više oblika PsO od kojih je najzastupljenija plak- PsO, koja se manifestira dobro ograničenim roskastim plakovima sa srebrno-bijelom ljuskicom, obično sa simetričnom raspodjelom i to na ekstenzorskim stranama laktova i koljena, trupu te vlasištu (81). PsO se u 85-90% slučajeva javlja prije pojave artritisa, premda se u 15% bolesnika može pojaviti prije artritisa (20) te bolesnici sa umjerenim i teškim oblikom psorijaze imaju nešto veću incidenciju pojave PsA u odnosu na one s blagim oblikom (19). Međutim, kao što je ranije spomenuto, PsO i PsA najčešće nemaju isti klinički tijek (25) te aktivnost PsA često ne korelira s aktivnošću PsO (46). Zbog toga, kod pacijenata koji se prezentiraju s artritismom, PsO može biti 'skrivena' na područjima poput vlasišta, noktiju, interglutealnoj i perianalnoj regiji ili probonama, stoga detekcija eventualnih kožnih promjena zahtjeva detaljan klinički pregled (25). Zanimljivo je naglasiti, da pacijenti s PsO, koji pokazuju kožne promjene upravo na ovim mjestima, čine podskupinu bolesnika koji su najskloniji razvoju PsA-a (82). Također, značajnija aktivnost PsO se vezuje za aksijalnu afekciju kod bolesnika sa PsA kao i sa većom incidencijom sistemskih, izvanzglobnih manifestacija bolesti (83). Promjene na noktima karakterizira oniholiza (odvajanje nokta od podloge), točkaste udubine nokta (engl. „*pitting*“ ) i podkožna krvarenja ili splinter hemoragije (engl. *splinter hemorrhages*). Uz kožne promjene na ranije spomenutim anatomske lokalizacijama, zanimljivo je spomenuti

da su promjene na noktima jedan od prediktora nastanka artritisa kod bolesnika sa PsO (82). Iste su prisutne u oko 60% bolesnika s PsA (2), koreliraju s težinom kožnih i zglobnih promjena te se anatomske najviše vezuju s afekcijom distalnih interfalangealnih zglobova (84).

#### **1.1.4. Sistemske manifestacije**

Posljednjih godina, ranije spomenut koncept psorijatične bolesti se sve više afirmira u reumatološkoj zajednici, definirajući PsA kao sistemsku bolest koja, osim afekcije kože i zglobova, podrazumijeva raznolike izvanzglobne manifestacije. Pridružene sistemske manifestacije bolesti snažno utječu na teret bolesti, često korelirajući s lošijim ishodom, lošijom kvalitetom života, značajnim tjelesnim ograničenjima i lošijim odgovorom na terapiju (85).

Naime, osim ranije objašnjenih zglobnih manifestacija, pacijenti s PsA često mogu patiti od ekstraartikularnih manifestacija koje su genetski i imunološki povezane s ovim karakteristikama te uključuju, uz ranije spomenutu PsO, i upalne bolesti crijeva, poput ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti te očne manifestacije poput uveitisa (2).

Chronova bolest i ulcerozni kolitis su bolesti iz skupine upalnih bolesti crijeva (engl. *inflammatory bowel diseases*, IBD), koje se javljaju sa nešto većom učestalošću kod pacijenata s PsO i PsA u odnosu na zdravu populaciju (2). Studije o prevalenciji IBD-a kod pacijenata s PsA pokazuju raspon od 0 do 20% (2), međutim u nedavno provedenoj meta-analizi procijenjeni udio iznosio je 3,3% (86). Ipak, bitno je naglasiti da se u ranijim studijama navodi da dvije trećine ovih bolesnika ima subkliničku upalu crijeva (87). Također, upalne promjene crijeva su češće u bolesnika s aksijalnim tipom PsA kao i kod onih s višim stupnjem aktivnosti bolesti te nepušača (87). Kako je ranije spomenuto, poremećaj mikrobioma koji se viđa kod bolesnika sa SpA i PsA potencira aktivaciju patološke osovine IL17/IL23 gdje IL-23 dijeli važnu ulogu u nastanku sistemske upale kako kod ovih bolesnika tako i kod bolesnika sa IBD-om (28). Postoji i niz drugih citokina koji precipitiraju kronični upalni odgovor u IBD-u, te ujedno sudjeluju u patogenezi PsA poput TNF- $\alpha$  koji se smatra glavnim pokretačem upale u crijevnim tkivima (88).

Procjenjuje se da se očne manifestacije javljaju u 10% pacijenata s PsO i 31% pacijenata s PsA te uključuju uveitis, keratokonjunktivitis sicca, keratitis, blefaritis, konjunktivitis, episkleritis i skleritis (2). Uveitis je najčešća upalna komplikacija oka (86). U literaturi se navodi da je prevalencija uveitisa između 2 i 25% bolesnika s PsA (2), dok je prema zadnjoj meta-analizi procijenjena učestalost uveitisa iznosila 3,2% (86). Anteriorni uveitis najčešći je klinički fenotip uveitisa koji se češće opaža kod HLA-B27 pozitivnih pacijenata s PsA kao i kod bolesnika sa aksijalnim oblikom bolesti (89). Pacijenti se često žale na bol u oku, fotofobiju, suženje, izraženo crvenilo oka te, u ozbiljnijim slučajevima, zamagljen vid zbog obilnog sekreta u prednjoj komori oka (89). Iako se anteriorni uveitis najčešće javlja u rekurirajućem obliku, ne čini se da slijedi "alternirajući unilateralni" obrazac ankilozirajućeg spondilitisa te oba oka mogu biti zahvaćena istodobno (89). Anteriorni uveitis ima snažnu genetsku komponentu, a većina identificiranih gena povezanih s ovim stanjem, pripada imunološkim putevima koji su također zajednički sa SpA, uključujući i PsA. Osim HLA-B27, za uveitis su identificirani drugi geni koji uključuju TNF, IL-17 i IL-23 puteve te što naglašava važnost kronične upale u ovoj bolesti (89, 90). Štoviše, u staklastom tijelu oka tijekom uveitisa, mogu se pronaći brojni proupalni citokini slični kao u zglobovima bolesnika sa PsA poput TNF, IFN $\gamma$ , IL-17, IL-22 i IL-23 (90).

Kod bolesnika s PsA, koštane manifestacije su vrlo kompleksne jer uključuju ne samo gubitak kosti već i stvaranje novih kostiju. Premda su ranije studije sugerirale nešto veću prevalenciju osteoporoze kod pacijenata s PsA (86), zadnje epidemiološke studije pokazuju sličnu prevalenciju kao u općoj populaciji (91).

Dokazi sugeriraju da pacijenti s PsA imaju značajno lošiju kvalitetu života u usporedbi s pacijentima koji boluju od drugih reumatskih bolesti (92). To može biti posljedica dodatnog učinka PsO na kroničnu bol, ograničenja u fizičkom funkcioniranju i radnoj sposobnosti, izrazitog umora te emocionalnih i socijalnih ograničenja. Takav negativan utjecaj na kvalitetu života često dovodi i do depresije i anksioznosti kod pacijenata s PsA (93). Prema provedenoj meta analizi, prevalencija depresije kod pacijenata s PsA kreće se između 9 i 22%, dok prevalencija anksioznosti varira između 15 i 30%, što je više nego u općoj populaciji (93). Anksioznost i depresija kod PsA češće utječu na pacijente koji su ženskog spola, nezaposlene te one s visokom aktivnošću bolesti (93). Preporuke Europskog udruženja



za reumatologiju iz 2019. godine istaknule su važnost procjena komorbiditeta kod bolesnika s PsA, ističući da su upravo anksioznost i depresija među najčešćim komorbiditetima kod ovih bolesnika (94).

Fibromialgija je kronični sindrom karakteriziran bolnošću i osjetljivošću mišića, poremećajima spavanja, umorom, kognitivnim disfunkcijama i emocionalnim stresom. Podaci retrospektivnih kohorti pokazuju da je prevalencija klasificirane fibromialgije kod pacijenata s PsA veća u odnosu na opću populaciju, krećući se u rasponu od 17,8 do 64% (95). Pacijenti s fibromialgijom imaju široki spektar bolova koji se može zamijeniti za bolove u entezama ili zglobovima, što narušava percepciju aktivnosti bolesti kod pacijenata i može dovesti do krive liječničke prosudbe o učinkovitosti terapije (86). Općenito, pacijenti s PsA i fibromialgijom su češće ženskog spola, s poliartikularnim fenotipom i povišenom kliničkom aktivnošću bolesti (95).

Pacijenti s PsA generalno imaju slične stope prevalencije i incidencije karcinoma u usporedbi s općom populacijom (96). Ne-melanomski karcinomi kože prijavljeni su kao najčešći malignitet kako kod PsA tako i kod RA (97). Ipak, u jednoj kohortnoj studiji pokazana je povećana incidencija malignih bolesti kod bolesnika s PsA te je isto identificirano kao drugi najčešći uzrok smrti kod pacijenata s PsA nakon KV bolesti (98). PsA je identificiran je kao neovisni faktor rizika za oštećenje bubrega kod pacijenata s psorijazom te neke studije pokazuju više razine dušičnih spojeva u pacijenata s PsA u usporedbi s pacijentima s psorijazom i zdravim kontrolama (99). U kontekstu sklonosti infekcijama, zamijećeno je da bolesnici sa PsO i PsA imaju povećan rizik od infekcija u odnosu na opću populaciju, uz napomenu da je pokazano da pacijenti s PsA imaju nešto veći rizik za istu u odnosu na one samom PsO (100).

### **1.1.5. Kardiovaskularni komorbiditeti kod PsA**

Bolesnici sa PsA imaju znatno veću smrtnost od KV bolesti u odnosu na opću populaciju (101, 102) te smrtnost od istih korelira sa stupnjem kliničke aktivnosti bolesti (101, 103). Oboljeli od PsA imaju veću pojavnost tradicionalnih KV faktora rizika u odnosu na zdravu populaciju (101), a sam PsA je neovisan čimbenik rizika za razvoj ishemijske bolesti srca,

zatajenja srca i cerebrovaskularne bolesti (102, 104). Pokazano je da 50% bolesnika sa PsA ima jedan KV komorbiditet, dok 40% pacijenata ima više od tri komorbiditeta (105). Također, bitno je spomenuti da bolesnici sa PsA imaju veću prevalenciju kardiometaboličkih (KM) komorbiditeta u odnosu na bolesnike sa samom Pso, drugim SpA, RA i drugim upalnim artritisa (32) što ih, s KV aspekta, čini posebno vulnerabilnom skupinom reumatoloških bolesnika (105). Dokazano je nadalje, da broj KV faktora rizika kod bolesnika sa PsA, korelira sa stupnjem aktivnosti bolesti, što sugerira KM komplikacije sistemske upale u podlozi KV komorbiditeta (106). U meta analizi opservacijskih studija pokazano je da pacijenti s PsA imaju 43% veći rizik za razvoj KV bolesti i 55% veći rizik od nastanka KV incidenata u odnosu na opću populaciju, pokazujući povećan rizik od infarkta miokarda za 68%, cerebrovaskularnih bolesti za 22% te zatajenja srca za 31% u usporedbi s općom populacijom (101). Također, ista studija je pokazala povezanost KV smrtnosti sa stupnjem aktivnosti bolesti (101). Ipak, važno je spomenuti da, iako pacijenti sa PsA imaju značajno veću pojavnost KM komorbiditeta u odnosu na druge upalne artritise (32), nisu ustanovljene značajne razlike u prevalenciji i incidenciji velikih neželjenih kardiovaskularnih incidenata (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) između PsA, RA i SpA (107).

Bolesnici sa PsA, imaju veću pojavnost metaboličkog sindroma (MetS) te njegovih sastavnica u odnosu na opću populaciju te se procjenjuje da čak 24-55% bolesnika sa PsA boluje od MetS-a (32, 105). Prisutnost MetS-a kod ovih bolesnika se vezuje za veću aktivnost bolesti, lošiji odgovor na terapiju te lošije kliničke ishode (105). Prevalencija MetS-a je veća kod bolesnika sa PsA u odnosu na bolesnike sa PsO i RA (32) što naglašava važnost prepoznavanja KM poremećaja odnosno njihovih posljedica kod ovih bolesnika (108). Štoviše, kako će se kasnije detaljnije objasniti, upravo KM poremećaji vjerojatno imaju značajniju ulogu u razvoju KV bolesti kod bolesnika sa PsA nego kod drugih upalnih artritisa poput RA (32, 108).

Arterijska hipertenzija (AH) je, uz pretilosti i hiperlipidemiju, najčešći KV komorbiditet kod bolesnika s PsA (109) čija se prevalencija kreće između 20-45% sa značajnim geografskim varijacijama (110). Također, AH ima veću prevalenciju kod pacijenata s PsA u usporedbi s pacijentima s PsO i RA (32, 105). U studijama pacijenata sa PsO, AH je bila

povezana sa većom aktivnošću bolesti što naglašava njenu povezanost sa sustavnim upalnim odgovorom kojeg vidamo kod ovih bolesnika (105).

Bolesnici s PsA imaju visoku prevalenciju inzulinske rezistencije (oko 16%) koja je prisutna neovisno o drugim sastavnicama MetS-a te se povećani KV morbiditet ovih bolesnika može djelomično objasniti endotelnom disfunkcijom povezanom s inzulinskom rezistencijom u podlozi kronične sistemske upale (91). Šećerna bolest pokazuje veću pojavnost pacijenata s PsA u usporedbi s općom populacijom (111). Procijenjena prevalencija šećerne bolesti kod bolesnika sa PsA varira između 6,1% i 20,2%, ovisno o geografskim varijacijama uz nešto veću prevalenciju kod ženskog spola (109) te kod bolesnika sa većom aktivnošću bolesti (112). Osim toga, za naglasiti je da je šećerna bolest češća kod pacijenata s PsA u usporedbi s pacijentima koji imaju samo PsO (čak i kod bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti) (108) kao i u odnosu na one s drugim upalnim artritisa poput RA (111). Također, pokazana je povezanost između stupnja kliničke aktivnosti bolesti i rizika za razvoj šećerne bolesti, što sugerira povezanost povećane sistavne upalne u razvoju ovog komorbiditeta (112). Uz to, povećani rizik od šećerne bolesti kod bolesnika s PsA se dodatno objašnjava povećanom pretilošću te pratećim metaboličkim i upalnim promjena uslijed pretilosti koji se pojavljuju kod ovih bolesnika, sjedilačkim načinom života te inzulinskom rezistencijom potaknute sistemskim upalnim zbivanjem (111). Kako je ranije spomenuto, dokazano je da broj KV faktora rizika kod bolesnika sa PsA korelira sa stupnjem aktivnosti bolesti, te se smatra da kronična sistemska upala, upravo posredstvom inzulinske rezistencije, dovodi do veće pojavnosti KV komorbiditeta kod ovih bolesnika (106).

Kod pacijenata s psorijatičkom bolešću postoji veća prevalencija i incidencija dislipidemije u usporedbi s općom populacijom (105). Također, kod pacijenata s PsA, dislipidemija je povezana s markerima upale, poput C-reaktivnog proteina (CRP) što sugerira vezu sistemske upale i poremećaja lipida. Pokazano je, nadalje, da je dislipidemija značajno češća kod bolesnika s PsA u usporedbi s PsO (105, 113) te da pacijenti s PsA imaju značajniju dislipidemiju u usporedbi s pacijentima s PsO i RA (108).

Bolesnici s PsA imaju veći indeks tjelesne mase te pojavnost pretilosti u usporedbi s općom populacijom i drugim sistemskim upalnih artritisa (32, 33) te pretilost čini jedan

od najčešćih komorbiditeta kod ovih bolesnika (32). Prema nekim studijama prevalencija pretilosti kod bolesnika s PsA se kreće od 30- 81% s većom pojavnosću u odnosu na bolesnike sa PsO i RA (33) te kako je ranije spomenuto, vjerojatno ima značajniji doprinos KV riziku ovih bolesnika u odnosu na druge upalne artritis (105, 110). Kako će se kasnije dodatno objasniti, kod pretilih bolesnika postoji povećana produkcija proupalnih citokina i adipokina iz adipocita u visceralnom masnom tkivu, koje doprinose sustavnom upalnom zbivanju, aterogenezi i razvoju KV bolesti (31, 34). Kako je ranije spomenuto, osim povećane pojavnosti debljine kod ovih bolesnika, dokazano je također da je debljina rizični faktor za nastanak PsA, vjerojatno zbog povećanog mehaničkog stresa na zglobove strukture, što naglašava snažnu vezu između debljine i nastanka PsA (35).

#### **1.1.6. Ateroskleroza i PsA**

Ranije je spomenuto da bolesnici s PsA imaju 43% veći rizik za razvoj KV bolesti i 55% veći rizik od nastanka KV incidenata u odnosu na opću populaciju (101, 103). Povišeni KV rizik je prisutan neovisno o tradicionalnim faktorima rizika za KV bolesti, poput dijabetesa, dislipidemije i pušenja (104) što sugerira da je PsA neovisan faktor rizika za KV događaje (114, 115). U prilog tome govore dokazi da bolesnici s PsA, bez prisutnih KV faktora rizika, imaju veću pojavnost subkliničke aterosklerotske bolesti u odnosu na zdrave bolesnike (114, 115) te prema nekim istraživanjima, gotovo 40% bolesnika sa PsA ima prisutnu subkliničku aterosklozu (116). Također, čini se da bolesnici sa PsA imaju veći pojavnost subkliničke ateroskleroze u odnosu na bolesnike sa samom PsO (117).

Veza između kronične sistemske upale i razvoja KV bolesti kod pacijenata s PsA je dokazana u većem broju kliničkih studija (118). Prema dosadašnjim spoznajama, evidentno je da je stupanj aterosklerotskih promjena krvnih žila, kao i rizik razvoja KV događaja, direktno korelira sa stupnjem aktivnosti bolesti kod pacijenata s PsA (118-120) te da kronična sistemska upala, uz metaboličke komorbiditete, ima ključnu ulogu u navedenim procesima (115). U jednoj meta-analizi KV ishoda bolesnika sa PsA, pokazana je direktna povezanost sistemske upale i endotelne disfunkcije odnosno aterosklerotske bolesti, čak i neovisno o prisutnosti KV faktora rizika (118). S druge strane, pokazano je da supresija sistemske upale

dovodi do niže pojavnosti KV faktora rizika i subkliničke ateroskleroze kod ovih bolesnika (102). Bitno je naglasiti da klinički parametri aktivnosti bolesti koji pokazuju stupanj aktivnost bolesti na temelju bolnosti i otečenost zglobova, pokazuju pozivnu korelaciju sa rizikom od razvoja KV incidenata, neovisno o prisutnosti KV faktora rizika (121).

Gore navedeni dokazi nedvojbeno upućuju na krucijalnu ulogu sistemske upale u razvoju KV bolesti kod ovih bolesnika.

Kako je ranije objašnjeno, psorijatična bolesti je obilježena sistemskom upalom koja nije ograničena samo na kožu ili zglobove. Kod pacijenata s psorijatičnom bolešću, prisutan je poremećaj urođenog i stečenog imunološkog sustava koji dovodi do povišenih serumskih razina proupalnih citokina (119). Njihovim djelovanjem, potiče se migracija upalnih stanica u endotel krvnih žila koje potom dovode do endotelne disfunkcije te u konačnici formiranja aterosklerotskog plaka i manifestne KV bolesti (119). Kako je ranije spomenuto, sama endotelna disfunkcija, kao inicijalni stadij aterogeneze, značajnije je prisutna u bolesnika sa PsA u odnosu na opću populaciju, čak i u odsutnost KV faktora rizika (114, 115), što naglašava značaj podliježećeg sistemskog upalnog procesa u razvoju KV bolesti kod ovih bolesnika (118).

Dok patofiziološki mehanizmi kojim kronična upala dovodi do povećane aterogeneze kod bolesnika sa PsA nisu do kraja razjašnjeni, u literaturi je prisutno znatno više studija koje potvrđuju snažnu povezanosti PsO i ateroskleroze. Na tragu toga, kod pacijenata sa PsO je primjerice ustanovljena jasna veza između težine kožnih promjena, zahvaćanja noktiju i stupnja ateroskleroze, neovisno o zahvaćanju zglobova (122). Naime, iako je povećan rizik od KV bolesti prisutan i u drugim autoimunim bolestima poput RA i IBD, dokazno je da ateroskleroza i PsO dijele zajednički profil upalnih stanica (T limfociti, monociti i makrofagi) i citokina koje sudjeluju u lokalnim procesima u koži odnosno u aterosklerotskom plaku (123). Ovaj koncept doveo je do razvoja teorije "dva plaka za jedan sindrom" (engl. "*two plaques for one syndrome*") (124) koji sugerira nastanak citokinske disregulacije od strane pomoćničkih T stanica, naročito Th17 stanica i adhezijskih molekula u psorijatičnim kožnim lezijama te njihovu migraciju u perifernu cirkulaciju i aterosklerotske plakove (123). U prilog tome govore i spoznaje iz opće populacije da su proupalni citokini ključni faktori za razvoj PsO lezija, poput IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  i IL-17, povećano prisutni u nestabilnim aterosklerotskim

plakovima (125-127). Pokazano je, nadalje, da ovi upalni medijatori, naročito TNF $\alpha$  i IL-17, koji su povećano prisutni u koži, zglobovima i cirkulaciji pacijenata s PsO i/ili PsA, svojim učinkom na endotel dovode do povećane aterogeneze i imaju važnu ulogu u nastanku KV bolesti kod ovih bolesnika (125, 128). Ipak, čini se da je IL-17 ključni citokin koji potiče upalu u psorijatičnoj bolesti te se smatra se da je IL-17 čvrst kandidat koji povezuje PsD s razvojem kardiovaskularnih bolesti (129-131). O važnosti toga govore ranije i spoznaje iz opće populacije o povezanosti IL-17 sa endotelnom disfunkcijom, arterijskom hipertenzijom, progresijom i destabilizacijom aterosklerotskog plaka, moždanim udarom te infarktom miokarda (127, 129, 130). Također, kemokini poput MCP-1 (engl. *monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1) koji su u ranijim studijama pokazali ulogu u razvoju KV bolesti, pronađeni su u koži i serumu pacijenata s PsO (123, 129). Kao što je ranije objašnjeno, IL-6 sudjeluje u upali zglobova kod pacijenata s PsA. Dokazano je da specifični polimorfizmi gena za IL-6 mogu biti povezani s KV bolesti kod bolesnika PsA (132). Naime, poznato je da je razvoj MetS-a u psorijatičnoj bolesti povezan sa sistemskom i kroničnom upalom (130) te se čini da upravo TNF $\alpha$  i IL-6 sudjeluju u upalnoj kaskadi odgovornoj za nastanak inzulinske rezistencije i šećerne bolesti koje potom promiču aterogenezu (133). Navedeni citokini, uz IL-17, induciraju inzulinsku rezistenciju u skeletnim mišićima, povećavaju sintezu prokoagulantnih faktora, inhibiraju lipoprotein lipazu, povećavaju oksidaciju masnih kiselina i razinu aterogenih lipoproteina u serumu (133). Daljnjim procesima, nadalje, promiče se regrutacija makrofaga i T limfocita u endotel krvnih žila precipitirajući formiranje i taloženje plakova, a u konačnici, kod određenog broja bolesnika, i „pucanjem“ plaka i nastanka akutnih kardiovaskularnih incidenata (31, 123).

Međutim, s vremenom je postalo jasno kako, uz kronično upalno zbivanje, kardiometabolički (KM) faktori imaju važnu ulogu u nastanku KV bolesti. Da bi se objasnilo kako kronična upala, u sinergiji sa KM promjenama, potiče aterosklerozu, predložen je koncept "psorijatične kaskade" (engl. „*psoriatic march*“) (134). Prema tom konceptu, uz povišene markere sistemskog upalnog odgovora, u bolesnika sa PsO su povišeni i drugi proupalni medijatori poput adipokina koji stvaraju negativno metaboličko okruženje slično onome koje se viđa kod osoba s predijabetesom u stadiju inzulinske rezistencije (134). Navedeni koncept, dakle, promiče ideju da je sistemsko upalno zbivanje, potencirano

naglašenim metaboličkim disbalansom koji se viđa kod ovih bolesnika, potiče inzulinsku rezistenciju koja dovodi do endotelne disfunkcije i aterosklerotske bolesti (134). Štoviše, veća prisutnost KM poremećaja kod bolesnika sa PsA sugerira da je rizik za razvoj KV bolesti možda značajnije precipitiran navedenim KM disbalansom nego samom podliježećom sistemskom upalnom kao što je slučaj u drugim upalnim bolestima poput RA (104). Nadalje, u kontekstu drugih protrombotskih upalnih medijatora povišenih kod ovih bolesnika su CRP i topljive međustanične adhezijske molekule 1 (eng. *soluble intercellular adhesion molecule-1*, sICAM-1) koje, neovisno o drugim KV faktorima rizika, koreliraju sa stupnjem subkliničke ateroskleroze (120). sICAM-1 pokazuju značajna proaterosklerotska djelovanja u endotelu krvnih žila te su povezani s nastankom periferne arterijske bolesti i koronarne bolesti čak i više godina prije kliničke manifestacije (120). S druge strane, CRP je od ranije poznat upalni parametar koji je prediktor KV događaja, ali neovisan čimbenik rizika za infarkt miokarda, moždani udar i perifernu vaskularnu bolest (135).

#### **1.1.7. PsA i bolesti miokarda**

Iako su mehanizmi nastanka aterosklerotske bolesti u bolesnika sa PsA proučavani u većem broju studija, utjecaj PsA na funkciju miokarda nije do kraja istražen. U nekoliko studija je pokazana veća prevalencija subkliničke disfunkcije lijeve klijetke kod pacijenata s PsA u odnosu na zdrave ispitanike, čak i u odsutnosti manifestne KV bolesti ili KV faktora rizika (136, 137) što implicira direktnu vezu PsA i disfunkcije miokarda. Također, studije su pokazale pozitivnu korelaciju stupnja sistemske upale odnosno kliničke aktivnosti bolesti sa latentnom disfunkcijom miokarda (138-140) što sugerira važnost kroničnog upalnog procesa u patogenezi subkliničkog oštećenja miokarda kod ovih bolesnika.

Kako je ranije spomenuto, bolesnici sa PsA imaju veću pojavnost akutnog koronarnog sindroma (101). Istraživanje na većem broju ispitanika s PsA i PsO pokazuju značajno veću prevalenciju kronične koronarne bolesti detektirane MSCT koronarnom angiografijom (engl. *multi-slice computed tomography*, MSCT) u odnosu na zdravu populaciju (141). U odnosu na zdrave bolesnike, kod bolesnika sa PsA angiografski je pokazan veći volumen i udio miješanih koronarnih plakova povezanih s tanjom fibroznom ovojnicom sklonijoj

rupturiranju, što je poznato kao temeljni mehanizam nastanka akutnog koronarnog sindroma (121). Također, u odnosu na zdrave bolesnike, oni s PsA imaju češću lokalizaciju aterosklerotskih plakova proksimalnog dijela lijeve prednje silazne koronarne arterije koji su povezani sa većim zonama ishemije i lošijim ishodima (121). Slično kao i ranije spomenuta veza sistemske upale i periferene ateroskleroze, kod bolesnika sa PsA je ustanovljena i pozitivna korelacija stupnja kliničke aktivnosti bolesti i nestabilnih koronarnih plakova (142). Štoviše, povezanost je bila prisutna neovisno o tradicionalnim KV faktorima rizika, što sugerira važnost kronične sistemske upale kao neovisnog faktora u patogenezi koronarnog sindroma kod ovih bolesnika (142).

Bolesnici sa PsA imaju oko 31% veću incidenciju kroničnog zatajenja srca u odnosu na zdravu populaciju (101). Na tragu ranije opisanih poveznica upale i KV bolesti kod bolesnika sa psorijatičnom bolesti, važno je naglasiti da je rizik nastanka zatajenja srca povezan sa stupnjem sistemske upale odnosno stupnjem kliničke aktivnosti bolesti, neovisno o prisutnosti KV faktora rizika (143). Ehokardiografske studije kod PsO i PsA pokazuju dominantnu prisutnost zatajenja srca sa očuvanom sistoličkom funkcijom (engl. *heart failure with preserved ejection function*, „HFpEF“) i to u oko 63% (143). Naime, „HFpEF“ je u studijama u općoj populaciji povezan s pretilošću, KM komorbiditetima i sistemskim upalnim zbivanjem, dakle stanjima koja obilježavaju PsA, što objašnjava povećanu prevalenciju ovog tipa zatajenja srca kod ovih bolesnika. S druge strane, zatajivanje srca sa smanjenom sistoličkom funkcijom (engl. *heart failure with reduced ejection function*, „HFrEF“), koje je tipičnije za ishemijsku etiologiju, kod ovih se bolesnika javlja tek u oko 37% slučajeva (143). Razvoj srčanog zatajivanja, posebno kod „HFpEF“ bolesnika, dijelom se pripisuje i djelovanju proupalnih citokina odnosno povišenim razinama TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 i IL-18, koje ujedno viđamo povišene i kod bolesnika sa PsA, što rezultira disfunkcijom endotela epikardijalnih krvnih žila (143, 144). Proupalno okruženje posredovano navedenim citokinima, smanjuje razine dušikova oksida (NO), cGMP-a (ciklički guanozin monofosfat, cGMP) i aktivnost proteinkinaze G u kardiomiocitima, što pogoduje razvoju hipertrofije, intersticijske fibroze, povećanja krutosti miokarda, te konačno razvoju zatajenja srca (143, 144). Kod bolesnika sa PsA, ehokardiografski je zamijećena veća debljina stijenke lijeve klijetke, povećana relativna debljina zida lijeve klijetke (engl. *relative*



*wall thickens*) i veća prevalencija koncentričnog remodeliranja miokarda u odnosu na zdrave ispitanike (143). Također, sve je više dokaza govori o ulozi epikardijalnog masnog tkiva na disfunkciju miokarda (144). Djelovanjem kronične sistematske upale, epikardijalno masno tkivo potiče dodatnu produkciju adipokina i citokina (leptin, TNF-  $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6), koji lokalno djeluju na miokard, uzrokujući volumni stres, fibrozu i narušenu elastičnost miokarda (144). Kako će se objasniti kasnije i visceralno masno tkivo kao glavno mjesto produkcije adipokina ima vrlo važnu ulogu u nastanku KV komplikacija kod ovih bolesnika. Nadalje, bitno je spomenuti da su i druge srčane strukture patološki zahvaćene kod bolesnika sa PsA. Pokazano je da pacijenti s PsA imaju veći rizik od razvoja poremećaja srčanog ritma poput atrioventrikularnog bloka i posljedično veću stopu implantacije elektrostimulatora u usporedbi s općom populacijom (145). Također, kod ovih bolesnika se bilježi veća incidencija fibrilacije atriya u odnosu na zdrave bolesnike (146), vjerojatno uslijed povećane prevalencije „HFpEF“-a i sistemske upale u ovoj populaciji koja pogoduje razvoju ove aritmije. Bitno je naglasiti da poremećaji srčanog ritma i provodnog sustava pokazuju korelaciju sa stupnjem aktivnosti bolesti kod ovih bolesnika kao i povezanost sa HLA-B27 antigenom, čija se prisutnost vezuje sa fibrozom provodnog sustava srca (145). Kod bolesnika sa SpA postoji povećana incidencija valvularne bolesti srca, ponajviše aortalne regurgitacije koja pokazuje nešto nižu incidenciju nego kod bolesnika sa AS (145).

Važno je naglasiti da je većina studija o afekciji miokarda u bolesnika sa psorijatičnom bolesti vezana za bolesnike sa PsO te da je patogeneza u bolesnika sa PsA vjerojatno dijeli sličnu podlogu sistemskog upalnog zbivanja. Ipak, kod bolesnika sa PsA, sve veći naglasak se stavlja na ulogu KM faktora rizika, koji su značajno zastupljeniji u ovoj populaciji, u nastanku patoloških promjena miokarda.

### **1.1.8. Dijagnoza PsA**

PsA čini oko 20% pacijenata koji se upućuju u reumatološke ambulante zbog suspektnog upalnog artritisa i čini značajan dijagnostički i terapijski izazov (19). Studije pokazuju da postoji značajna vremenska odgoda do dijagnoze PsA u svakodnevnoj praksi (19) te postoje dokazi da je prolongacija od samo 6 mjeseci do postavljanja dijagnoze povezana s povećanim

rizikom od dugoročnog oštećenja zglobova i funkcionalnog invaliditeta (147). PsA se svrstava u grupu seronegativnih spondiloartropatija koje čine skupinu upalnih bolesti zglobova unutar kojih su najčešći PsA, ankilozirajući spondilitis (AS), reaktivni artritis i enteropatski artritis (63). Diješe zajedničke kliničke karakteristike koje uključuju sklonost afekciji aksijalnog skeleta u formi sakoileitisa i/ili spondilitisa, upalu enteza, pojavu prednjeg uveitisa, upalnih bolesti crijeva, te odsutnost reumatoidnog faktora (RF) i povećanu pojavnost HLA-B27 antigena (63).

Kako je ranije spomenuto, prema podjeli Wright-a i Moll-a, postoji 5 kliničkih obrazaca bolesti: asimetrični oligoartikularni oblik, poliartikularni oblik, distalni oblik, aksijalni oblik te mutilirajući artritis (62). Asimetrični oligoartikularni obrazac je najčešći oblik prezentacije PsA, čineći najmanje 60% slučajeva, premda većina pacijenata tijekom bolesti razvije poliartikularni obrazac (65). U tom kontekstu, važno je spomenuti da kliničke manifestacije variraju te se s vremenom mogu mijenjati evoluirajući iz jednog oblika u drugi (63).

Prvotne kriterije dijagnoze PsA uspostavili Wright i Moll još 1973. koji su uključivali prisutnost upalnog artritisa uz prisutnost psorijaze i odsutnost RF-a (62). Međutim, daljnjim spoznajama o kliničkim karakteristikama bolesti, naročito izvanzglobnim, kožnim i radiološkim manifestacijama, u praksi se pojavila potreba za uvrštavanjem navedenih faktora u dijagnostički obrazac. U svijetlu navedenog, 2006. godine je objavljena CASPAR studija (engl. *Classification criteria for Psoriatic ARthritis*, CASPAR) koja je implementirala gore navedene kliničke i radiološke obrasce te iz koje su proizašli općeprihvaćeni CASPAR klasifikacijski kriteriji za dijagnozu PsA (15). Prisutnost 3 ili više stavki iz navedenih kriterija se smatra dijagnostičkim za PsA uz specifičnost od 98,7% i osjetljivost od 91,4% (Slika 1). Na temelju navedenih kriterija stekao se alat za dijagnozu PsA bez psorijaze temeljem drugih pridruženih kliničkih obrazaca.

---

**CASPAR klasifikacijski kriteriji za PsA**

---

Za postavljanje dijagnoze PsA, pacijent mora imati upalni artritis (zglob, kralježnica, enteza) sa  $\geq 3$  od slijedećih 5 stavki:

| Kriteriji  | Opis  |
|--|---|
| 1. Evidentna psorijaza<br>(jedno od a, b ili c):       |   |
| (a) Aktivna psorijaza                                  | Prisutne psorijatične promjene kože ili tjemena, procijenjene od strane reumatologa ili dermatologa   |
| (b) Anamneza ranije psorijaze                          | Podatci o ranijim psorijatičnim promjenama kože dobiveni od pacijenta, obiteljskog liječnika, dermatologa, reumatologa, ili drugog kvalificiranog zdravstvenog djelatnika |
| (c) Obiteljska anamneza psorijaze                      | Prisutnost psorijaze u bliskog srodnika prvog ili drugog stupnja  |
| 2. Psorijatična distrofija noktiju                     | Tipična psorijatična distrofija noktiju uključujući onikolizu, "pitting" noktiju, i hiperkeratoza ustanovljena fizikalnim pregledom                                       |
| 3. Negativan RF  | Bilo kojom metodom izuzev lateks metode, preferirano ELISA ili nefelometrijom, sukladno lokalnim laboratorijskim standardima  |
| 4. Daktilitis (jedno od a ili b):                      |   |
| (a) Pri pregledu                                       | Oticanje cijelog prsta  |
| (b) Ranija anamneza                                    | Podatak o daktilitisu evidentiran od strane reumatologa   |
| 5. Radiološki dokaz perizglobnog formiranja nove kosti | Neppravilna osifikacija uz rubove zglobova (osim osteofitskih formacija) na RTG snimci ruke ili stopala   |

---

CASPAR, Classification criteria for Psoriatic Arthritis; PsA, psorijatični artritis; RF, reumatoidni faktor; ELISA, engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*

---

**Slika 1- CASPAR kriterij. Preuzeto i prilagođeno prema Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006 Aug;54(8):2665-73**

Dijagnoza PsA se temelji na kombinaciji anamnestičkih podataka, kliničkog pregleda, radioloških i laboratorijskih nalaza. U inicijalnoj prezentaciji, PsA može oponašati druge

asimetrične upalne artritis te diferencijalna dijagnoza može uključivati ankilozantni spondilitis (AS), reaktivni artritis, uratne artropatije, osteoartritis, ali i druge, dominantno simetrične artritis, poput reumatoidnoga artritisa (RA) ili sistemskog eritemskog lupusa (SLE) (63). Razlikovanje od RA može često biti izazovno u inicijalnoj prezentaciji, posebno kod poliarikularnog oblika PsA, te postoji više karakterističnih kliničkih obrazaca obiju bolesti koje pomažu pri diferencijaciji (Slika 2). Bitno je podsjetiti da se oko 15% slučajeva PsA prezentira bez klinički jasne psorijaze (20) te može biti 'skrivena' na područjima poput vlasišta, noktiju, interglutealnoj i perianalnoj regiji ili probonama, stoga detekcija eventualnih kožnih promjena zahtjeva detaljan klinički pregled (25).

| Kliničke razlike reumatoidnog artritisa (RA) i psorijatičnog artritisa (PsA) |   |  |
|--|---|--|
| Značajke   | PsA   | RA   |
| Broj zahvaćenih zglobova   | 30-50% sa oligoartritisom   | Obično poliartritis                                    |
| Zahvaćeni zglobovi   | Svaki zglob, uključujući distalne interfalangelane zglobove         | Obično izostanak zahvaćanja interfalangelanih zglobova |
| Entezitis  | Tipično, prisutno u 60-80%  | Netipično  |
| Daktilitis   | Prisutan u 30% slučajeva  | Netipično  |
| Aksijalno zahvaćanje   | Fenotip aksijalnog spondiloartritisa                                | Erozija cervikalnog dijela                             |
| Bolest kože/noktiju  | Psorijaza u 80%, bolest noktiju u 60% slučajeva                     | Rizik kao u općoj populaciji ili niže                  |
| Serologija   | RF i CCP uglavnom negativni   | Obično RF i/ili CCP pozitivni                          |
| Tipične radiološke promjene  | Periostealno formiranje nove kosti (rijetko u ranim fazama bolesti) | Erozija i osteopenija                                  |

CCP = ciklički citrulinski peptid (cyclic citrullinated peptide; RF = reumatoidni faktor)

**Slika 2.** Kliničke razlike između PsA i RA. **Prilagođeno prema** Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med (Lond). 2017 Feb;17(1):65-70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65. PMID: 28148584; PMCID: PMC6297592

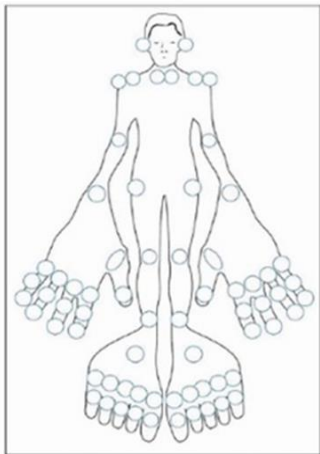
Općenito, laboratorijska analiza nije od značajnije pomoći u dijagnozi PsA te ne postoje laboratorijski testovi specifični za dijagnozu bolesti (63). Kao i kod većine upalnih bolesti, reaktanti upale, kao što su brzina sedimentacije eritrocita i CRP, mogu biti povišeni (63, 148). Međutim, povišene razine istih su prisutne u samo 40% pacijenata te uredne vrijednosti ne

isključuju dijagnozu PsA (148). RF-a te antitijela protiv cikličnog citruliniranog peptida (engl. *cyclic citrullinated peptide*, CCP) su tipično odsutna u bolesnika sa PsA, štoviše, odsutnost RF jedan od kriterija za dijagnozu PsA (63). Međutim, u oko 5-13% bolesnika se mogu bilježiti blago povišene plazmatske razine RF-a i CCP-a dok oko 14% ima povišene vrijednosti antinuklearnih protutijela (engl. *antinuclear antibodies*, ANA) (148).

S obzirom na odsutnost karakterističnih laboratorijskih parametara, praćenje aktivnosti bolesti se uglavnom temelji na kliničkim pokazateljima. DAPSA *score* (engl. *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*, DAPSA), je bodovni sustav za praćenje aktivnosti bolesti kod bolesnika sa PsA (149) koji je validiran u većem broju kliničkih studija i duži niz godina afirmiran u kliničkoj praksi (150, 151). DAPSA *score* se izračunava kao zbroj bolnih zglobova od ukupnih 68 (engl. *tender joint count*, TJC68), broj otečenih zglobova od ukupnih 66 (engl. *swollen joint count*, SJC66), globalne ocjene stanja pacijenta i ocjene boli na vizualnoj analognoj skali (engl. *visual analogue scale*, VAS) te razine CRP-a (149) (Slika 3). Na temelju kliničkih podataka, aktivnosti bolesti mjerena DAPSA *score*-om se klasificira u 4 kategorije: remisija  $\leq 4$ ; niska aktivnost bolesti  $>4$  i  $\leq 14$ ; umjerena aktivnost bolesti  $>14$  i  $\leq 28$  i visoka aktivnost bolesti  $>28$  (150). DAPSA *score* je sastavni dio kliničke procjene bolesnika sa PsA te se u studijama potvrdio kao vrijedan pokazatelj aktivnosti bolesti i prediktor negativnih sistemskih učinaka upale, posebice KV komplikacija (105, 119, 121).

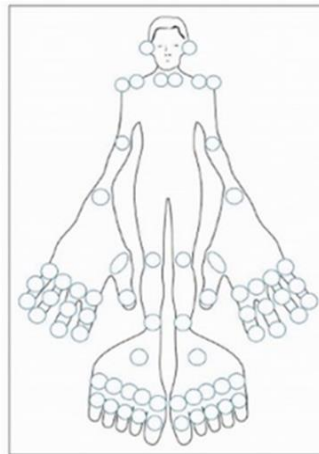
**DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) Score**

Bolni zglobovi



1. Zbroj bolnih zglobova (0-68):

Otečeni zglobovi



2. Zbroj otečenih zglobova (0-66):

3. CRP (mg/dl):

**4. Procjena pacijenta otečenosti i bolnosti**

- Kakva je prosječna aktivnost vaše reumatske bolesti tijekom prošlih tjedan dana  
 neaktivna            vrlo aktivna
- Kako bi opisali ukupnu bolnost vaših zglobova kroz tijekom prošlih tjedan dana  
 bez bolova            vrlo bolni

DAPSA = bolni zglobovi + otečeni zglobovi + CRP + aktivnost + bolnost =

Aktivnost bolesti: 0-4 remisija, 5-14 niska 15-28 umjerena, >28 visoka aktivnost

**Slika 3. DAPSA score** Preuzeto sa stranice <https://rheuma.charite.de/>

Radiološke promjene karakteristične za PsA uključuju erozivne promjene i značajnu destrukciju zgloba, sužavanje zglobnog prostora i karakteristični “*pencil-in-cup*” deformitet (152). Navedene promjene su posljedica uništenja kosti i patološkog stvaranja nove kosti, često u istom prstu ili istom zglobu, što je karakteristična značajka PsA (152). Radiološke značajke perifernog artritisa na rukama i nogama uključuju erozivne promjene, stvaranje nove kosti, koštanu ankilozu, osteolizu zgloba, izostanak periartikularne osteoporoze te periostitis (63) (Slika 4). Aksijalne promjene, uključujući sakroileitis i spondilitis, karakterizira formiranje sindesmofita koji nastaje okoštavanjem fibroznog prstena. Značajke koje razlikuju PsA od AS su asimetrična i često jednostrana prezentacija sakroileitisa, te paramarginalni, masivni i asimetrični sindesmofiti sa vertebralnim diskontinuitetom kao i

afekcija vratne kralježnice (63) (Slika 4). Sve dijagnostičke radiološke pretrage uključujući klasičnu RTG radiografiju, CT (engl. *computed tomography*, CT), ultrazvuk i MRI (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) korisne su u dijagnostici morfoloških promjena kod pacijenata s PsA (63, 153). Međutim, slikovne metode poput muskuloskeletnog ultrazvuka (engl. *musculoskeletal ultrasound*, MSUS) i MRI-a imaju veću osjetljivost u otkrivanju rane upale zglobova, oštećenja i aksijalnih promjena, uključujući sakroileitis (152). MSUS je lako dostupan u svakodnevnoj praksi, pruža dinamički prikaz tkiva te je posebno koristan u otkrivanju subkliničkog sinovitisa, entezitisa i daktilitisa (63). Značajke MSUS-a koje karakteriziraju entezitis uključuju zadebljanje enteze, povećanu vaskularnost na *power doppler* (PW) sonografskom prikazu, hipoehogentite i nalaz formiranih entezofita (78). Slično tome, značajke daktilitisa na MSUS-u uključuju upalu sinovijalne i tenosinovijalne ovojnice (63, 78).



**Slika 4.** Karakteristične radiološke značajke PsA. Zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova ruku (a) i nogu (b), nedostatak periartikularne osteoporoze (a), osteoliza (b), deformitet " *pencil-in-cup* " (c) i formiranje nemarginalnih sindesmofita u aksijalnoj kralježnici (d). **Prilagođeno prema** Deepak R. Jadon, *Psoriatic arthritis and seronegative spondyloarthropathies*. *Medicine*, Volume 46, Issue 4, 2018, Pages 237-242, ISSN 1357-3039

### 1.1.9. Terapija PsA i prevencija komplikacija

Kako je uvodno objašnjeno, komplikacije PsA dovode do značajnog oštećenja lokomotornog sustava, invalidnosti i narušene kvalitete života (92). S druge strane, sistemske manifestacije bolesti dovode do afekcije drugih organskih sustava, posebice kardiovaskularnog, čime doprinose pojavi višestrukih komorbiditeta i posljedično lošijim kliničkim ishodima u odnosu na opću populaciju (101). Također, naglašena je važnost rane detekcije i početka liječenja bolesti (19) s obzirom da je odgoda početka terapije za samo 6 mjeseci od pojave simptoma povezana s većim rizikom od razvoja trajnih oštećenja zglobova i pojave invaliditeta (147).

U terapijskom pristupu liječenju PsA pristupu postoje smjernice različitih reumatoloških društava poput GRAPPA (engl. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, GRAPPA), EULAR (engl. *European League Against Rheumatism*, EULAR) te ACR/NPF (engl. *American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation*, ACR/NPF) (257). U zemljama Europe, reumatološka društva se dominantno rukovode smjericama EULAR-a (154).

Primarni cilj u liječenju PsA je maksimiziranje kvalitete života kontrolom simptoma, sprječavanjem strukturnog oštećenja koštanomišićnog sustava i normalizacijom tjelesne i socijalne funkcije kroz kontrolu upale kao ključne komponente (63). Kao i kod drugih upalnih artritisa, bolesnici s PsA zahtijevaju redovito praćenje aktivnosti bolesti te modifikaciju terapije sukladno istoj (155). Klinička evaluacija svih domena, uključujući periferne zglobove, enteze, prste, aksijalni skelet, te kožu i nokte, ključna je za adekvatno praćenje i kontrolu bolesti (156). Pri liječenju PsA, treba uzeti u obzir i izvanzglobne manifestacije (npr. koža, oči i probavni trakt) i komorbiditete (npr. metabolički sindrom, KV bolesti i depresija) te poticati multidisciplinarni pristup, koji osim reumatologa, uključuje fizijatra, dermatologa, kardiologa, gastroenterologa i druge struke (157). Nefarmakološke terapije, koje uključuju fizikalnu terapiju, ciljane programe vježbanja i prestanak pušenja, trebaju se poticati kod ovih bolesnika i biti uključene u plan liječenja s obzirom na to da doprinose boljem tijeku i ishodima (63). Sukladno smjericama EULAR-a, terapija bi trebala



težiti postizanju remisije ili niskog stupnja aktivnosti bolesti redovitim procjenama kliničke aktivnosti bolesti i odgovarajućim prilagodbama terapije (156).

Nesteroidni antireumatici (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) se mogu inicijalno koristiti za ublažavanje mišićno-koštanih bolova i simptoma naročito kod bolesnika sa blagim monoartritisom i oligoartritisom te blagim aksijalnim simptomima. U navedenoj populaciji bolesnika, mogu se razmotriti i lokalne injekcije glukokortikoida kao dodatna terapija, naročito kod bolesnika sa entezitisom te oligoartritisom (156). Monoterapija NSAID-ma ne bi trebala prelaziti 4 tjedna izuzev kod aksijalnog oblika bolesti pri kojem se može prolongirati do 12 tjedana (156). Pri primjeni NSAID-a, važno je prevenirati neželjene efekte, prvenstveno potencijalnu gastrointestinalne komplikacije, ali i moguće KV efekte, naročito pri primjeni COX-2 inhibitora (engl. *cyclooxygenase 2*, COX-2). Terapija sistemskim glukokortikoidima bi se trebala koristiti samo u težim oblicima bolesti i u najmanjim efektivnim dozama (156).

Broj lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs) indiciranih za PsA povećao se tijekom posljednjeg desetljeća (158). Današnje terapijske opcije uključuju ne samo konvencionalne sintetske DMARD-ove (engl. *conventional synthetic DMARDs*, csDMARDs) poput metotreksata (MTX), sulfasalazina i leflunomida već i druge ciljane biološke agense (*biological DMARDs*, bDMARDs) usmjerene na različite citokine, poput TNF-a, IL-12/23 i IL-17A, kao i ciljane sintetske DMARD-ove (engl. *targeted synthetic DMARDs*, tsDMARDs) koji inhibiraju fosfodiesterazu-4 (engl. *phosphodiesterase-4* PDE4) ili Janus kinazu (JAK inhibitori, JAKi) (157, 158). Prema smjernicama EULARA-a, kod pacijenata s poliartritisom, preporučljivo je uvođenje csDMARD-ova (156). U praksi najčešće propisivan csDMARD je MTX-a (159), a preporučljiv je naročito kod onih pacijenata s značajnim psorijatičnim promjenama kože (>10% zahvaćanja površine kože) obzirom na to da je pokazao povoljne učinke kod bolesnika sa PsO (156, 158). Također, uvođenje csDMARD, poput MTX-a, bi trebalo razmotriti za pacijente s monoartritisom ili oligoartritisom, naročito kod onih koji imaju loše prognostičke čimbenike poput razvijenih strukturnih promjena zglobova, visoke vrijednosti sedimentacije eritrocita, povišene razine CRP-a, daktilitisa ili zahvaćenosti noktiju (156, 158).

Nadalje, kod pacijenata s PsA koji imaju neadekvatan odgovor na barem jedan csDMARD, trebalo bi razmotriti uvođenje bDMARD poput TNF inhibitora (TNFi), inhibitora IL-17, odnosno inhibitora IL-12/23 (156). Premda ne postoje preporuke o prednosti korištenja nekih od bDMARD-ova u bolesnika sa PsA, kada postoji relevantno zahvaćanje kože, preferira se inhibitor IL-17 ili inhibitor IL-12/23 u odnosu na primjerice TNFi (156) unutar kojih je adalimumab općenito najčešće propisivani bDMARD prve linije (159). S druge strane, kod bolesnika sa aksijalnim oblikom bolesti TNFi bi trebali imati prednost jednako kao i kod bolesnika koji imaju uveitis ili IBD, gdje, uz primjenu TNFi, prednost imaju i inhibitori IL-12/23 (156, 158). Biološki agensi koji djeluju na IL-17 ili njegov receptor (IL-17R), proučavani u kontekstu psorijatične bolesti, uključuju sekukinumab (engl. *secukinumab*), brodalumab i iksekizumab (engl. *ixekizumab*) (160). Svaki od njih ima različita ciljna djelovanja na IL-17 (160). Sekukinumab je potpuno humano anti-IL-17A monoklonsko protutijelo, iksekizumab je humanizirano anti-IL-17A monoklonsko protutijelo, dok je brodalumab potpuno humani monoklonski protutijelo na receptor IL-17 (IL-17R) (160). Primjena sekukinumaba, kao prvog IL-17 monoklalnog protutijela odobrenog u liječenju bolesnika sa PsA, pokazala je pozitivne učinke na smanjenje kliničke aktivnosti bolesti i razina IL-17, neovisno o prethodnoj primjeni NSAID-a, bDMARD-ova i/ili TNFi-a (160). Štoviše, njegova primjena je povezana sa smanjenom radiološkom progresijom bolesti, poboljšanjem opće funkcionalnosti i boljom kvalitetom života bolesnika sa PsA uz dobar sigurnosni profil (161). Prema preporukama EULAR-a, doza MTX-a se može postupno i oprezno reducirati ako postoji pozitivan odgovor na neki od bDMARD-ova (156).

Kod pacijenata s perifernim artritismom i neadekvatnim odgovorom na barem jedan csDMARD i barem jedan bDMARD, odnosno ako primjena bDMARD nije prikladna, može se razmotriti primjena JAKi (156). JAKi odobreni za PsA su tofacitinib i upadacitinib koji prema studijama ima sličnu učinkovitost kao TNFi adalimumab u smanjivanju aktivnosti bolesti u zahvaćenim zglobovima, ali nižu učinkovitost kod bolesnika sa psorijačnim kožnim promjenama (158). Prema preporuci Europske agencije za lijekove, uzima se zajedno sa MTX-om (156).

Kod pacijenata s blagom bolešću i nedovoljnim odgovorom na barem jedan csDMARD, kod kojih niti bDMARD niti inhibitor JAK nije prikladan, može se razmotriti inhibitor PDE4, prvenstveno apremilast (156).

Ranije je opsežno objašnjeno kako bolesnici sa PsA imaju značajno povišenu incidenciju KV komorbiditeta te općenito povećan KV rizik zbog čega je potreban sistematičan pristup ranoj detekciji KM poremećaja i ranom početku liječenja. EULAR preporučuje rutinsku upotrebu SCORE bodovne ljestvice za procjenu 10-godišnji rizik od KV događaja barem jednom u pet godina kod bolesnika s PsA (154, 155). Međutim, s obzirom na ostatni rizik same sistemske upale, ova procjena rizika često podcijenjuje ukupan KV rizik kod ovih bolesnika. Stoga bi redovna procjena aktivnosti bolesti putem DAPSA score-a, kao i periodična procjena subkliničke ateroskleroze ultrazvučnim pregledom perifernih krvnih žila, trebale biti sastavni dio procjene KV rizika kod bolesnika sa PsA (154, 155).

U farmakološkom pristupu liječenja bolesnika sa PsA, važno je razmatrati potencijalne neželjene KV efekte. Meta analiza studija bolesnika s upalnim artritisa je pokazala negativan utjecaj neselektivnih NSAID-a i COX-2 inhibitora na KV ishode u bolesnika s PsA što je na tragu spoznajama i u ostalim upalnim artritisa (162). Također, pokazana je povećana incidencija velikih neželjenih KV ishoda kod bolesnika sa PsA liječenih glukokortikoidnom terapijom kao i povećana incidencija hipertenzije pri kombiniranom liječenju sa NSAID-ima (155). S druge strane, naknadno publicirana 11-godišnja retrospektivna studija je pokazala da je povećan stupanj sistemske upale, mjereno povišenim razinama CRP-a kod bolesnika s PsA, povezan s povećanim rizikom od KV događaja, dok je upotreba NSAID-a kod ovih bolesnika, značajno smanjila rizik od KV događaja (163). Stoga, primjena NSAID-i glukokortikoida može reducirati negativne KV ishode uzrokovane teretom upale ali istovremeno povećava ukupni rizik od KV bolesti, stoga se pri liječenju pacijenata s aktivnim PsA, treba primijeniti najniža učinkovita doza uz što kraće trajanje terapije (154). Kad govorimo o utjecaju csDMARD-ova i bDMARD ova na KV ishode kod bolesnika sa PsA, postoje dokazi da isti smanjuju incidenciju KV komplikacija (164). Meta-analiza 10 kohortnih studija KV ishoda bolesnika s RA, PsO i PsA pokazala je da liječenje MTX-om može smanjiti ukupni KV rizik za 21% i rizik od infarkta miokarda za 18%, vjerojatno mehanizmom smanjenja upale (165). Također, meta-analiza KV ishoda bolesnika

sa PsA/PsO je pokazala da upotreba TNF- $\alpha$  inhibitora djeluje kardioprotektivno te snižava rizik od negativnih KV ishoda (166). U usporedbi KV ishoda u pacijenata sa PsO tretiranih različitim biološkim terapijama, uključujući inhibitorima IL-17A, meta-analiza randomiziranih studija je pokazala da nema značajne razlike u riziku od velikih KV događaja (infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident ili smrt od KV uzroka) (167). Naposljetku, za spomenuti je studiju iz 2021. koja je pokazala da su, u usporedbi s bolesnicima liječenima TNFi, bolesnici liječeni inhibitorima IL-12/23 i IL-17 imali nešto veći KV rizik, dok se isti nije razlikovao u bolesnika liječenim sa apremilastom (168).

Slijedom navedenog, potencijalni učinak IL-17 inhibitora na KV ishode je i dalje nejasan, jednako kao i sam učinak IL-17 na KV sustav o čemu će se kasnije diskutirati, te primjena ovih lijekova zahtjeva oprez u bolesnika sa povišenim KV rizikom.

## **1.2. PSA, MASNO TKIVO I SISTEMSKA UPALA**

Izuzev direktnog utjecaja sistemskog upalnog procesa u nastanku ateroskleroze kod bolesnika s PsA, evidentno je da značajna prisutnost KM poremećaja doprinosi ukupnom KV riziku kod ovih bolesnika. Smatra se da je upravo debljina, odnosno njene metaboličke posljedice, značajan kofaktor razvoja KV bolesti u bolesnika sa PsA (169, 170). Kako je ranije spomenuto, bolesnici sa PsA imaju značajno veću pojavnost pretilosti i pratećih KM komorbiditeta u odnosu na zdravu populaciju, bolesnike sa PsO i drugim upalnim artritisima (32, 33). Također, pokazano je da je pretilost povezana sa većom aktivnosti bolesti i lošijim terapijskim odgovorom (31, 169). Osim povećane incidencije pretilosti, ona je i neovisni rizični čimbenik za nastanak PsA (35), moguće zbog povećanog mehaničkog stresa na zglobne strukture odnosno ponavljajućih mikrotrauma enteza uslijed debljine, ali i zbog sedentarnog načina života slijedom lokomotornih ograničenja kod jednog dijela pacijenata (31). Navedeno govori o snažnoj bidirekcijskoj vezi između PsA i pretilosti koja je naglašenija nego u drugim upalnim artritisima (35, 169, 170).

Kako je ranije sugerirano u konceptu "psorijatične kaskade" (engl. „*psoriatic march*“), pretilost može doprinijeti kroničnoj upali kod PsA oslobađanjem adipokina produciranih iz adipocita u visceralnom masnom tkivu, kao i drugih citokina koje ujedno vidamo i u

zglobnim procesima, čime kumulativno doprinose sistemskoj upali i povećanom KV riziku (134).

Da bismo razumjeli metaboličku važnost masnog tkiva u patogenezi PsA, bitno je spomenuti njegovu osnovnu morfološku podjelu u ljudskom organizmu. Na temelju stanične strukture i funkcije, postoje dva tipa masnog tkiva. Novorođenčad ima smeđe masno tkivo, koje je vitalno u ranoj fazi života zbog očuvanja tjelesne topline dok odrasli imaju bijelo masno tkivo, čija je funkcija skladištenje energije (171). Potkožno i visceralno masno tkivo su dvije podvrste masnog tkiva koje imaju različit utjecaj na metaboličke procese. Potkožno masno tkivo, smješteno neposredno ispod kože, doprinosi regulaciji temperature ili termalnoj izolaciji (171). Visceralno masno tkivo, s druge strane, zauzima prostor između unutarnjih organa, pokazuje različite autokrine, parakrine i sistemske učinke na metaboličke procese (171) te se povećanje njegovog obujma, kako ćemo objasniti kasnije, dovodi u vezu sa sistemskom upalom, razvojem inzulinske rezistencije, MetS-a i nastankom KV komplikacija (172, 173). Adipociti kao sastavne stanice masnog tkiva, predstavljaju trećinu ukupnog sastava visceralnog masnog tkiva i čine važnu ulogu u navedenim procesima, dok ostale stanice masnog tkiva čine fibroblasti, makrofage i stromalne stanice (171, 173).

Pretilost karakterizira kronično upalno stanje niskog inteziteta uzrokovano pojačanom produkcijom proupalnih citokina iz masnog tkiva koje podupire sistemsku upalu (172). Naime, s progresivnim povećanjem adipocita uslijed pretilosti, dolazi do smanjene opskrbe adipocita i masnog tkiva krvlju, što dovodi do hipoksije, nekroze te sekundarno povećane infiltracije makrofaga u masno tkivo što je praćeno povećanom produkcijom proupalnih medijatora (31). Navedeno prvotno rezultira lokaliziranom upalom masnog tkiva koja, posredstvom proupalnih citokina, prelazi u kroničnu sistemsku upalu niskog inteziteta i potiče nastanak KM komorbiditeta vezanih za pretilost (174).

Danas je, dakle, jasno da masno tkivo nije samo skladište energije, već i endokrini organ koji aktivno sudjeluje u sistemskim imunološkim procesima (172), prvenstveno sintezom adipokina koji čine heterogenu grupu citokina sa važnim utjecajem na patofiziologiju inzulinske rezistencije i MetS-a (173). Među njima, ističu se leptin, adiponektin, TNF- $\alpha$ , IL-6, omentin, visfatin, rezistin te drugi proteini poput inhibitora aktivatora plazminogena (engl. *plasminogen activator inhibitor*, PAI) i angiotenzinogen (31). „Obitelj“ adipokina uključuje

protuupalne (adiponektin, omentin) i prouupalne (leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, visfatin, rezistin) (31) koji su pod normalnim metaboličkim uvjetima uravnoteženi (173). Međutim, kod pretilih bolesnika, povećanje obujma masnog tkiva i posljedična disfunkcionalnost adipocita, dovodi do povećane produkcije prouupalnih adipokina i smanjene sinteze protuupalnih adipokina koje dovode do negativnih sistemskih učinaka (172, 174).

### 1.2.1. PsA i adipokini

Uloga i važnost visceralnog masnog tkiva u patogenezi zglobnih procesa kod bolesnika s upalnim artritisa je razmatrana u literaturi duži niz godina (175). Dosadašnje studije su pokazale disbalans u razinama adipokina kod bolesnika sa PsA u odnosu na zdravu populaciju (31, 34) čak u većoj mjeri nego u bolesnika s PsO (176, 177), što se potencijalno može objasniti povećanom prevalencijom debljine kod ovih bolesnika. Stoga, postoje indicije da su upravo adipokini potencijalni medijatori i kofaktori lokalnih i sistemskih upalnih procesa u ovih bolesnika (31, 178). Naime, neki od citokina pojačano produciranih u masnom tkivu pretilih bolesnika, poput TNF- $\alpha$ , IL17 i IL-6, ujedno predstavljaju važne medijatore upalnih procesa u zglobovima i koži bolesnika sa PsA i PsO (31) te su njihove razine značajno povišene u perifernoj krvi ovih bolesnika (179). S obzirom na negativan učinak navedenih citokina na KV ishode (31), izgledno je da masno tkivo doprinosi razvoju KV bolesti u bolesnika s PsA o čemu sugerira ranije spomenuti koncept „psorijatične kaskade“ (134). Navedeni koncept, podsjetimo, sugerira KM disbalans u podlozi KV bolesti kod ovih bolesnika, odnosno navodi povezanost kroničnog upalnog procesa, inzulinske rezistencije i KV bolesti, predlažući, među ostalim, i poremećaj adipokina kao moguću poveznicu (134). Štoviše, danas postoje jasne indicije da je TNF $\alpha$ , samostalno ili u kombinaciji s IL-17, koji se također izlučuje i masnom tkivu, direktno povezan s disfunkcijom endotela kod bolesnika s PsA (130).

Kako je ranije objašnjeno, TNF- $\alpha$  je jedan od ključnih citokina u patofiziologiji lokalnih procesa u bolesnika s PsA. Djelujući sistemski, TNF- $\alpha$  potiče oksidativni stres u endotelu krvnih žila te precipitira migraciju leukocita i adhezijskih molekula u endotelne stanice čime doprinosi upalnoj i protrombotskoj kaskadi te formiranju plakova (125, 169). Važno je

istaknuti da je, s metaboličke strane, TNF- $\alpha$  ujedno i adipokin koji se producira u masnom tkivu te njegove vrijednosti pozitivno koreliraju s postotkom tjelesne masti, indeksom tjelesne težine i stupnjem inzulinske rezistencije (180). Djelovanjem na periferna tkiva, inducira inzulinsku rezistenciju u skeletnim mišićima, sintezu prokoagulacijskih faktora u jetri, inhibiciju lipoproteinske lipaze te povećava serumske razine aterogenih lipoproteina (173, 180). Studije pokazuju da se povišene razine TNF- $\alpha$  dovode u vezu s koronarnom bolešću i drugim KV manifestacijama (181). Stoga je izgledno da TNF- $\alpha$ , produciran u masnom tkivu ovih bolesnika, djeluje sinergistički sa sistemskim učincima TNF- $\alpha$  produciranim u lokalnim procesima ovih bolesnika te, u kontekstu KV manifestacija, vjerojatno predstavlja važnu sponu masnog tkiva i PsA (31).

Ranije je spomenuta ključna uloga IL-17 u patogenezi upalnih procesa u zglobovima bolesnika sa PsA. Također, objašnjeno je kako IL-17 povećano prisutan, ne samo u koži i zglobovima pacijenata s PsO i/ili PsA, već i u njihovoj plazmi (131). Studije iz opće populacije govore o povezanosti IL-17 sa endotelnom disfunkcijom, arterijskom hipertenzijom, progresijom i destabilizacijom aterosklerotskog plaka, moždanim udarom te infarktom miokarda (131, 159). Stoga je indikativno da IL-17 ima bitnu ulogu u nastanku KV bolesti kod ovih bolesnika (131). S metaboličkog aspekta, važno je istaknuti da se IL-17 producira i u masnom tkivu te da IL-17 producirajuće stanice čine 10% svih stanica imunološkog sustava u masnom tkivu (131). Dokazi sugeriraju da povećanje razine IL-17 u masnom tkivu pretilih pacijenata otežavaju pretvorbu bijelog u metabolički manje aktivno smeđe masno tkivo, čime potpiruju upalno stanje (172). Također, pretilost potiče ekspanziju infiltrirajućih CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup> stanica u masnom tkivu koje također proizvode IL-17 čije sistemsko djelovanje dovodi do inzulinske rezistencije (182). Pokazano je, nadalje, da pretili pacijenti imaju više razine IL-17 i IL-23 u usporedbi s osobama normalne težine (183) te je sve više dokaza upućuje na važnost IL-17 produciranog u masnom tkivu u razvoju upalnih bolesti povezanih s debljinom, među njima moguće i PsA (182).

IL-6, kao još jedan važan faktor u patogenezi PsA, proizvode različite vrste stanica, uključujući fibroblaste, endotelne stanice, monocite i adipocite (174). S metaboličke strane, predstavlja biomarker upale koji promovira sistemsku upalu snažno potičući sintezu CRP-a u hepatocitima (174) te pokazuje pozitivnu korelaciju s pretilošću i inzulinskom

rezistencijom (173). Kod bolesnika sa PsA, prisutne su povišene razine IL-6 kako u zglobovima tako i u serumu, pokazujući korelaciju sa TNF- $\alpha$  i IL-17 s kojima kumulativno potiče inzulinsku rezistenciju i dijeli slične protrombotske učinke (179). Kod bolesnika sa PsO, vrijednosti IL-6 koreliraju sa resistinom što nije ustanovljeno kod bolesnika sa PsA (177).

Leptin je adipocitokin sa fiziološkim svojstvima hormona, koji se uglavnom proizvodi u adipocitima te regulira homeostazu energije cijelog tijela te, djelujući izravno na hipotalamus, dovodi do smanjenja unosa hrane i povećanja potrošnje energije (31). Koncentracije leptina su proporcionalne količini tjelesne masti i indeksu tjelesne težine te pretili bolesnici pokazuju povišene vrijednosti leptina u odnosu na bolesnike uredne tjelesne težine (172). Leptin pokazuje proinflatorna svojstva potičući produkciju proupalnih citokina poput IL-1 $\alpha$ , IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-17 i IL-6 i suprimirajući produkciju protuupalnih citokina kao što su TGF i IL-10 (170, 184). Uz navedene proupalne učinke, povišene razine leptina dovode do inzulinske rezistencije, endotelne disfunkcije i razvoja ateroskleroze (171, 172). Leptin se zbog svoje pozitivne korelacije sa kardiometaboličkim faktorima rizika, smatra potencijalnim markerom MetS-a te je uglavnom praćen sniženim vrijednostima adiponektina koji ima protuupalna svojstva (185). Kod bolesnika sa PsA i PsO, ustanovljene su povišene plazmatske koncentracije leptina u odnosu na zdravu populaciju (nešto značajnije kod ženskog spola) (34, 177) te pozitivna korelacija sa indeksom tjelesne težine i kliničkom aktivnost bolesti (176, 179). Također, pokazano je da visoka razina leptina kod bolesnika sa PsA moguće ima utjecaj na aktiviranje osteoklasta koje dovode do erozije kosti (31, 176).

Resistin je adipokin sa metaboličkim svojstvima hormona, koji se uglavnom sintetizira od strane makrofaga i monocita iz masnog tkiva te je također povezan s razvojem inzulinske rezistencije i šećerne bolesti tip 2 (179). Uključen je u sekreciju različitih proupalnih efektoru poput TGF $\alpha$  i IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i IL-12 koji stimuliraju sistemsko upalno zbivanje (186). Osim povezanosti sa pretilosti i šećernom bolesti, resistin je povezan sa razvojem hipertenzije te različitim KV bolestima poput koronarne bolesti, ishemijskog moždanog udara i zatajenja srca (186). Prema studijama kod bolesnika sa PsA, dokazane su povišene koncentracije resistina kod ovih bolesnika u odnosu na zdravu populaciju (34, 111, 177). U jednoj studiji



je kod bolesnika sa PsA i PsO je pokazana jasna veza između resistina i IL-6, isključivo prisutna kod bolesnika sa PsO, što sugerira moguću ulogu kombinacije ova dva adipokina u određivanju kožnog fenotipa bolesti (177).

Visfatin je još jedan adipokin s hormonskim svojstvima, čije su povišene razine povezane s abdominalnom pretilošću. Njegovi učinci dovode do povećanja produkcije proupalnih faktora u monocitima, uz aktivaciju T limfocita te promicanje upale endotela krvnih žila (177). Kod bolesnika sa PsA je utvrđena povišena koncentracija visfatina u odnosu na zdrave bolesnike (34).

Kako je ranije navedeno, izuzev navedenih proupalnih citokina, masno tkivo producira i protuupalne adipokine poput adiponektina. Adiponektin svoj protuupalni i antiaterogeni učinak temelji smanjujući inzulinsku rezistenciju i rizik razvoja MetS-a (178, 187, 188) o čemu će se kasnije detaljnije diskutirati.

U kontekstu bolesnika sa PsO i PsA, istraživanja pokazuju da su razine adiponektina smanjene kod pacijenata s PsO te negativno koreliraju sa BMI i težinom kožnih promjena kod ovih bolesnika (31, 170). Međutim, kod bolesnika sa PsA postoje oprečni rezultati o razinama adiponektina te neke studije pokazuju da bolesnici sa PsA i visokim vrijednostima BMI-a imaju povišene razine adiponektina (31). Štoviše, čini se da za razliku od sistemskih protupalnih djelovanja, adiponektin u zglobovima djeluje proupalno (31), povećavajući oštećenja zglobnih struktura, što je pokazano i u studijama kod bolesnika sa RA i osteoartritisom (189). Naime, receptori za adiponektin i leptin se nalaze na osteoblastima, osteoklastima i prekursorima osteoklasta te postoje indicije da bi adiponektin mogao djelovati na osteoblaste, smanjujući formaciju kosti odnosno osteoklaste povećavajući resorpciju kosti (31, 189). Ipak, navedeni mehanizmi kao i sam doprinos adiponektina zglobnim procesima bolesnika sa PsA je i dalje nedovoljno istražen.

### **1.2.2. Adiponektin i KV sustav**

Adiponektin je proteinski hormon sastavljen od 244 amionokiseline, kodiran na ADIPOQ genu na kromosomu 3q27, koji se proizvodi u adipocitima te ostvaruje značajne sistemske metaboličke učinke (31). Kako je ranije spomenuto, adiponektin se gotovo

isključivo proizvodi iz adipocita, premda recentna istraživanja sugeriraju da se manji dio sintetizira i u skeletnim mišićima, kardiomiocitima, jetri i koštanoj srži (190). Adiponektin cirkulira u krvi u više izoformi, uključujući izoformu niske molekularne mase (engl. *low molecular weight*, LMW), srednje molekularne mase (engl. *medium molecular weight*, MMW) i visoke molekularne mase (engl. *high molecular weight*, HMW) (191). HMW adiponektin se smatra biološki najaktivnijim te pokazuje značajne protupalne i antiaterogene učinke djelujući na smanjenje inzulinske rezistencije i povećanje oksidacije masnih kiselina (187, 191). Razine HMW adiponektina u plazmi negativno koreliraju sa BMI, pretilosti, MetS-om, šećernom bolesti (187), arterijskom hipertenzijom (192), endotelnom disfunkcijom i konačno nastankom ateroskleroze i KV komplikacija (185, 188, 191). Upravo zbog snažne negativne korelacije s kardiometaboličkim faktorima rizika, smatra se mogućim markerom MetS-a (178). Adiponektin ostvaruje svoje djelovanje preko AdipoR1 i AdipoR2 receptora. AdipoR1 se dominantno nalaze u skeletnim mišićima dok se AdipoR2 nalaze u jetri, masnom tkivu i krvnim žilama (191). T karderin (engl. *T-cadherin*) su novotkriveni receptori za adiponektin i nalaze se na endotelu krvnih žila i glatkim mišićnim stanicama te su specifični za HMW formu adiponektina (191). Djelovanjem na AdipoR1, adiponektin dovodi do aktivacije AMPK signalnog sustava (engl. *AMP-activated protein kinase*, AMPK) dok djelovanjem na AdipoR2, dovodi do aktivacije AMPK i PPAR- $\alpha$  signalnog sustava (engl. *peroxisome proliferator-activated receptors alpha*, PPAR- $\alpha$ ) čijim posredstvom na staničnoj razini dolazi do povećanja inzulinske osjetljivosti te oksidacije masnih kiselina (191). Djelovanjem na AdipoR1 receptore, posredstvom AMPK signalnog sustava, adiponektin u skeletnim mišićima potiče fosforilaciju acetil-koenzim A karboksilaze, unos glukoze u stanice i senzitivnost na inzulin (191). Također, putem AMPK signalnog sustava, potiče lokalnu proizvodnju NO u krvnih žilama koji sprječava nastanak endotelne disfunkcije i oksidativnog stresa te smanjuje produkciju endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* VEGF) djelujući vazodilatativno, antiaterogeno i stimulirajući angiogenezu (174). Adiponektin izravno inhibira proaterogene molekule poput međustanične adhezijske molekule (eng. *intercellular adhesion molecule-1*, ICAM), vaskularne adhezijske molekule i E selektina (193). Također, potiskuje adheziju monocita na endotelne stanice te promiče transformaciju makrofaga iz proupalnog tipa M1 u protuupalni

tip M2, koji izlučuju protuupalne faktore i inhibiraju formiranje novih odnosno stabiliziraju postojeće aterosklerotske plakove (193). Adiponektin se, nadalje, akumulira u oštećenom endotelu krvnih žila te inhibira upalni odgovor endotelnih stanica, posebice transformaciju u pjenušave stanice te proliferaciju glatkih mišićnih stanica krvnih žila (193). Svoje protuupalno i antioksidativno djelovanje na krvožilni sustav ostvaruje nadalje i inhibicijom djelovanja TNF- $\alpha$  na endotel krvnih žila te poticanjem produkcije protuupalnih citokina poput IL-1 i IL-10 (193). Također, postoji negativna korelacija adiponektina sa CRP-om kao i IL-6 i TNF- $\alpha$  koji vjerojatno suprimiraju produkciju adiponektina iz adipocita (170, 183) kao i s razinama letina (185). U jetri, adiponektin djelovanjem na AdipoR2 receptore i putem AMPK sustava, poboljšava inzulinsku osjetljivost i smanjuje proces glukoneogeneze (191). Također, za adiponektin se vezuju i značajna antitrombotska svojstva koja ostvaruje inhibicijom agregacije trombocita te su razine adiponektina u plazmi negativno povezane s aktivacijom trombocita (191). Na razini masnog tkiva, posredstvom spomenutog PPAR- $\alpha$  signalnog sustava, u adipocitima potiče produkciju protuupalnih i inhibiciju proupalnih adipokina (174, 190).

### **1.2.3. Adiponektin i miokard**

Protektivna uloga adiponektina u nastanku i progresiji koronarne bolesti je dokazana u više studija te su niske razine adiponektina usko povezane s povećanom prevalencijom KV bolesti uključujući ishemijsku bolest srca (185) te akutni infarkt miokarda (194). Pokazano je, naime, da je hipoadiponektinemija neovisno povezana s koronarnom bolesti srca kao i višestrukim aterosklerotskim lezijama koronarnih krvnih žila kod muškaraca (193). S druge strane, kod zdravih odraslih osoba s blago povišenim razinama adiponektina, primijećen je dvostruko smanjen rizik od infarkta miokarda, neovisno o drugim KV faktorima rizika (194) te sedmerostruko smanjen rizik od progresije kalcifikata koronarnih arterija (174). Štoviše, povišene razine adiponektina su povezane sa razvojem kolateralne koronarne cirkulacije kod bolesnika s kroničnim koronarnim sindromom (195).

Iako su snižene plazmatske razine adiponektina povezane sa razvojem koronarne bolesti, pri povišenim plazmatskim razinama cirkulirajućeg adiponektina situacija je nešto složenija.

Naime, kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti, koji su podvrgnuti invazivnoj obradi (koronarografiji), plazmatske razine adiponektina pozitivno koreliraju s naknadnim rizikom od smrti svih uzroka i infarkta miokarda neovisno o drugim faktorima rizika (196, 197).

Važno je naglasiti da, sukladno dosadašnjim spoznajama, navedene diskrepancije u pokazanim odnosima adiponektina i KV ishoda vjerojatno ovise o podliježućoj prisutnosti odnosno odsutnosti KV bolesti (198). Naime, studije pokazuju da adiponektin pokazuje kardioprotektivan učinak kod bolesnika bez KV bolesti dok su kod onih s prisutnom KV bolesti može biti prediktor lošijih ishoda (197, 198). Moguće objašnjenje navedenog „adiponektinskog paradoksa“ je da povišene razine adiponektina mogu predstavljati zaštitni, kompenzacijski protuupalni mehanizam kod bolesnika sa visokim KV rizikom (198) naročito u slučaju prisutnosti kroničnog zatajenja srca, kako će se objasniti u nastavku, kada dolazi do pojačane produkcije adiponektina iz oštećenog miokarda (196, 199).

Od ranije je poznato da je hipertrofija miokarda neovisni čimbenik rizika za pobol i smrtnost od KV bolesti te važan supstrat za nastanak kroničnog zatajenja srca. Studije ukazuju da adiponektin može inhibirati hipertrofiju miokarda te da je usko povezan s prevencijom dijastoličke disfunkcije (193). Snižene razine adiponektina se nadalje vezuju za pogoršanje dijastoličke funkcije odnosno s razvojem zatajenja srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke („HFpEF“) dok se, s druge strane, njegove povišene razine, dovode u vezu sa smanjenjem hipertrofije i poboljšanjem dijastoličke funkcije (200).

Mehanizam kojim adiponektin inhibira razvoj hipertrofije miokarda nije do kraja razjašnjen, međutim, smatra se da se učinak prvenstveno temelji na direktnom učinku na smanjenju hipoksije i ishemije na razini miokarda (191, 198). Čini se da postoji više mehanizama kojim adiponektin ostvaruje kardioprotektivan efekt djelovanjem na AdipoR1 i AdipoR2 receptore koji se nalaze na stanicama miokarda (191). Dokazi upućuju da adiponektin inhibira hipertrofiju miokarda prvenstveno putem AMPK i ERK (engl. *extracellular signal-regulated protein kinase*, ERK) signalnih putova (193). AMPK signalni sustav je uključen u regulaciju energije i metaboličku homeostazu te djelovanjem adiponektina dovodi do aktivacije endotelne sintaze dušikova oksida (engl. *endothelial nitricoxide synthase*, eNOS) i povećavanja proizvodnje dušikova oksida (NO) i posljedično vazodilatacijskog efekta. Prema dosadašnjim studijama, inhibicija apoptoze kardiomiocita

od strane adiponektina putem AMPK-PPAR $\alpha$  signalnog puta čini jedan od najvažnijih kardioprotektivnih efekata adiponektina (201). S druge strane, ERK signalni put je povezan sa ishemijom miokarda te fosforilacija ERK-a, u animalnim modelima, predstavlja mehanizam nastanak hipertrofije miokarda (202). Smatra se da je upravo supresija fosforilacije ERK-a posredovana adiponektinom čini još jedan važan mehanizam prevencije hipertrofije miokarda (193, 202). Jednako važan učinak adiponektina je i stimulacija sinteze prostaglandina E2 (PGE2) putem COX-2 signalnog puta te inhibicija produkcije TNF- $\alpha$  kojim dovodi do smanjenja hipertrofije i apoptoze kardiomiocita (203). Postoje, nadalje, dokazi da adiponektin smanjuje negativnu remodelaciju miokarda djelovanjem na RAS (renin-angiotenzin-aldosteron) sustav odnosno inhibirajući negativan činak aldosterona na miokard (204). Pokazano je također, da smanjena ekspresija AdipoR1 i snižena razina adiponektina, prisutna u bolesnika sa šećernom bolesti, povećava inzulinsku rezistenciju, smanjuje energetski metabolizam miokarda i dovodi do primarno dijastoličke funkcije dovodeći do takozvane „dijabetičke kardiomiopatije“ (205).

Važno je naglasiti da, iako adiponektin pokazuje kardioprotektivan učinak u općoj populaciji te većine bolesnika sa „HFpEF“-om (200), studije kod bolesnika s „HFrfEF“-om pokazuju znatno drukčije rezultate, sugerirajući takozvani „adiponektinski paradoks“ koji je ranije objašnjen i kod bolesnika sa koronarnom bolešću (206). Naime, razine adiponektina, koje izlučuju kardiomiociti, obično su povišene kod pacijenata s „HFrfEF“-om neovisno o etiologiji te pozitivno koreliraju s lošijim funkcionalnim statusom (199), lošijim KV ishodima i ukupnom smrtnosti u ovih bolesnika (198, 206). Također, kod bolesnika sa „HFrfEF“-om hospitaliziranih zbog akutnog zatajenja srca, niže vrijednosti HMW adiponektina pri otpustu, u odnosu početne, vezuju se za bolje posthospitalne ishode (207). Nekoliko je predloženih mehanizama povećanje razina adiponektina kod pacijenata s „HFrfEF“-om. Jedna je povećana stimulacija proizvodnje adiponektina putem natriuretičkih peptida koja je zamijećena u ovoj skupini i kojom se potencijalno kompezatorno stimulira proizvodnja adiponektina zbog njegovih kardioprotektivnih učinaka (208). Također, dodatno predložen mehanizam je razvoj rezistencije adiponektinskih receptora koji se viđa u naprednim fazama zatajenja srca i sekundarno kompezatorni porast adiponektina (193). Važno je naglasiti da bi povišene razine adiponektina vjerojatno mogle biti kompezatorni

odgovor na povećanu aktivaciju neurohormonalnih i proupalnih mehanizama kao i pratećih metaboličkih poremećaja koje se viđaju u „HF<sub>r</sub>EF“-u (206). Slijedom toga, moguće je da korisni učinci adiponektina, čak i u visokim razinama, nisu dovoljni da neutraliziraju nepovoljne procese u naprednim fazama bolesti, što bi moglo objasniti njegovu povezanost s lošijom prognozom u težim oblicima zatajenja srca (206).

Dokazi upućuju da bolesnici u početnom stadiju zatajenja srca i boljem funkcionalnom statusu imaju niže razine adiponektina u odnosu na bolesnike sa težim oblikom bolesti (206).

Čini se, stoga, da povišene razine adiponektina imaju dominantno kardioprotektivni učinak i djeluju kao povoljan prognostički pokazatelj u ranoj, subkliničkoj fazi zatajenja srca, kao i kod bolesnika sa „HF<sub>p</sub>EF“-om kod kojih dominira dijastolička disfunkcija (200, 209). S druge strane, u naprednim fazama bolesti, poput onih s razvijenim „HF<sub>r</sub>EF“-om, povećano volumno opterećenje na miokard uslijed sistoličke disfunkcije djeluje kao okidač za pojačanu produkciju adiponektina, te se njegove povišene razine vezuju za pojavu remodeliranja lijeve klijetke i ubranu progresiju prema završnoj fazi zatajenja srca (206). Navedene razlike u produkciji adiponektina između HF<sub>r</sub>EF-a i HF<sub>p</sub>EF-a, dodatno osnažuju tvrdnje kako je adiponektin marker značajnijeg oštećenja srčane funkcije koji je prisutan kod HF<sub>r</sub>EF-a. Podsjetimo, sličan obrazac je ranije objašnjen i kod bolesnika s koronarnom bolešću kod koji se povišene vrijednosti adiponektina vezuju sa lošije ishode dok s druge strane, u odsutnosti same KV bolesti, povišene vrijednosti adiponektina vjerojatno ostvaruju kardioprotektivni učinak (196, 197).

Iako veći broj navedenih studija pokazuje jasne obrasce ponašanja adiponektina kod bolesnika sa visokim i niskim KV rizikom, nema jasnih dokaza da je adiponektin potencijalni marker KV bolesti (210) te su i dalje potrebna istraživanja kako bi se definirala njegova uloga kod ovih bolesnika.

#### **1.2.4. IL17 i KV sustav**

Kako je ranije objašnjeno, IL-17 sintetiziran u zglobovima bolesnika PsA predstavlja jedan od ključnih citokina u promicanju upalnog procesa i patogenezi PsA (24, 48). IL-17 se u organizmu nalazi u šest izoformi: IL-17A do IL-17F koji sudjeluju u različitim

imunološkim procesima, od kojih IL-17A i IL-17F dijele slične mehanizme djelovanja vezujući se na heterodimerne IL17 receptore (IL17-R) (44). Kako je ranije spomenuto, IL-17A predstavlja najaktivniju proupalnu formu u psorijatičnoj bolesti (24, 48) te se dominantno proizvodi od strane Th17 stanica diferenciranih iz naivnih Th0 stanica (59), ali i iz niza drugih stanica poput gama delta ( $\gamma\delta$ ) T stanica, NK stanica (engl. *natural killer*, NK), mastocita, CD8+T stanica te prirodnih limfoidnih stanica (engl. *innate lymphoid cells*, ILC) (45, 48).

Izuzev povećane zglobne sinteze IL-17, kod bolesnika sa PsA i PsO su prisutne i povišene plazmatske koncentracije IL-17 (48) koji direktnim djelovanjem na razna tkiva ostvaruje važne izvanzglobne učinke posebice one na KV sustav (24, 127). Pokazano je naime, da IL-17 svojim učinkom na endotel krvnih žila, dovodi do povećane aterogeneze (126, 127) te je sve je više dokaza da je sistemski povišen IL-17 ključan citokin koji posreduje razvoju KV bolesti kod bolesnika sa psorijatičnom bolesti (127, 131).

Bitno je naglasiti da je patogeneza nastanka KV komplikacija djelovanjem IL-17 kompleksna te je većina spoznaja temeljena na istraživanjima na animalnim modelima. Receptor IL-17A se nalazi u endotelu krvnih žila te je dokazano da se djelovanjem IL-17A potiče endotelna proizvodnja proaterogenih citokina i kemokina poput TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CCL2 te adhezijskih molekula poput ICAM-1 (126, 182). Oslobođanje navedenih molekula potaknuto IL-17, uz konkomitantno i aditivno djelovanje IFN- $\gamma$ , dovodi do regrutacije neutrofila i monocita na mjesto aterosklerotske lezije te njihove daljnje transformacije u makrofage i pjenušave stanice i akumulacije u masnim prugama (126, 127). IL-17 nadalje, stimulira makrofage na dodatnu proizvodnju IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  te matriks metaloproteinaze (MMP) iz fibroblasta, endotelnih stanica i epitelnih stanica što pogoduje nastanku apoptoze endotelnih stanica, destabilizaciji plaka te nastanku proaterogenog miljea (126).

Kako je ranije spomenuto, Th17 stanice infiltriraju visceralno masno tkivo te čine oko 10% stanica imunološkog sustava u masnom tkivu (131). Pokazano je da IL-17A povećava proizvodnju proupalnih citokina poput TNF- $\alpha$  i IL-6 u masnom tkivu, pojačava lipolizu (182) te potiče lokalnu i sistemsku upalu doprinoseći inzulinskoj rezistenciji (127). Pokazano je da razine IL-17 kod pretilih bolesnika koreliraju sa razinama IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$  s kojima kumulativno potiču proaterogeno okuženje (128). Također, IL-17, sintetiziran u visceralnom

masnom tkivu, može poticati aktivnost kemoatraktanta eotaksina u stanicama glatkih mišića krvnih žila, koji upalnom kaskadom potiče zadebljanje sloja intime krvnih žila i pojavu ateroskleroze (128). Navedeni mehanizmi objašnjavaju moguću ulogu IL-17 u nastanku KV komplikacija kod pretilih bolesnika. U kontekstu sistemskih učinaka IL-17 na KV sustav, bitno je spomenuti da su razine IL-17 znatno više kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom te postoje indicije da učinak na arterijski tlak ostvaruje promičući djelovanje angiotenzina 2 čije povišene vrijednosti imaju važnu ulogu u nastanku arterijske hipertenzije (127).

### **1.2.5. IL-17 i miokard**

Postoji više studija kod ljudi koje pokazuju jasnu pozitivnu korelaciju razina IL-17 i koronarne bolesti (127). Primjerice, pokazano je da bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, odnosno nestabilnom koronarnom bolešću, imaju više razine IL-17 u odnosu na bolesnike sa stabilnom koronarnom bolešću što govori u prilog ranije objašnjenjenu ulozi IL-17 u destabilizaciji aterosklerotskog plaka (211). Također je pokazano da pacijenti s povišenim razinama IL-17 podvrgnuti invazivnoj obradi, imaju angiografski kompleksnije lezije koronarnih arterija u odnosu na bolesnike s nižim razinama istog te da postoji pozitivna korelacija s kliničkim simptomima ishemije (212). Zanimljiva je studija provedena kod bolesnika s PsO koji su podvrgnuti MSCT koronarografiji u svrhu procjene ekstenzivnosti koronarnih plakova s obzirom na vrstu biološke terapije (213). Ista je pokazala da su bolesnici liječeni inhibitorima IL-17 imali najznačajniju redukciju nekalcificirajućih koronarnih plakova i sistemske aktivnosti bolesti u odnosu na druge biološke lijekove što sugerira važnost sistemske upale i samog IL-17 u nastanku koronarne bolesti kod ovih bolesnika (213).

Međutim, iako postoji veći broj istraživanja koja sugeriraju proaterogenu ulogu IL-17 s druge strane također postoje i dokazi o ateroprotektivnoj ulozi IL-17 vjerojatno kroz unakrsnu regulaciju odnosno inhibiciju IFN- $\gamma$  producirajućih Th1 stanica (126). Naime, u animalnim studijama, životinje s povećanom ekspresijom IL-17 su pokazale značajno manje aterosklerotske lezije, dok je nakon eksperimentalne inhibicije IL-17 bilježen porast visokosenzitivnog troponina i volumena aterosklerotskih lezija (126). Zanimljivo je da je



povećana ekspresija IL-17 u karotidnim plakovima ljudi bila povezana s nižim sadržajem makrofaga te većim sadržajem glatkih mišićnih stanica i debljom fibroznom kapom, sugerirajući ulogu IL-17 u promicanju stabilnosti plaka (214). Također, studija provedena kod pacijenata s akutnim infarktom miokarda, pokazala je da su povišene razine IL-17 povezane s boljim kliničkim ishodima u posthospitalnom razdoblju dok su niske razine IL-17 i povišene razine VCAM-1 u serumu povezane s većim rizikom od velikih KV događaja, ponovnog infarkta miokarda i smrti, što sugerira potencijalnu kardioprotektivnu ulogu IL-17 u ovoj skupini bolesnika (215). U kontekstu bolesnika sa PsO, vrijedi spomenuti meta-analizu koja je ustanovila da nema značajne razlike u riziku od velikih nepovoljnih KV događaja (infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident ili smrt od KV uzroka) kod pacijenata sa PsO tretiranih biološkim terapijama uključujući inhibitore IL-17A (167).

Osim uključenosti u nastanak koronarne bolesti, postoji više studija koje govore o ulozi IL-17 u nastanku kroničnog zatajenja srca. Još ranije su zamijećene povišene razine IL-17 u prisutnost dilatativne kardiomiopatije te se IL-17A, u kombinaciji sa IFN- $\gamma$ , pokazao kao važan čimbenik za prijelaz iz autoimunog miokarditisa u dilatativnu kardiomiopatiju (216). Pokazano je, nadalje, da kod bolesnika sa zatajenjem srca postoje povišene serumske razine Th17 stanica kao i povišene vrijednosti IL-17 (216). Također, pokazana je korelacija serumskih razina IL-17 sa lošijim funkcionalnim statusom bolesnika sa zatajenjem srca, neovisno o ishemijskoj ili neishemijskoj etiologiji (217). Značajniji disbalans Th17 i T regulatornih stanica (Treg) u odnosu na zdravu populaciju je zamijećen kod bolesnika sa zatajenjem srca neovisno o sistoličkoj funkciji, uz nešto snažniju vezom kod bolesnika sa HFrEF-om gdje su razine Th17 stanica korelirale sa stupnjem hipertrofije miokarda i remodelacije lijeve klijetke (218).

S patofiziološkog aspekta, čini se da IL-17A inducira apoptozu u kardiomiocitima povećavajući omjer proapoptotskih odnosu na antiapoptotske proteine (Bax/Bcl-2 omjere) te putem aktivacije inducibilne sintaze dušikovog oksida (engl. *inducible nitric oxide synthase*, iNOS-a) (126). U srčanim fibroblastima IL-17A povećava izražaj MMP-a potičući migraciju fibroblasta i remodeliranje miokarda (126). IL-17A također promiče upalu i regrutaciju leukocita te proizvodnju kolagena. Kombinirajući ove učinke, čini se da IL-17A ima značajnu ulogu u nastanku fibroze i remodeliranja miokarda te razvoju kardiomiopatije

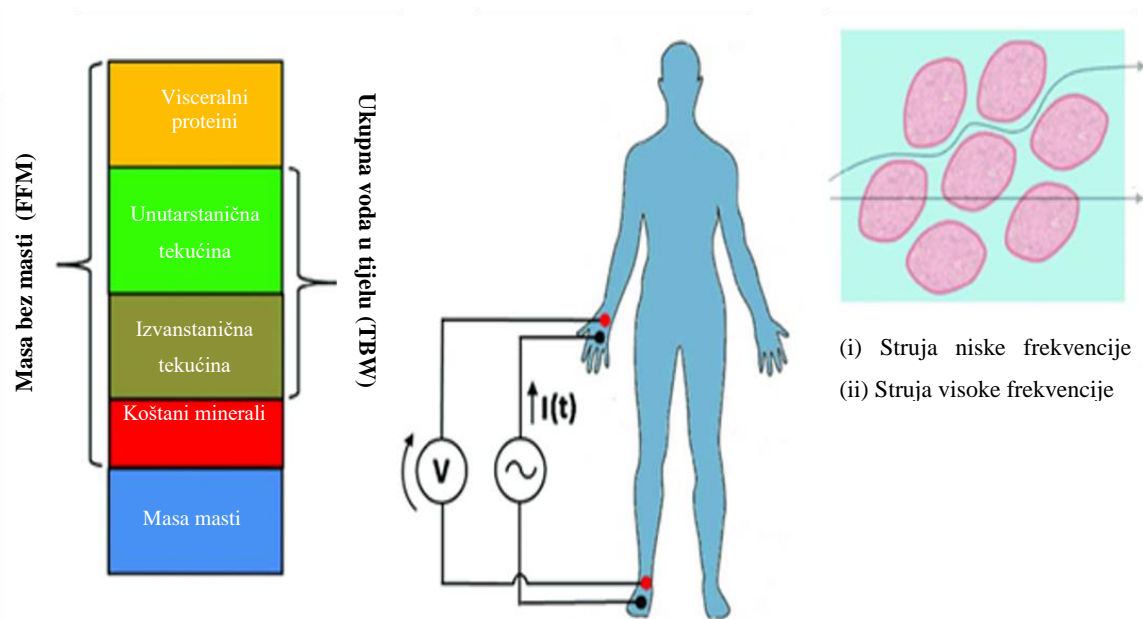
(127). U prilog tome govore studije iz animalnih modela gdje su povišene razine IL-17 bile povezane s većim stupnjem postinfarktne remodeliranja lijeve klijetke (219). Ustanovljeno je, također, da određeni polimorfizmi gena za IL-17 i receptore za IL-17 (IL-17R) doprinose patogenezi i progresiji zatajenja srca (216). Naime, u studijama su utvrđeni određeni polimorfizmi IL-17 i IL-17R koji se dovode u vezu sa povećanom incidencijom kroničnog zatajenja srca neovisno o ishemijskoj ili neishemijskoj etiologiji te ukupnom KV smrtnosti (216). Noviji dokazi govore o patološkom učinku IL-17 putem djelovanja na metabolizam kalcija, pokazujući da razine IL-17 koreliraju sa stupnjem disfunkcije miokarda te da se inhibicijom IL-17 poboljšava kontraktilnost lijeve klijetke (219).

Zaključno, uvidom u literaturu, postoje kontroverzni aspekti djelovanja IL-17 određeni njegovom proaterogenom odnosno antiaterogenom funkcijom. Ipak, u kontekstu uloge IL-17 u kroničnoj sistemske upali, u kojoj sinergijski djeluje sa proupalnim citokinima poput IFN- $\gamma$  i TNF- $\alpha$ , izgledno je da u ovim stanjima ipak dominira proaterogeni efekt na KV sustav.

### 1.3. BIOELEKTRIČNA IMPEDANCIJSKA ANALIZA

Bioelektrična impedancijska analiza (BIA) je neinvazivna metoda koja mjeri sastav tijela na temelju različitih bioelektričnih svojstava tkiva analiziranih prilikom protoka struje različite jakosti (220). Uz ranije poznatu metodu procjene sastava tijela i tjelesne masti putem DXA (engl. *dual-energy X-ray absorptionmetry*, DXA), zadnjih godina, postoji sve više dokaza da procjena sastava tijela i nutritivnog statusa putem BIA-u ima prognostičku ulogu u različitim kliničkim stanjima te, kao što će se kasnije elaborirati, potencijalnu primjenu u procjeni KV rizika (221, 222).

Mjerenje BIA-e sastoji se u primjeni izmjenične električne struje uglavnom niskog intenziteta kroz tijelo, koja se potom vraća u analizator kojim se vrši mjerenje BIA-e, najčešće postavljanjem po dvije elektrode na ručni zglob i gležanj (*hand-to-foot BIA*) ili alternativno na gležnjeve (*foot-to-foot BIA*) (Slika 5b) (221). Dvije najčešće korištene vrste BIA-e su jednofrekventna BIA (engl. *single-frequency BIA*, SFBIA) i multifrekventna BIA (engl. *multifrequency BIA*, MFBIA) (221).



**Slika 5.** a) komponente tjelesne mase bez masti (FFM), b) tipična konfiguracija BIA-e „hand-to-foot“ metodo, c) niskofrekventni (I) i viskofrekventni protoci struje (II) na staničnoj razini. **Prilagodeno prema** Grossi, Marco & Riccò, Bruno. Electrical impedance spectroscopy (EIS) for biological analysis and food characterization: A review. *Journal of Sensors and Sensor Systems*. 6. 303-325. 10.5194/jsss-6-303-2017.

**Kratice:** **FFM** (engl. *fat free mass*) masa bez masti, **TBW** –(engl. *total body water*) ukupna tjelesna voda

U razumijevanju načina dobivanja podataka putem BIA-e, bitno je naglasiti da različita tkiva pokazuju različita električna svojstva u protoku struje, uglavnom zbog razlika u udjelu vode i svojstvima staničnih membrana (220). Naime, tjelesne tekućine sa većim udjelom vode poput visceralnih proteina, skeletnih mišića, kostiju ili izvanstanične i unutarstanične tekućine, dobri su električni provodnici i pružaju manji otpor protoku struje dok s druge strane, povećan otpor protoku struje pružaju dijelovi tijela sa nižim udjelom vode kao što su masno tkivo i prostori ispunjeni zrakom (220). Također, zbog svoje dvostruke lipidne ovojnice, otpor protoku električne struje pružaju stanične membrane koje ujedno mogu

pohraniti električne naboje odnosno imati funkciju bioelektričnih kondenzatora (kapacitatora) (220).

Na temelju spomenutih razlika u električnim svojstvima pojedinih tkiva, BIA prikazuje oscilacije u njihovima vrijednostima prilikom protoka izmjenične struje različitih frekvencija kroz tkiva (npr. 5, 50, 100, 200 kHz), kvantitativno iskazujući takozvane bioelektrične parametre tkiva (220). Bioelektrični parametri uključuju prije svega impedanciju, odnosno otpor (rezistenciju) i reaktanciju, ali i druge važne parametre poput faznog kuta (engl. *phase angle*, PhA) (220).

Otpor ovisi o bioelektričnim svojstvima odnosno provodljivosti pojedinih tkiva te, kako je ranije objašnjeno, korelira sa udjelom ukupnog masnog tkiva (220). S druge strane, reaktancija proizlazi iz električne kapacitivnosti staničnih membrana te je odraz ranije spomenute sposobnosti membrane da zadrži određenu količinu energije za što je dokazano da korelira s metaboličkim zdravljem stanice (220). Na temelju spomenutih bioelektričnih parametara i antropometrijskih mjerenja, primjenom relevantnih formula, računalno se dobivaju podatci o sastavu tijela koji uključuju ukupnu tjelesnu vodu (engl. *total body water*, TBW), koja se sastoji od izvanstanične tekućine (engl. *extracellular fluid*, ECF) i unutarstanične tekućine (engl. *intracellular fluid*, ICF), masu tjelesnih stanica (engl. *body cell mass*, BCM), masu masti (engl. *fat mass*, FM) i masu bez masti (engl. *free fat mass*, FFM) (220). FFM se sastoji se otprilike od 73% vode te ga čine visceralni proteini, mišići, kosti, tetive, organi i izvanstanična i unutarstanična tekućina, dok FM ima izuzetno nisku hidrataciju temeljem svojeg kemijskog sastava i predstavlja ukupnu količinu masnog tkiva u organizmu (Slika 5a). Stoga, osobe s visokim udjelom FFM, odnosno niskim postotkom tjelesne masti i većim udjelom vode, imaju niži otpor i veću reaktanciju od onih s visokim postotkom tjelesne masti (223). Odnos otpora i reaktancije dakle, čini mjeru impedancije koja, bitno je naglasiti, ovisi i o raznim čimbenicima - statusu hidriranosti, nutritivnom statusu, tjelesnoj temperaturi, dobi ispitanika ili neposrednoj tjelesnoj aktivnosti što je, uz prilagodbu za navedene čimbenike, čini senzitivnom metodom u procjeni različitih metaboličkih i volumnih promjena organizma (223).

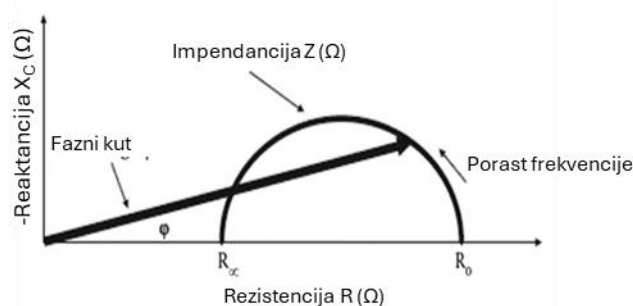
Jednofrekventna BIA (SF BIA) obično radi na frekvenciji od 50 kHz te podrazumijeva podjelu tijela na dva dijela: FM i FFM, pri čemu se FM, kao glavni ishod, definira neizravno

kao razlika između tjelesne težine i FFM-a (224). Višefrekventna BIA (MFBIA) temelji se na različitim frekvencijama, od nižih (oko 5 kHz) do viših (preko 50 kHz) gdje niže frekvencije dopiru do stanice, a više prodiru u stanicu omogućujući procjenu ECW i ECF (224) (Slika 5c).

Važnost gore navedenih parametara proizlazi iz činjenice da ovise o raznim parametrima koji utječu na metabolički milje stanice poput povećanog volumena i sastava izvanstanične tekućine, dehidraciji, sistemske upali, oksidativnom stresu i disbalansu KM faktora rizika što pruža mogućnost primjene u različitim kliničkim stanjima (220, 223). Primjerice, pokazano je da je kod bolesnika sa kroničnim zatajenjem srca i kroničnom bubrežnom bolesti, BIA senzitivniji instrument u ranoj detekciji porasta volumnog opterećenja odnosno ukupne tekućine te je dokazano da ova mjerenja koreliraju sa smrtnošću u ovoj populaciji (225). Nadalje, postoje dokazi da korištenje BIA-e kod bolesnika sa akutnim i kroničnim zatajenjem srca, u kombinaciji sa natriuretetskim peptidima, može biti dobar dijagnostički marker zatajenja srca (225), prediktor nutritivnog statusa te volumnog rasterećenja i posthospitalnih ishoda ovih bolesnika (226). Također, procjena gubitka mišićne (sarkopenija) detektirana putem BIA-e je povezana sa lošijim kliničkim ishodima dok je kod bolesnika sa malignim bolestima pokazana kao prediktor ukupne smrtnosti (227). Bitno je naglasiti da BIA pruža znatno više informacija o metaboličkom zdravlju ispitanika u odnosu na BMI koji je isključivo odraz antropometrijskih mjerenja. Direktni odnos BIA-a i BMI je još uvijek predmetom istraživanja međutim evidentno je da BIA pruža bolju procjenu i moguće bolji inicijalni „screening“ prekomjerene tjelesne težine odnosno udjela tjelesne masti u organizmu (228), dajući uvid u odnos mišićne mase (FFM) i masnog tkiva (FM) što dokazano predstavlja važan pokazatelj metaboličkog rizika ispitanika (223). Ipak, zbog različitih karakteristika vezanih za dob, spol, hidraciju i nutritivni status i druge gore navedene varijabilne parametre koji značajno utječu na rezultate, u procjeni sastava tijela putem BIA-e je važno ukalkulirati i prilagoditi mjerenja navedenim parametrima, kako bi se postigli pouzdani zaključci (229).

### 1.3.1. Fazni kut

Fazni kut (PhA), je mjerljivi parametar tjelesnog sastava koji se dobiva pomoću BIA-e, najčešće pri frekvencijama od 50kHz te je, u kontekstu kliničke primjene, jedan od najvažnijih parametara dobivenih ovom metodom (230). Koncept PhA se temelji na omjeru otpora i reaktancije prilikom prolaska izmjenične struje kroz tkiva te se, s matematičke strane, kut izračunava kao arktangent odnosa reaktancije i otpora pri čemu snižene vrijednosti otpora i povišene vrijednosti reaktancije dovode do većeg PhA i suprotno (Slika 6) (231). Name, kako je ranije spomenuto, dio struje koji protječe tkivima se pohranjuje u staničnim membranama te, osim o otporu specifičnih tkiva, PhA ovisi o integritetu i propusnosti staničnih membrana što čini faktor reaktancije određen svojstvima izvanstaničnih i unutarstaničnih tekućina (231).



**Slika 6.** Fazni kut. **Preuzeto i prilagođeno** prema Lopez JLD, Galindo JF, Villaquiran MR, Valenzuela ED, Cardenas A, et al. Multifrequency bioimpedance phase angle as a tool to predict maturation failure of native fistulae for hemodialysis. J Clini Nephrol. 2021; 5: 061-066.

PhA je dakle važan pokazatelj integriteta stanica te su niže vrijednosti PhA povezane s narušenom staničnom strukturom, povećanom permeabilnošću i apoptozom stanica, dok više vrijednosti odražavaju bolju funkciju i konzistenciju stanične membrane odnosno bolje „stanično zdravlje“ (231). U kontekstu poremećaja stanične membrane koje odražavaju u promjenama faznog kuta, različiti patofiziološki mehanizmi poput upalnih procesa, kongestije, oksidativnog stresa, hipoperfuzije, malnutricije, sarkopenije ili kaheksije, mogu

narušiti odnos ECW/ICW, dovesti do gubitka mase tjelesnih stanica (BCM) te narušavanja integriteta staničnih membrana što dovodi do pada reaktancije i sniženja vrijednosti PhA (230). S druge strane, sniženi udio FFM kakvog vidamo kod bolesnika sa povećanim FM-om i smanjenim hidracijskim statusom, dovode do porasta otpora i nižih vrijednosti PhA (230).

Dakle, PhA pozitivno korelira sa sniženim udjelom FFM-a i dobi, što su jedne od najvažnijih determinanti PhA-a, a negativno korelira s postotkom FM-a te omjerom ECW/ICW (231, 232). Potonje se objašnjava procesom starenja prilikom čega se volumen stanice i udio ICW-a smanjuje u korist ECW smanjujući reaktanciju stanica s jedne strane, dok s druge strane smanjenje mišićne mase kod starijih osoba dovodi do nižih vrijednosti FFM i pada otpora (231, 233). Navedeno objašnjava snažnu negativnu korelaciju dobi i PhA (233). Jasna razlika je ustanovljena među spolovima, gdje žene imaju niže vrijednosti PhA zbog niže tjelesne mišićne mase (233).

Iako su studije o odnosu PhA i BMI oprečne, čini se da postoji tek djelomična korelacija među njima. Navedeno se pripisuje njegovom ovisnošću o različitim metaboličkim i upalnim parametrima koji utječu na sastav staničnog i izvanstaničnog prostora, u odnosu na BMI koji je vezan isključivo za vanjske antropometrijske pokazatelje (234).

PhA je također povezan sa različitim zdravstvenim pokazateljima, poput mišićne snage te kardiorespiratorne kondicije te je široko korišten kao prognostički marker u više kliničkih situacija (232). Pokazano je, naime, da je PhA potencijalan prognostički marker kod bolesnika s malignim bolestima (230), HIV-om (engl. *human immunodeficiency virus*, HIV), bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (235), malnutricijom ili sarkopenijom (227), gdje su snižene vrijednosti PhA povezane s lošijom prognozom ili kraćim vremenom preživljavanja. Negativna korelacija PhA je ustanovljena s oksidativnom stresom i sistemskim upalnim zbivanjem i biljezima upale poput CRP-a, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10 (232). Naime, tijekom sistemske upale i oksidativnog stresa, reaktivni kisikovi spojevi narušavaju strukturu stanične membrane i ravnotežu tekućine između izvanstaničnih i unutarstaničnih prostora što utječe na ranije spomenuti kapacitivni učinak membrane i posljedično na sniženje PhA (232). Stoga se PhA smatra indikatorom integriteta stanične membrane te potencijalnim markerom upalnog oštećenja i oksidativnog stresa na staničnoj

razini (232). Dokazi također sugeriraju da PhA negativno korelira s dužim bolničkim boravkom i većom smrtnosti hospitaliziranih bolesnika (230). Važno je spomenuti da je pokazana pozitivna korelacija PhA i sveukupne smrtnosti kod bolesnika sa različitim kliničkim stanjima poput kronične bubrežne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti, kronične bolesti jetre i drugih stanja, sugerirajući potencijalnu upotrebu PhA kao indikatora i prediktora smrtnosti u ovim stanjima (236).

Naposljetku, u kontekstu KV bolesnika, pokazano je da bolesnici s razvijenom KV bolesti imaju niže vrijednosti PhA u odnosu na zdravu populaciju (222).

Uzevši u obzir navedeno, kao i ranije spomenutu povezanost PhA sa sustavnim upalnim zbivanjem, čini se zanimljivo razmotriti ulogu PhA u sistemskim upalnim bolestima u svrhu predviđanja neželjenih kliničkih ishoda, posebice KV manifestacija u ovoj populaciji.



## 2. CILJEVI I HIPOTEZE

### Glavni ciljevi istraživanja su:

1. Utvrditi povezanost stupnja aktivnosti bolesti mjerene DAPSA score-om sa subkliničkom disfunkcijom miokarda mjerene GLS-om kod bolesnika s PsA.
2. Utvrditi povezanost razina adiponektina sa subkliničkom disfunkcijom miokarda mjerene GLS-om kod bolesnika s PsA.
3. Utvrditi povezanost razina IL-17A sa subkliničkom disfunkcijom miokarda mjerene GLS-om kod bolesnika s PsA.

### Sporedni ciljevi istraživanja:

1. Utvrditi povezanost drugih adipokina (leptina, visfatina i rezistina) sa subkliničkom disfunkcijom miokarda kod bolesnika s PsA.
2. Utvrditi povezanost drugih proupalnih citokina i upalnih reaktanata (TNF- $\alpha$ , CRP) sa subkliničkom disfunkcijom miokarda kod bolesnika s PsA.
3. Utvrditi povezanost promjena sastava tijela bolesnika s PsA mjerenih faznim kutom (PhA) sa subkliničkom disfunkcijom miokarda.
4. Utvrditi povezanost promjena sastava tijela mjerene faznim kutom (PhA) s aktivnosti bolesti mjerene DAPSA score-om.

Na temelju definiranih ciljeva istraživanja te pregledane literature definirane su sljedeće hipoteze:

**H<sub>1</sub>:** Povećana aktivnost bolesti (PsA) izražena DAPSA score-om je povezana s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om.

**H<sub>2</sub>:** Snižene razine adiponektina su povezane s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om.

**H3:** Povišene razine IL-17 su povezane s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om.

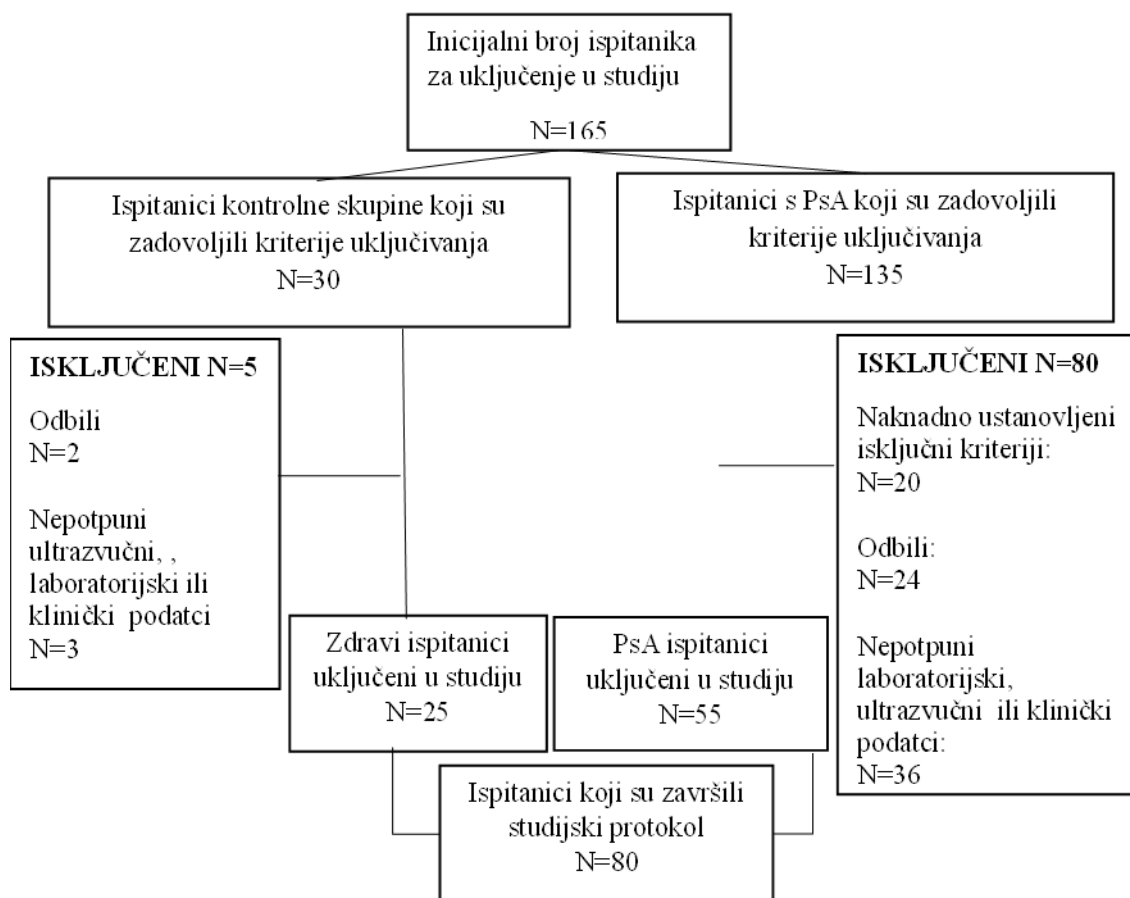
**H4:** Bolesnici s nižim vrijednostima faznog kuta (PhA) mjenog bioelektričnom impedancijskom analizom će imati veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om.

## **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. ISPITANICI**

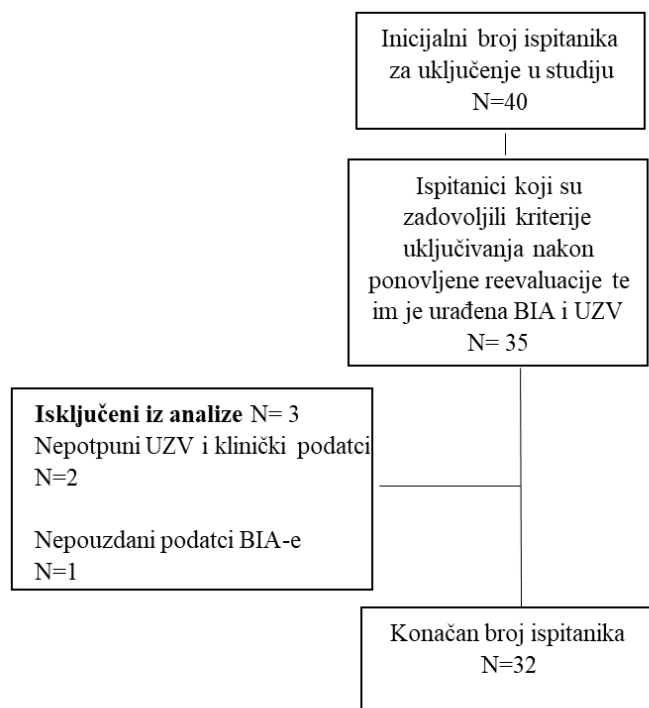
U ispitivanje je uključeno 55 pacijenata s PsA i 25 zdravih ispitanika koji su liječeni na Dnevnoj bolnici i Poliklinici Zavoda za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Svi ispitanici su bili u dobi od 18-65 godina te su prošli cijeli protokol studije. Inicijalno je izvršen probir 135 ispitanika s PsA, a nakon primjene isključnih kriterija, za studiju je bilo prikladno 55 ispitanika s PsA. Iz ispitivanja je isključeno 80 pacijenata zbog naknadno utvrđenih isključnih kriterija (ponajprije KV komorbiditeta), potom zbog nepotpunih kliničkih, ultrazvučnih i laboratorijskih podataka i naposljetku zbog odbijanja sudjelovanja u svim segmentima studije. Kao kontrolna skupina je nasumično odabrano 30 zdravih ispitanika bez KV bolesti u dobi od 18 do 65 godina, od kojih je kroz postupak studije konačno prošlo 25 ispitanika. 5 ispitanika iz kontrolne skupine je isključeno iz istraživanja zbog nepotpunih kliničkih, ultrazvučnih i laboratorijskih podataka odnosno zbog odbijanja sudjelovanja u svim segmentima studije (Slika 7).

U drugom dijelu ispitivanja, nasumično je pozvano 40 pacijenata iz prethodno ispitivane skupine zbog procjene sastava tijela bioelektričnom impedancijskom analizom (BIA). Primijenjeni su isti uključni i isključni kriteriji kao i za ispitanike u prvom dijelu istraživanja. Nakon primjene isključnih kriterija, samo 32 je bilo prikladno za ovu analizu. 3 pacijenata je isključeno zbog nepouzdanih rezultata BIA-e odnosno zbog nepotpunih ultrazvučnih i kliničkih podataka (Slika 8).



**Slika 7.** Hodogram prvog dijela istraživanja

**Kratice:** PsA – psorijatični artritis



**Slika 8.** Hodogram drugog dijela istraživanja

**Kratice:** UZV – ultrazvuk, BIA - bioelektrična impedancijska analiza

Uključni kriteriji su bili bolesnici s dijagnosticiranim PsA prema CASPAR kriterijima, u dobi od 18-65 godina, bez poznatih KV komorbiditeta i bez prisutnih čimbenika KV rizika, neovisno o reumatološkoj terapiji.

Isključni kriteriji su bili: prethodno dijagnosticirana arterijska hipertenzija, dislipidemija, koronarna bolesti srca, bolesti srčanih zalistaka, kronično zatajenje srca, povijest tranzitornog ishemijskog napada (TIA) ili moždanog udara, šećerna bolesti tip 1 i 2, umjerena ili teška kronična bolesti bubrega definirane kao (eGFR) <60 ml/min, bolest aorte/perifernih arterija, klinički značajni poremećaji srčanog ritma, pušenje ili konzumacija alkohola ( $\geq 3$  pića tjedno), debljina (BMI >30).

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split, dana 22.11.2016. pod klasom 500-03/16-01/69 ur. brojem 2181-147-01/06/M.B.-16-2.

Dodatno je odobreno ponavljanje i proširenje postojećeg istraživanja dana 20.9.2023. pod klasom 500-03/16-01/69 ur. brojem 2181-147-01/06/LJ.Z.-23-03. Istraživanje je

provedeno u skladu s etičkim principima Helsinške deklaracije iz 2013. Svi ispitanici su prije uključivanja u istraživanje informirani o postupcima i ciljevima istraživanja te su potpisali informirani pristanak.

## **3.2. POSTUPCI**

Potencijalnim ispitanicima se pristupalo prilikom redovitih pregleda u prostorijama Klinike za unutarnje bolesti, Zavoda za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split, gdje im je objašnjena svrha studije te uzet potpisani informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Istraživanje je provedeno u Zavodu za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju te Ambulanti za kliničku nutriciju Klinike za unutarnje bolesti KBC Split, dok su ehokardiografska mjerenja provedena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Split. Ispitanici koji su zadovoljili uključne kriterije su, po detaljnom upoznavanju s istraživanjem od strane istog istraživača, potpisali informirani pristanak. Potom su uzeti anamnestički podaci, izvršen je detaljan klinički pregled, urađena antropometrijska mjerenja, uzorkovanje krvi te urađen ehokardiografski pregled. Uzorci su dostavljeni i analizirani u Zavodu za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku, KBC Split. U drugom dijelu istraživanja, bolesnici iz prvog dijela istraživanja su pozvani na Ambulantu za kliničku prehranu gdje im je urađeno mjerenje tjelesnog sastava odnosno parametra faznog kuta metodom bioelektrične impedancijske analize (BIA). Primijenjeni su isti uključni odnosno isključni kriteriji za sudjelovanje kao u prvom dijelu ispitivanja. Obzirom na vremenski protok od više od 12 mjeseci od prvog dijela istraživanja, u sklopu navedenog im je ponovno reevaluiran klinički status aktivnosti bolesti, uzeti anamnestički podatci te učinjena nova antropometrijska mjerenja. Također im je ponovljen ultrazvučni pregled srca.

### **3.2.1. Antropometrijska mjerenja i klinički pregled**

Od svakog uključenog ispitanika s PsA uzeti su osnovni demografski podatci, učinjena je temeljita anamnestička obrada uz pregled medicinske dokumentacije te je proveden klinički pregled. Inicijalno su učinjena mjerenja tjelesne visine i mase, indeksa tjelesne mase

(ITM) i krvnog tlaka. Tjelesna visina i masa izmjereni su na visinomjeru i kalibriranoj vagi (Seca, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo). Indeks tjelesne mase izračunat je kao tjelesna masa (kg) podijeljena s kvadratom tjelesne visine (m<sup>2</sup>). Za mjerenje arterijskog krvnog tlaka korišten je standardni sfigmomanometar s primjerenom veličinom orukvice [Riester Big Ben Aneroid (Rudolf Riester GmbH, Jungingen, Njemačka)]. Ispitanici su prije mjerenja arterijskog tlaka mirovali u sjedećemu položaju 10 minuta s nadlakticom postavljenom u razini srca. Vrijednost arterijskoga tlaka određena je kao srednja vrijednost nakon dvaju mjerenja.

### **3.2.2. Procjena aktivnosti bolesti**

Aktivnost bolesti procijenjena je koristeći DAPSA bodovni sustav (*Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis*, DAPSA). DAPSA bodovi su izračunati na temelju broja bolnih zglobova (TJC68), broja otečenih zglobova (SJC66), subjektivne ocjene općeg stanja pacijenta i ocjene boli na vizualnoj analognoj skali (VAS) u prethodnih tjedan dana te razina C-reaktivnog proteina (CRP). Na temelju izračunatog scora, pacijenti su podijeljeni u dvije skupine: niska aktivnost bolesti ili remisija (DAPSA ≤14) te umjerena i visoka aktivnost bolesti (DAPSA >14).

### **3.2.3. Transtorakalni ultrazvučni pregled**

Transtorakalna ehokardiografija je izvršena pomoću uređaja Vivid 9 (GE Medical System, Milwaukee, SAD). Podaci pacijenata su digitalno pohranjeni i analizirani pomoću radne stanice Echo Pac (GE Medical Systems, EchoPac PC, verzija 112). Sva mjerenja su napravljena u ležećem i/ili lijevom lateralnom dekubitalnom položaju prateći protokole i odgovarajuće preporuke Europskog udruženja za kardiovaskularne slikovne metode (*engl.* European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI). Za procjenu subkliničke disfunkcije lijeve klijetke korištena je *speckle tracking* ehokardiografska metoda (*engl.* speckle tracking echocardiography, STE), pomoću koje je izračunata globalna uzdužna deformacija (*engl.* global longitudinal strain, GLS). STE je korišten putem komercijalno

dostupnog programa na ECHOPAC radnoj stanici. GLS je automatski izračunat kao prosječna vrijednost vršnog GLS-a u 3 projekcije (apikalna, 3 šupljina i 4 šupljine). Izmjere GLS-a se opisuju negativnim vrijednostima, pri čemu su negativnije vrijednosti pokazatelj bolje funkcije lijeve klijetke. Na temelju prethodno objavljenih podataka korištenjem ovog softverskog sustava, vrijednost GLS-a od -19,7% smatrana je normalnom.

#### **3.2.4. Uzorkovanje krvi i biokemijska analiza uzoraka**

Svim uključenim ispitanicima je uzorkovana venska krv korištenjem polietilenskog katetera iz podlaktične vene. Svi uzorci su analizirani u referentnom bolničkom laboratoriju od strane istog specijalista medicinske biokemije. Rutinski laboratorijski parametri su određeni standardnim laboratorijskim metodama na biokemijskom analizatoru AU680 (Beckmann Coulter, Brea, CA, SAD). Razine CRP-a su mjerene turbidimetrijski na biokemijskom analizatoru AU680 (Beckmann Coulter, Brea, SAD). Kompletna krvna slika dobivena je pomoću hematološkog analizatora ADVIA 2120i (Siemens Healthcare, Erlangen, Njemačka).

Za određivanje razine IL-17A (Quantikine HS ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD), faktora nekroze tumora alfa (Quantikine ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD), rezistina (Quantikine ELISA, Human Resistin Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD), leptina (Quantikine ELISA, Human Leptin Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD) i adiponektina (Quantikine ELISA, Human Total Adiponectin/Acrp30 Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, MN, SAD) korišteni su komercijalno dostupni setovi za enzimski imunološki test (ELISA). Razine kemokin B-limfocita (BLC) i monokina induciranog gama interferonom (MIG) su mjerene pomoću adresabilnog laserskog imunotesta na Luminex analizatoru (ProcartaPlex Multiplex Immunoassay, eBioscience, San Diego, CA, SAD).



### 3.2.5. Bioelektrična impedancijska analiza

U drugom dijelu ispitivanja je urađena procjena sastava tijela bioelektričnom impedancijskom analizom (BIA) i izmjeren fazni kut (PhA). Ista su učinjena putem Tanita MC78 multifrekventnog (5 kHz/ 50 kHz/ 250 kHz) mjenjenog uređaja na 23 bolesnika koji su zadovoljili ranije postavljene uključne kriterije. Sva mjerenja i očitavanja su učinjena od strane liječnika prethodno educiranog za rad na uređaju. Sukladno preporuci proizvođača, svim sudionicima je prethodno naglašeno da isprazne mjehur, izbjegavaju unos hrane ili tekućine najmanje 3 sata prije mjerenja te se suzdrže od napornih tjelesnih aktivnosti i konzumacije alkohola najmanje 1 dan prije mjerenja.

### 3.2.6. Statistička analiza podataka

Statistička analiza je provedena korištenjem SPSS-a, verzija 20 (IBM Corporation, Armonk, NY, SAD). Karakteristike pacijenata su procijenjene pomoću deskriptivne statistike prikazane kao medijan i interkvartilni raspon (25%-75%, IQR). Za procjenu normalne distribucije podataka koristio se Kolmogorov-Smirnovljev test. Nezavisne kontinuirane varijable su uspoređivane Kruskal-Wallisovim testom i Mann-Whitneyevim testom, ovisno o prikladnosti testa. Kategoričke varijable su uspoređene Fisherovim egzaktnim testom. Za izračun korelacije su korišteni Spearmanov i Pearsonov koeficijent korelacije. Pacijenti su kategorizirani u dvije skupine na temelju aktivnosti bolesti koristeći DAPSA rezultate prethodnih studija. ROC analiza je provedena kako bi se odredila „cut-off“ vrijednost za GLS koja bi imala najbolju sposobnost pokazivanja razlika u laboratorijskim i kliničkim parametrima. Povezanost između aktivnosti bolesti, GLS-a i IL-17 je dalje procijenjena multivarijantnom analizom, koja je provedena koristeći postupnu retrogradnu linearnu regresiju na logaritamski transformiranim podacima. Za izračun veličine uzorka potrebnog za analizu povezanosti između GLS i PhA, definirana je pogreška tip I na 5% (0.05), a pogreška tip II na 20% (0.20) iz čega proizlazi snaga istraživanja od 80%. Uz postavljeni očekivani korelacijski koeficijent umjerene značajnosti između varijable faznog kuta (PhA) i GLS-a od 0.5 ( $r=0.5$ ) izračunato je da je potrebna veličina uzorka (N) od 29 ispitanika za

navedenu analizu. Povezanost između PhA i GLS te DAPSA procijenjena je Pearsonovom korelacijom, a potom i multivarijantnom analizom koristeći linearnu regresiju. Vrijednost P manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

## **4. REZULTATI**

### **4.1. ANTROPOMETRIJSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA PRVOG DIJELA STUDIJE**

U prvom dijelu studije je uključeno 33 žene (60%) i 22 muškarca (40%) s PsA. Medijan dobi bio je 53,0 (46,0 - 61,0), medijan trajanja PsA je bio 6,0 godina (4,0 – 13,0) dok je medijan aktivnosti bolesti (DAPSA score) bio 25,5 (13,0 – 41,5). Prosječan BMI je iznosio 25.2 kg/m<sup>2</sup>.

Karakteristike ispitanika uključenih u prvi dio studije prikazane su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Karakteristike ispitanika uključenih u prvi dio studije

|                                   | N = 55        |             |
|-----------------------------------|---------------|-------------|
|                                   | Medijan ili N | IQR ili %   |
| Dob                               | 53            | 46 - 61     |
| Ženski spol                       | 33            | 60%         |
| BMI                               | 25.2          | 22.5 - 27.3 |
| Sistolički tlak (mmHg)            | 130           | 120 - 140   |
| Dijastolički tlak (mmHg)          | 70            | 70 - 80     |
| Trajanje PsA                      | 6             | 4 - 13      |
| Trajanje psorijaze                | 10            | 4 - 20      |
| PASI score                        | 1             | 0.3 - 3.2   |
| DAPSA score                       | 25.5          | 13 - 41.5   |
| Artritis                          |               |             |
| Prije psorijaze                   | 11            | 20.8%       |
| Za vrijeme psorijaze              | 13            | 24.5%       |
| Nakon psorijaze                   | 29            | 54.7%       |
| Kortikosteroid                    |               |             |
| Ne                                | 46            | 83.6%       |
| Prednizon                         | 5             | 9.1%        |
| Metilprednizolon                  | 4             | 7.3%        |
| DMARD                             |               |             |
| Ne                                | 5             | 10.6%       |
| Leflunomid                        | 10            | 21.3%       |
| Metotreksat                       | 21            | 44.7%       |
| Salazopirin                       | 7             | 14.9%       |
| Metotreksat + leflunomid          | 2             | 4.3%        |
| Salazopirin+ leflunomid           | 2             | 4.3%        |
| Biološka terapija                 |               |             |
| Ne                                | 18            | 43.9%       |
| Certolizumab                      | 2             | 4.9%        |
| Sekukinumab                       | 5             | 12.2%       |
| Etanercept                        | 2             | 4.9%        |
| Adalimumab                        | 7             | 17.1%       |
| Infliximab                        | 3             | 7.3%        |
| Golimumab                         | 3             | 7.3%        |
| Ukupno trajanje biološke terapije | 0             | 0 - 3       |
| Prisutan daktilitis               | 19            | 35.8%       |
| Prisutan sakroileitis             | 18            | 34.6%       |

**Kratice:** **DAPSA** – engl. *Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis*, **PASI** – (engl. *psoriasis area and severity index*), **DMARD** – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drugs*), **IQR** – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*).

U prvom koraku je procijenjena povezanost između dobi, spola i indeksa tjelesne mase (BMI) s drugim parametrima kod pacijenata s PsA (Tablica 2).

**Tablica 2.** Korelacija dobi, spola i BMI s drugim istraživanim parametrima

|                    | Dob    |        | Spol (Ž) |         | BMI    |         |
|--------------------|--------|--------|----------|---------|--------|---------|
|                    | $\rho$ | P      | $\rho$   | P       | P      | P       |
| Trajanje PsA       | 0.094  | 0.504  | 0.090    | 0.523   | -0.048 | 0.736   |
| Trajanje psorijaze | 0.141  | 0.320  | 0.029    | 0.840   | -0.076 | 0.598   |
| DAPSA              | 0.035  | 0.798  | -0.069   | 0.617   | 0.253  | 0.064   |
| SE                 | -0.012 | 0.937  | 0.229    | 0.121   | 0.085  | 0.576   |
| Trombociti         | -0.074 | 0.616  | 0.157    | 0.286   | -0.084 | 0.571   |
| Glukoza            | 0.205  | 0.158  | -0.097   | 0.506   | 0.345  | 0.015*  |
| CRP                | 0.004  | 0.981  | 0.096    | 0.509   | 0.241  | 0.095   |
| Urati              | -0.030 | 0.839  | -0.561   | <0.001* | 0.323  | 0.025*  |
| Kolesterol         | 0.109  | 0.459  | -0.151   | 0.306   | 0.025  | 0.865   |
| Trigliceridi       | 0.235  | 0.108  | -0.187   | 0.204   | -0.007 | 0.964   |
| HLD                | 0.001  | 0.993  | 0.446    | 0.001*  | -0.330 | 0.022*  |
| LDL                | 0.111  | 0.454  | -0.154   | 0.296   | 0.058  | 0.696   |
| LVIDd              | -0.125 | 0.372  | -0.561   | <0.001* | 0.198  | 0.159   |
| LA Diam            | -0.011 | 0.939  | -0.583   | <0.001* | 0.546  | <0.001* |
| TAPSE              | -0.005 | 0.975  | 0.144    | 0.330   | 0.070  | 0.640   |
| MV E/A omjer       | -0.425 | 0.002* | -0.114   | 0.430   | 0.083  | 0.571   |
| E/E omjer          | 0.256  | 0.079  | 0.340    | 0.018*  | 0.114  | 0.447   |
| GLS                | 0.008  | 0.956  | 0.202    | 0.138   | -0.334 | 0.014*  |
| LVVEF_BiP          | -0.022 | 0.873  | 0.291    | 0.031*  | -0.197 | 0.152   |
| IL-17              | 0.093  | 0.544  | 0.115    | 0.451   | 0.129  | 0.404   |
| TNF L              | -0.02  | 0.895  | -0.370   | 0.012*  | 0.149  | 0.333   |
| Adiponektin        | 0.073  | 0.633  | 0.569    | <0.001* | -0.459 | 0.002*  |
| Leptin             | 0.175  | 0.250  | 0.639    | <0.001* | 0.138  | 0.372   |
| Rezistin           | 0.089  | 0.559  | 0.258    | 0.086   | 0.041  | 0.792   |

**Kratice:** BMI – indeks tjelesne masne (engl. *body mass index*), PsA – psorijatični artritis (engl. *psoriatic arthritis*), DAPSA – engl. Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis, CRP – C reaktivni protein, HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*), LDL - lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*), LVIDd – dijametar lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. *left ventricular internal diameter at end-diastole*), LA – lijevi atrij (engl. *left atrium*), TAPSE – sistolički pomak trikuspidalnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*), MV – mitralna valvula (engl. *mitral valve*), E/e – omjer ranog dijastoličkog punjenja lijeve klijetke i brzine pokreta stijenke lijeve klijetke na razini mitralnog anulusa, GLS – globalna uzdužna deformacija (engl. *global longitudinal strain*), LVEF BiP- ejeckijska frakcija lijeve klijetke u dvije dimenzije (engl. *left ventricular ejection fraction biplane*), IL-interleukin, TNF alfa – faktor nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alfa*), IQR – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*),  $\rho$  – Spearmanov koeficijent korelacije, P<0.05.

Dob, spol i BMI nisu bili povezani s trajanjem ni aktivnošću psorijaze i PsA. Muški spol bio je povezan s višom razinom mokraćne kiseline i nižom razinom lipoproteina visoke gustoće (HDL). Prilikom procjene ehokardiografskih parametara, dob je bila negativno povezana s dijastoličkom disfunkcijom prikazane omjerom E/A ( $\rho = -0,425$ ,  $P = 0,002$ ), a muški spol s većim dijametrom lijeve klijetke (LVIDd) i promjerom lijevog atrija (LA).

Također, BMI je pozitivno korelirao s promjerom LA ( $\rho = 0,546$ ,  $P < 0,001$ ). Muški spol bio je povezan s nižim razinama adiponektina i leptina, a viši BMI s nižim razinama adiponektina ( $-0,459$ ,  $P = 0,002$ ). Nisu pronađene značajne korelacije između dobi, spola i BMI-a te biomarkera upale.

## **4.2. RAZLIKE NA TEMELJU AKTIVNOST BOLESTI BOLESNIKA S PSA**

Ispitivana skupina bolesnika s PsA je bila podijeljena u dvije skupine na temelju aktivnosti bolesti: DAPSA  $\leq 14$  za nisku aktivnost bolesti i remisiju te DAPSA  $> 14$  za umjerenu i visoku aktivnost bolesti. U odnosu na pacijente sa umjerenom i visokom aktivnosti bolesti, pacijenti s niskom aktivnosti bolesti imali su značajno niži BMI i razine CRP-a, nižu prevalenciju daktilitisa, kraće trajanje bolesti te nižu aktivnosti psorijatičnih kožnih promjena (PASI score). Nije bilo statistički značajnih razlika u terapijskim protokolima i ostalim laboratorijskim parametrima (Tablica 3).

**Tablica 3.** Karakteristike ispitanika na temelju aktivnost bolesti (DAPSA)

|   | Niska<br>(DAPSA ≤14)<br>(N=18) |            | Umjerena i<br>visoka<br>(DAPSA>14)<br>(N=37) |            | P       |
|---|--------------------------------|------------|--|------------|---------|
|   | Medijan (IQR) ili N (%)        |            |  |            |         |
| Dob (godine)                                  | 50.5                           | 47.0–63.0  | 54.0   | 46.0–59.0  | 0.699   |
| Ženski spol                                   | 12                             | 66.7       | 21   | 56.8       | 0.565   |
| BMI   | 23.4                           | 22.1–24.3  | 25.7   | 23.9–27.7  | 0.007*  |
| Sistolički arterijski tlak (mmHg)             | 130                            | 110 – 135  | 130  | 120 – 140  | 0.265   |
| Dijastolički arterijski tlak (mmHg)           | 70                             | 70 – 80    | 70   | 70 – 80    | 0.957   |
| Trajanje PsA (godine)                         | 3.5                            | 2.3 – 7.0  | 7.0  | 5.0 – 13.0 | 0.013*  |
| Trajanje psorijaze (godine)                   | 4.5                            | 3.0 – 18.5 | 12.0   | 6.0 – 20.5 | 0.106   |
| Vrijeme početka PsA u odnosu na dijagnozu PsO |                                |            |  |            | 0.237   |
| Prije   | 5                              | 27.8       | 6  | 16.2       |         |
| Istovremeno                                   | 5                              | 27.8       | 8  | 21.6       |         |
| Nakon   | 6                              | 33.3       | 23   | 62.2       |         |
| Prisutan daktilitis                           | 1                              | 5.5        | 18   | 48.6       | 0.004*  |
| Prisutan sakroileitis                         | 4                              | 22.2       | 14   | 37.9       | 0.529   |
| Sistemske glukokortikoidi                     | 2                              | 11.1       | 7  | 18.9       | 0.702   |
| DMARD   |                                |            |  |            | 0.425   |
| Ne uzima                                      | 3                              | 16.7       | 2  | 5.4        |         |
| Leflunomid                                    | 2                              | 11.1       | 8  | 21.7       |         |
| Metotreksat                                   | 6                              | 33.3       | 15   | 40.5       |         |
| Salazopirin                                   | 3                              | 16.7       | 4  | 10.9       |         |
| Metotreksat+leflunomid                        | 0                              | 0.0        | 2  | 5.4        |         |
| Salazopirin+leflunomid                        | 0                              | 0.0        | 2  | 5.4        |         |
| Biološka terapija                             | 6                              | 33.3       | 17   | 45.9       | 1.000   |
| Trajanje biološke terapije (godine)           | 3.0                            | 1.0 – 6.0  | 3.0  | 2.0 – 7.5  | 0.755   |
| Vrsta biološke terapije                       |                                |            |  |            | 0.216   |
| Certolizumab                                  | 0                              | 0.0        | 2  | 5.4        |         |
| Sekukinumab                                   | 1                              | 5.5        | 4  | 10.8       |         |
| Etanercept                                    | 1                              | 5.5        | 1  | 2.7        |         |
| Adalimumab                                    | 0                              | 0.0        | 7  | 18.9       |         |
| Infliksimab                                   | 2                              | 11.1       | 1  | 2.7        |         |
| Golimumab                                     | 2                              | 11.1       | 1  | 2.7        |         |
| Laboratorijske pretrage                       |                                |            |  |            |         |
| Sedimentacija eritrocita                      | 9.5                            | 5.0 – 13.9 | 11.0   | 4.0 – 22.0 | 0.382   |
| Trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)              | 232.0                          | 213 – 283  | 243.0  | 210 – 270  | 0.920   |
| Glukoza na tašte (mmol/L)                     | 5.1                            | 4.6 – 5.5  | 5.3  | 4.7 – 5.9  | 0.579   |
| Mokraćna kiselina (μmol/l)                    | 239.0                          | 220 – 320  | 289.5  | 251 – 366  | 0.058   |
| CRP (mg/L)                                    | 1.4                            | 0.7 – 2.5  | 4.5  | 2.5 – 10.8 | <0.001* |
| Ukupni kolesterol (mmol/L)                    | 6.0                            | 4.9 – 6.2  | 5.6  | 4.7 – 6.6  | 0.794   |
| Trigliceridi (mmol/L)                         | 1.0                            | 0.8 – 1.3  | 1.3  | 0.9 – 2.3  | 0.056   |
| HDL (mmol/L)                                  | 1.5                            | 1.2 – 1.7  | 1.3  | 1.1 – 1.7  | 0.241   |
| PASI score                                    | 0.3                            | 0.0 – 1.25 | 1.3  | 0.6 – 4.8  | 0.009*  |

**Kratice:** **DAPSA** – engl. *Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis*, **BMI** – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*), **PsA** – psorijatični artritis (engl. *psoriatic arthritis*), **DMARD** – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drugs*), **CRP** – C reaktivni protein **HDL** - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*), **PASI** – indeks površine i težine psorijatičnih promjena (engl. *psoriasis area and severity index*), **IQR** – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*). Mann-Whitney test za numeričke i Frisherov egzaktni test za kategoričke varijable, \*  $P < 0.05$ .

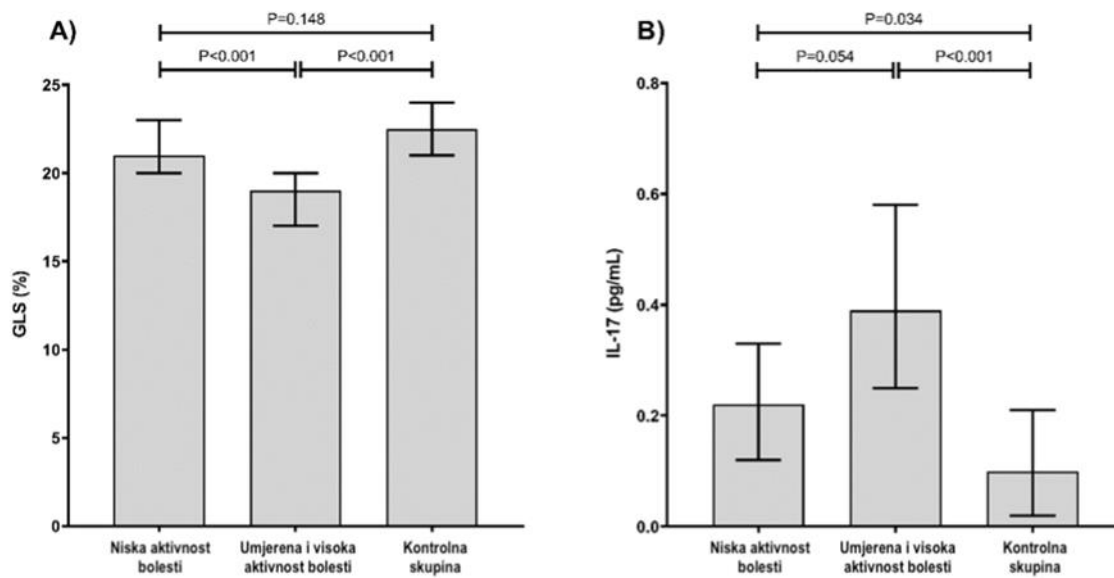
Pri usporedbi ehokardiografskih parametara, razina interleukina i adipokina sa stupnjem aktivnosti bolesti, utvrđeno je da pacijenti s umjerenom i visokom aktivnosti bolesti imaju niži GLS u usporedbi s pacijentima s niskom aktivnošću bolesti i kontrolama (Tablica 4, Slika 9a). Pacijenti s umjerenom i visokom aktivnošću bolesti imali su nižu e젝cijsku frakciju lijeve klijetke (LVEF) u usporedbi s pacijentima s niskom aktivnošću bolesti i kontrolama (Tablica 4). Također, kod pacijenata s umjerenom i visokom aktivnošću bolesti ustanovljen je veći dijametar lijevog atrija (LA) u odnosu na kontrolnu skupinu. Nadalje, serumski interleukin 17A (IL-17A) bio je viši i u pacijenata s blagom aktivnosti bolesti kao i u pacijenata sa umjerenom i visokom aktivnosti bolesti u usporedbi s kontrolnom skupinom (Tablica 4, Slika 9b). Međutim, u usporedbi razina IL-17A u između bolesnika ovisno o aktivnosti bolesti, razlike se nisu pokazale statistički značajnima ( $P=0.054$ ). Također, nisu ustanovljene statistički značajne razlike u drugim upalnim parametrima i adipokinima između promatranih skupina (Tablica 4).



**Tablica 4.** Usporedba ehokardiografskih i upalnih parametara te razina adipokina u pacijenata i kontrolnoj skupini. Sve deskriptivne vrijednosti prikazane su kao medijan i IKR

|                                     | Niska aktivnost<br>(A) |           | Umjerena i<br>visoka<br>aktivnost (B) |           | Kontrole<br>(C) |           | P       | P       | P       |
|-------------------------------------|------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|-----------------|-----------|---------|---------|---------|
|                                     | Medijan s IQR          |           | Medijan s IQR                         |           | Medijan s IQR   |           | A vs. C | A vs. B | B vs. C |
| Dob (godine)                        | 50.5                   | 47.0-63.0 | 54.0                                  | 46.0-59.0 | 40.5            | 33.0-53.0 | 0.015   | 0.699   | <0.001* |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 23.4                   | 22.1-24.3 | 25.7                                  | 23.9-27.7 | 24.2            | 22.5-26.2 | 0.314   | 0.007   | 0.092   |
| Sistolički arterijski tlak (mmHg)   | 130                    | 110-135   | 130                                   | 120-140   | 125             | 120-130   | 0.610   | 0.265   | 0.041   |
| Dijastolički arterijski tlak (mmHg) | 70                     | 70-80     | 70                                    | 70-80     | 70              | 65-75     | 0.227   | 0.957   | 0.084   |
| LVIDd (mm)                          | 4.9                    | 4.5-5.1   | 5.0                                   | 4.6-5.4   | 4.6             | 4.4-4.9   | 0.306   | 0.374   | 0.037   |
| LA dijametar (mm)                   | 3.7                    | 3.1-4.1   | 3.7                                   | 3.4-4.0   | 3.2             | 3.0-3.4   | 0.047   | 0.511   | <0.001* |
| TAPSE (cm)                          | 2.7                    | 2.6-2.6   | 2.5                                   | 2.2-2.7   | 3.2             | 2.9-3.4   | <0.001* | 0.014   | <0.001* |
| MV E/A omjer                        | 1.2                    | 1.0-1.4   | 1.2                                   | 1.0-1.4   | 1.4             | 1.2-1.9   | 0.055   | 0.510   | 0.002   |
| E/E prosjek                         | 6.8                    | 5.9-8.6   | 7.0                                   | 6.0-7.8   | 6.8             | 5.8-7.9   | 0.534   | 0.850   | 0.737   |
| GLS (%)                             | 21.0                   | 20.0-23.0 | 19.0                                  | 17.0-20.0 | 22.5            | 21.0-24.0 | 0.148   | <0.001* | <0.001* |
| LVEF_BiP (%)                        | 66.5                   | 59.0-69.0 | 58.0                                  | 53.0-64.0 | 66.0            | 64.0-69.0 | 0.666   | 0.021   | <0.001* |
| IL-17 (pg/ml)                       | 0.22                   | 0.12-0.33 | 0.39                                  | 0.25-0.58 | 0.10            | 0.02-0.21 | 0.034   | 0.054   | <0.001* |
| TNF alfa (pg/ml)                    | 22.8                   | 18.1-73.5 | 21.4                                  | 13.5-31.6 | 18.6            | 12.5-27.8 | 0.081   | 0.229   | 0.579   |
| Adiponektin (ng/L)                  | 11.7                   | 5.6-13.5  | 6.4                                   | 4.8-8.7   | 7.0             | 5.2-10.9  | 0.099   | 0.153   | 0.696   |
| Leptin (pg/L)                       | 10.7                   | 9.1-15.2  | 14.1                                  | 8.6-24.1  | 12.2            | 5.9-21.0  | 0.691   | 0.565   | 0.369   |
| Rezistin (pg/ml)                    | 10.0                   | 8.4-10.6  | 10.0                                  | 7.1-11.9  | 11.2            | 10.0-13.8 | 0.100   | 0.812   | 0.127   |

**Kratice:** **BMI** – indeks tjelesne masne (engl. *body mass index*), **PsA** – psorijatični artritis (engl. *psoriatic arthritis*), **LVIDd** – dijametar lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. *left ventricular internal diameter at end-diastole*), **LA** – lijevi atrij (engl. *left atrium*), **TAPSE** – sistolički pomak trikuspidalnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*), **MV** – mitralna valvula (engl. *mitral valve*), **E/e** – omjer ranog dijastoličkog punjenja lijeve klijetke i brzine pokreta stijenke lijeve klijetke na razini mitralnog anulusa, **GLS** – globalna uzdužna deformacija (engl. *global longitudinal strain*), **LVEF BiP** – ejection frakcija lijeve klijetke u dvije dimenzije (engl. *left ventricular ejection fraction biplane*), **IL** – interleukin, **TNF alfa** – faktor nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alfa*), **IQR** – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*). Mann-Whitney test, \* P<0.001.



**Slika 9.** Odnos između globalne uzdužne deformacije (engl. *global longitudinal strain*, GLS) (a) i razina interleukina 17 (IL-17) (b) u pacijenata sa niskom, umjerenom i visokom aktivnosti bolesti te kontrolne skupine. *Mann-Whitney test*.

### 4.3. POVEZANOST ADIPOKINA I CITOKINA SA SRČANOM FUNKCIJOM

Učinjenom ROC (engl. *receiver operating characteristic*) analizom ustanovljeno je da je GLS prag od 20,0% imao najbolju dijagnostičku točnost za razlikovanje niske i umjerene do visoke aktivnosti bolesti (osjetljivost 78,4%, specifičnost 72,2%). Stoga je učinjena subanaliza pacijenata s PsA i GLS  $\geq$  20% i GLS < 20%. Pacijenti s PsA i GLS < 20% imali su veći BMI, DAPSA score i serumsku razinu mokraćne kiseline, te niže razine adiponektina (Tablica 5). Iako su pacijenti s GLS < 20% imali više razine IL-17A, navedeno nije postiglo statističku značajnost (0,056). Međutim, kada smo uključili zdrave kontrole i analizirali razlike na temelju GLS praga od 20% u cijeloj populaciji studije, razlika u serumskim razinama IL-17A postala je statistički značajna, 0,17 pg/mL (0,06-0,32) naspram 0,43 pg/mL

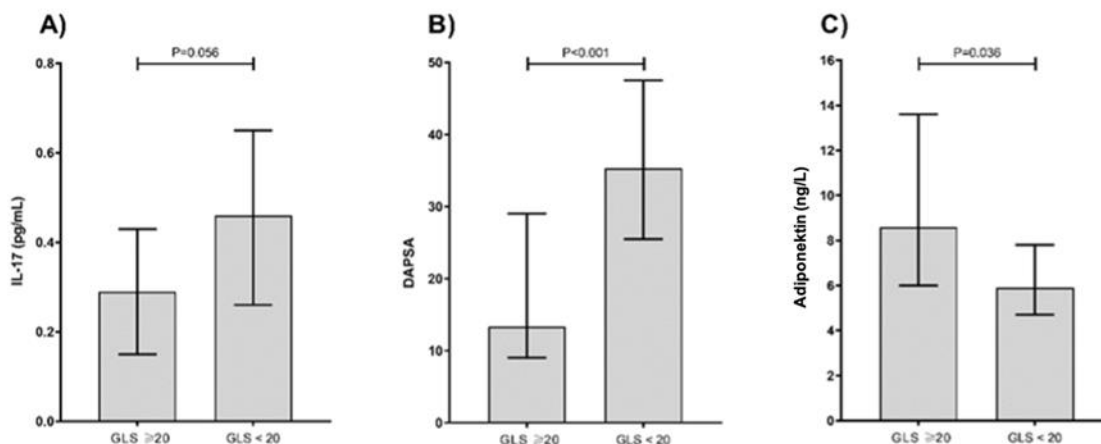
(0,23-0,65),  $P=0,017$ . Odnos između IL-17, DAPSA scora i adiponektina s poskupinama  $GLS \geq 20\%$  i  $GLS < 20\%$  prikazana je na Slici 10.

**Tablica 5.** Usporedba bolesnika sa PsA s GLS  $\geq 20$  i GLS  $< 20$ .

|   | GLS $\geq 20$           |             | GLS $< 20$ |             | P       |
|---|-------------------------|-------------|------------|-------------|---------|
|   | N=29                    |             | N=26       |             |         |
|   | Medijan s IQR ili N s % |             |            |             |         |
| Dob (godine)                                  | 52.0                    | 47.0-61.0   | 53.5       | 43.0-60.0   | 0.987   |
| Ženski spol                                   | 20                      | 69.0%       | 13         | 50%         | 0.152   |
| BMI   | 23.5                    | 22.2-25.1   | 26.3       | 25.3-27.7   | 0.001*  |
| Trajanje PsA (godine)                         | 7.0                     | 3.0-12.0    | 6.0        | 4.0-13.0    | 0.872   |
| Trajanje psorijaze (godine)                   | 9.5                     | 3.0-20.0    | 11.5       | 6.0-20.0    | 0.336   |
| Vrijeme početka PsA u odnosu na dijagnozu PsO |                         |             |            |             | 0.068   |
| Prije)  | 9                       | 31.0%       | 2          | 7.7%        |         |
| Istovremeno                                   | 6                       | 20.7%       | 7          | 26.9%       |         |
| Nakon   | 12                      | 41.3%       | 17         | 65.4%       |         |
| Sistolčki arterijski tlak (mmHg)              | 130.0                   | 120.0-135.0 | 130.0      | 120.0-140.0 | 0.904   |
| Dijastolički arterijski tlak (mmHg)           | 70.0                    | 70.0-80.0   | 70.0       | 70.0-75.0   | 0.311   |
| PASI score                                    | .6                      | 0.0-2.5     | 1.3        | 0.6-5.5     | 0.078   |
| DAPSA score                                   | 13.3                    | 9.0-29.0    | 35.3       | 25.5-47.5   | <0.001* |
| Aktivnost bolesti                             |                         |             |            |             |         |
| Niska   | 17                      | 58.6%       | 1          | 3.8%        | <0.001* |
| Umjerena i visoka                             | 12                      | 41.4%       | 25         | 96.2%       |         |
| Glukokortikoidi                               | 9                       | 31.0%       | 9          | 34.6%       | 0.360   |
| Biološka terapija                             | 10                      | 34.4%       | 13         | 50.0%       | 0.678   |
| Trajanje biološke terapije (godine)           | 0.0                     | 0.0-2.0     | 1.0        | 0.0-3.0     | 0.338   |
| Sedimentacija eritrocita                      | 10.0                    | 5.0-14.0    | 10.5       | 4.0-22.5    | 0.639   |
| Trombociti ( $\times 10^9/L$ )                | 232.0                   | 210-290     | 243.0      | 228-268     | 0.718   |
| Glukoza na tašte (mmol/L)                     | 5.3                     | 4.8-5.4     | 5.4        | 4.7-6.0     | 0.652   |
| Mokraćna kiselina ( $\mu mol/l$ )             | 239                     | 208-352     | 306        | 269-365     | 0.021   |
| CRP (mg/L)                                    | 2.5                     | 1.0-4.5     | 3.8        | 2.1-10.0    | 0.103   |
| Ukupni kolesterol (mmol/L)                    | 5.6                     | 4.4-6.2     | 5.7        | 5.2-6.5     | 0.332   |
| Trigliceridi (mmol/L)                         | 1.1                     | 0.9-1.7     | 1.3        | 0.9-2.4     | 0.282   |
| HLD (mmol/L)                                  | 1.3                     | 1.2-1.7     | 1.3        | 1.1-1.7     | 0.482   |
| LDL (mmol/L)                                  | 3.7                     | 2.9-4.2     | 3.8        | 3.2-4.1     | 0.726   |
| LVIDd (mm)                                    | 4.9                     | 4.5-5.1     | 5.0        | 4.6-5.4     | 0.141   |
| LA Diam (mm)                                  | 3.5                     | 3.2-4.0     | 3.9        | 3.4-4.1     | 0.158   |
| TAPSE (cm)                                    | 2.6                     | 2.5-3.0     | 2.5        | 2.1-2.6     | 0.016   |
| MV E/A Ratio                                  | 1.2                     | 1.0-1.4     | 1.2        | 1.0-1.4     | 0.823   |
| E/e prosjek                                   | 6.8                     | 5.9-8.4     | 6.9        | 5.7-7.9     | 0.571   |
| LVEF_BiP (%)                                  | 66.0                    | 59.0-69.0   | 56.0       | 52.0-60.0   | 0.001   |
| IL-17 (pg/ml)                                 | 0.29                    | 0.15-0.43   | .46        | 0.26-0.65   | 0.056   |
| TNF L (pg/ml)                                 | 20.7                    | 13.0-43.3   | 21.83      | 16.5-31.6   | 0.964   |
| Adiponektin (ng/L)                            | 8.6                     | 6.0-13.6    | 5.9        | 4.7-7.8     | 0.036   |
| Leptin (pg/L)                                 | 11.8                    | 8.9-23.8    | 14.1       | 8.8-19.5    | 0.682   |
| Rezistin (pg/ml)                              | 10.1                    | 8.5-11.3    | 9.7        | 6.8-12.1    | 0.937   |

**Kratice:** GLS – globalna uzdužna deformacija (engl. *global longitudinal strain*) BMI– indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*), PsA – psorijatični artritis (engl. *psoriatic arthritis*), PASI – indeks površine i težine psorijatičnih promjena (engl. *psoriasis area and severity index*), CRP – C reaktivni protein HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density*)

*lipoprotein*), **LDL** - lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*), **LVIDd** – dijametar lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. *left ventricular internal diameter at end-diastole*), **LA** – lijevi atrij (engl. *left atrium*), **TAPSE** – sistolički pomak trikuspidalnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*), **MV** – mitralna valvula (engl. *mitral valve*), **E/e** – omjer ranog dijastoličkog punjenja lijeve klijetke i brzine pokreta stijenke lijeve klijetke na razini mitralnog anulusa, **LVEF BiP**- ejekcijska frakcija lijeve klijetke u dvije dimenzije (engl. *left ventricular ejection fraction biplane*), **IL**-interleukin, **TNF alfa** – faktor nekroze tumora alfa (engl. *tumor necrosis factor alfa*), **IQR** – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*). Mann-Whitney test za numeričke i Frisherov egzaktni test za kategoričke varijable, \* P<0.05.



**Slika 10.** Odnos između interleukina 17 (IL-17) (a), DAPSA rezultata (b) i adiponektina (c) s globalnom uzdužnom deformacijom (engl. *global longitudinal strain*, GLS) u skupinama GLS ≥ 20% i GLS < 20%. *Mann-Whitney test*.

#### 4.4. UNIVARIJANTNA I MULTIVARIJANTNA ANALIZA

Metodom linearne regresije napravljeni su univarijantni, a potom i multivarijantni modeli čiji je cilj bio utvrditi koje su istraživane neovisne varijable povezane s aktivnosti bolesti (DAPSA) i disfunkcijom miokarda (GLS) u ovoj skupini pacijenata te koja je njihova prediktivna snaga u određivanju DAPSA i GLS.

U tu svrhu su početno napravljeni univarijantni modeli, odvojeno za dvije glavne ovisne varijable (DAPSA i GLS), a kao neovisne varijable uzete sve varijable koje su bili statistički

značajne u prethodnim analizama ili koje su pokazale trend ka statističkoj značajnosti. Rezultati univarijantne analize prikazane su za DAPSA u Tablici 6, a za GLS u Tablici 7.

Potom su napravljeni višestruki multivarijantni modeli za DAPSA (Tablica 6). Model 2 uključio je sve neovisne varijable koje su pokazale statističku značajnost u univarijantnom modelu (dob, CRP, trigliceridi, IL-17, GLS), a jedino su se CRP ( $P=0.002$ ) i trigliceridi ( $P=0.033$ ) pokazali statistički značajno povezani sa vrijednosti DAPSA. Zatim je u Modelu 3 istražena interakcija među GLS i IL-17 s DAPSA vrijednostima te je za GLS ( $P=0.001$ ) i IL-17 ( $P=0.001$ ) utvrđena statistički značajna prediktivna povezanost sa DAPSA. U Modelu 4 istražena je ista interakcija pritom kontrolirajući interakciju na učinak BMI-ja i dobi te je i za GLS ( $P=0.014$ ) i IL-17 ( $P<0.001$ ) potvrđena statistički značajna prediktivna povezanost s DAPSA.

Slični multivarijantni modeli konstruirani su i sa GLS kao ovisnom varijablom (Tablica 7). Model 2 uključio je sve neovisne varijable koje su pokazale statističku značajnost u univarijantnom modelu (dob, BMI, DAPSA, mokraćna kiselina, IL-17, adiponektin), a među njima se jedino DAPSA ( $P<0.001$ ) pokazala kao neovisni prediktor vrijednosti GLS. Međutim, u Modelu 3 istražena je specifično interakcija među IL-17 i adiponektina sa GLS vrijednostima te je tada za IL-17 ( $P<0.001$ ) utvrđena statistički značajna prediktivna povezanost s GLS. U Modelu 4 istražena je ta ista interakcija pritom kontrolirajući interakciju na učinak BMI-ja i dobi te je tada i za adiponektin ( $P=0.032$ ) i IL-17 ( $P=0.001$ ) utvrđena statistički značajna prediktivna povezanost s GLS.

**Tablica 6.** Univarijatna analiza i različiti modeli multivarijatne analize u kojima je logaritamski transformirani DAPSA rezultat korišten kao ovisna varijabla

|  | <b>B</b> | <b>SE</b> | <b>Beta</b> | <b>t</b> | <b>P</b> |
|--|----------|-----------|-------------|----------|----------|
| <b>Model 1 (univarijatna analiza)</b>  |          |           |             |          |          |
| Log Dob  | 2.595    | 0.652     | 0.409       | 3.979    | 0.000    |
| Log BMI  | 2.395    | 1.360     | 0.196       | 1.762    | 0.082    |
| Log PsA trajanje   | 0.416    | 0.142     | 0.380       | 2.931    | 0.005    |
| Log urati  | 0.264    | 0.487     | 0.080       | 0.543    | 0.590    |
| Log CRP  | 0.549    | 0.105     | 0.604       | 5.253    | 0.000    |
| Log trigliceridi   | 0.596    | 0.228     | 0.359       | 2.613    | 0.012    |
| Log IL17   | 0.561    | 0.102     | 0.551       | 5.486    | 0.000    |
| Log Adiponektin  | 0.064    | 0.369     | 0.021       | 0.173    | 0.864    |
| Log Leptin   | 0.283    | 0.269     | 0.126       | 1.052    | 0.296    |
| Log Rezistin   | -1.060   | 0.590     | -0.211      | -1.797   | 0.077    |
| Log GLS  | -5.920   | 1.011     | -0.550      | -5.854   | 0.000    |
| Log LVIDd  | 4.033    | 1.988     | 0.225       | 2.029    | 0.046    |
| Log LADiam   | 3.251    | 1.227     | 0.291       | 2.649    | 0.010    |
| Log TAPSE  | -5.436   | 0.824     | -0.614      | -6.600   | 0.000    |
| Log MV   | -1.175   | 0.436     | -0.299      | -2.695   | 0.009    |
| Log E/E  | -0.189   | 0.811     | -0.027      | -0.233   | 0.816    |
| <b>Model 2 (nezavisne varijable): Log Dob, Log CRP, Log Trigliceridi, Log IL-17, Log GLS</b> |          |           |             |          |          |
| Log CRP  | 0.362    | .109      | .478        | 3.308    | 0.002    |
| Log trigliceridi   | 0.486    | .218      | .318        | 2.226    | 0.033    |
| <b>Model 3 (nezavisne varijable): Log GLS, Log IL-17</b>                                     |          |           |             |          |          |
| Log IL-17  | 0.398    | 0.112     | 0.397       | 3.542    | 0.001    |
| Log GLS  | -4.365   | 1.305     | -0.375      | -3.346   | 0.001    |
| <b>Model 4 (nezavisne varijable): Log GLS, Log IL-17, Log BMI i Log dob</b>                  |          |           |             |          |          |
| Log IL-17  | 0.415    | 0.105     | 0.418       | 3.963    | <0.001   |
| Log GLS  | -3.210   | 1.264     | -0.277      | -2.539   | 0.014    |
| Dob  | 0.045    | 0.015     | 0.303       | 3.065    | 0.003    |

**Kratice:** **B** - nestandardizirani koeficijent; **SE** (engl. *standard error*) – standardna pogreška; **Beta** – standardni koeficijent, **DAPSA** – engl. *Disease Activity in Psoriatic arthritis*, **PsA** – psorijatični artritis, **GLS**- globalna uzdužna deformacija (engl. *global longitudinal strain*), **CRP** – C reaktivni protein, **BMI** – indeks tjelesne težine (engl. *body mass indeks*), **LVIDd** – dijametar lijeve klijetke na kraju dijastole (engl. *left ventricular internal diameter at end-diastole*), **LADiam**– dijametar lijevog atrija, **TAPSE** – sistolički pomak trikupidalnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*), **MV** – mitralna valvula, **E/e** – omjer ranog dijastoličkog punjenja lijeve klijetke i brzine pokreta stijenke lijeve klijetke na razini mitralnog anulusa

**Tablica 7.** Univarijatna analiza i različiti modeli multivarijatne analize u kojima je logaritamski transformirani GLS korišten kao ovisna varijabla

|  | <b>B</b> | <b>SE</b> | <b>Beta</b> | <b>t</b> | <b>P</b> |
|--|----------|-----------|-------------|----------|----------|
| <b>Model 1 (univarijantna analiza)</b>   |          |           |             |          |          |
| Log Dob  | -0.155   | 0.064     | -0.262      | -2.417   | 0.018    |
| Log BMI  | -0.341   | 0.124     | -0.298      | -2.762   | 0.007    |
| Log DAPSA  | -0.051   | 0.009     | -0.550      | -5.854   | 0.000    |
| Log Urati  | -0.213   | 0.078     | -0.375      | -2.742   | 0.009    |
| Log IL17   | -0.037   | 0.011     | -0.393      | -3.549   | 0.001    |
| Log Adiponektin  | 0.044    | 0.034     | 0.155       | 1.300    | 0.198    |
| Log TAPSE  | 0.431    | 0.082     | 0.528       | 5.276    | 0.000    |
| Log LVEF   | 0.442    | 0.113     | 0.402       | 3.899    | 0.000    |
| <b>Model 2 (nezavisne varijable): Log dob, Log BMI, Log DAPSA, Log urati, Log IL-17, Log adipon.</b> |          |           |             |          |          |
| Log DAPSA  | -0.048   | 0.010     | -0.506      | -4.972   | 0.000    |
| <b>Model 3 (nezavisne varijable): Log IL-17 and Log adiponektin</b>                                  |          |           |             |          |          |
| Log IL-17  | -0.039   | 0.010     | -.407       | -3.714   | <0.001   |
| Log adiponektin  | 0.053    | 0.031     | .185        | 1.693    | 0.095    |
| <b>Model 4 (nezavisne varijable): Log IL-17, Log adiponektin, Log dob and Log BMI</b>                |          |           |             |          |          |
| Log IL-17  | -0.035   | 0.010     | -0.370      | -3.468   | 0.001    |
| Log Adiponektin  | 0.067    | 0.031     | 0.233       | 2.195    | 0.032    |
| Log dob  | -0.004   | 0.001     | -0.274      | -2.554   | 0.013    |

**Kratice:** **B** - nestandardizirani koeficijent; **SE** (engl. *standard error*) – standardna pogreška; **Beta** – standardni koeficijent, **DAPSA** – engl. *Disease Activity in Psoriatic arthritis*, **BMI** – indeks tjelesne težine (engl. *body mass indeks*), **IL-17** – interleukin 17, **TAPSE** – sistolički pomak trikuspidalnog anulusa (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*), **LVEF** - ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*)

## 4.5. FAZNI KUT

U podgrupi od 32 ispitanika istražena je povezanost faznog kuta (PhA) s GLS i DAPSA. Medijan PhA iznosio je 5.25 (4.66 – 5.9) stupnjeva, GLS-a 20% (19 – 21) a DAPSA 15.8 (8.6 – 28.8). Medijan BMI je iznosio 25.7 kg/m<sup>2</sup> (23.45 - 26.9). Opće karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 8.

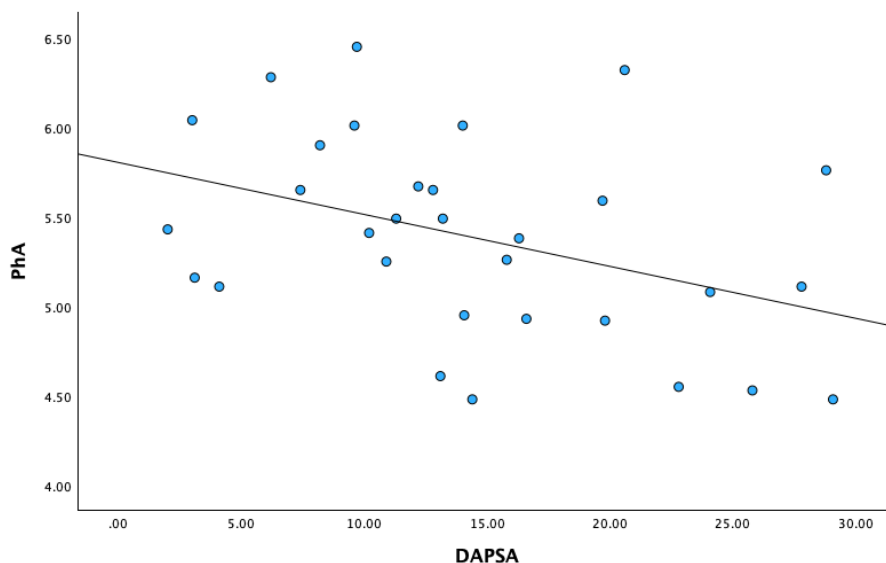


**Tablica 8.** Opće karakteristike ispitanika

|                          | <b>N=32</b>             |
|--------------------------|-------------------------|
|                          | Medijan (IQR) ili N (%) |
| Dob (godine),            | 54.5 (45 – 59.75)       |
| Spol (M)                 | 13 (40.6%)              |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.7 (23.45 - 26.9)     |
| Sistolički tlak (mmHg)   | 130 (125 – 135)         |
| Dijastolički tlak (mmHg) | 75 (70 – 80)            |
| CRP (mg/L)               | 0.6 (0.2 - 0.9)         |
| Glukoza (mmol/L)         | 5.0 (4.9 - 5.3)         |
| LVEF (%),                | 65 (62 - 68)            |
| DAPSA                    | 13.2 (9.6 - 19.8)       |
| GLS (%)                  | 20 (19 - 21)            |
| PhA (stupanj)            | 5.4 (4.98 - 5.74)       |

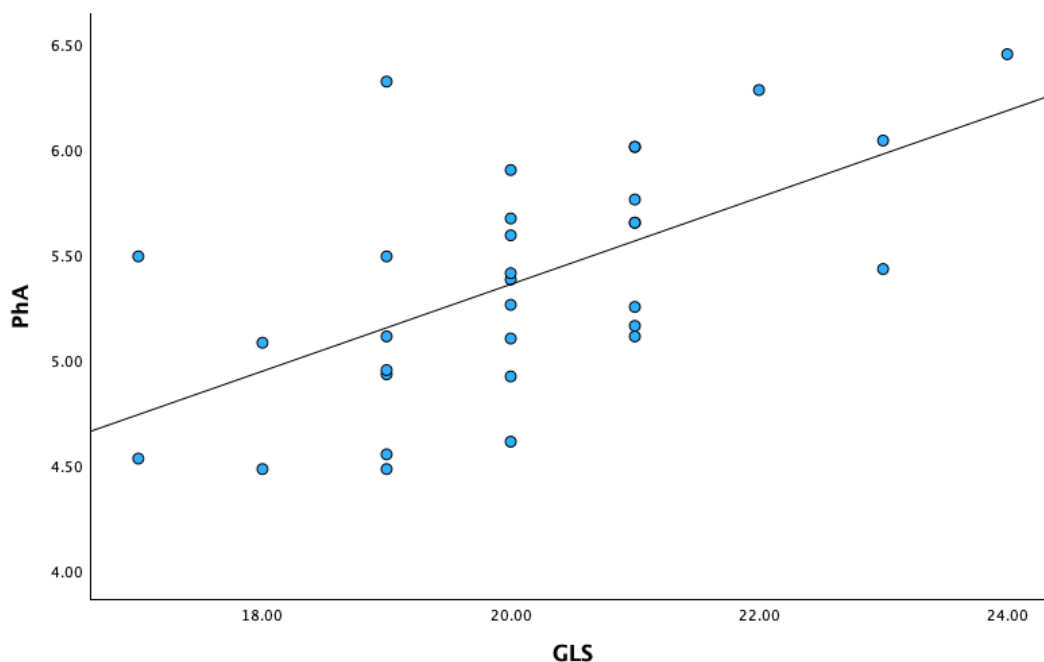
**Kratice:** *BMI* – indeks tjelesne težine (engl. *body mass indeks*), *CRP* – C reaktivni protein, *LVEF*- e젝cijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*), *DAPSA* – engl. *Disease Activity in Psoriatic arthritis*, *GLS*- globalna uzdužna deformacija (engl. *global longitudinal strain*), *PhA* – fazni kut (engl. *phase angle*), *IQR* – interkvartilni raspon (engl. *interquartile range*)

Potom je napravljena korelacijska analiza kojom je ustanovljena značajna korelacija faznog kuta sa DAPSA (Pearson  $r=-0.4$ ,  $P=0.026$ ) i GLS (Pearson  $r=0.597$ ,  $P<0.001$ ) (Slika 11 i 12).



**Slika 11.** Dijagram raspršenja za DAPSA i PhA (Pearson  $r=-0.4$ ,  $P=0.026$ ).

**Kratice:** *DAPSA* – engl. *Disease Activity in Psoriatic arthritis*, *PhA* – fazni kut (engl. *phase angle*)



**Slika 12.** Dijagram raspršenja GLS i PhA (Pearson  $r=0.597$ ,  $P<0.001$ ).

**Kratice:** *GLS*- globalna uzdužna deformacija (engl. global longitudinal strain), *PhA* – fazni kut (engl. phase angle)

U idućem koraku, učinjena je multivarijantna analiza sa prilagodbom za zbunjujuće (engl. *confounding*) varijable (dob, CRP, LVEF, glukoza, BMI). U navedenoj analizi, GLS je zadržao statistički značajnu povezanost s vrijednostima faznog kuta ( $P=0.012$ ) (Tablica 9). Međutim, nakon prilagodbe za zbunjujuće varijable, povezanost DAPSA i faznog kuta postaje statistički neznčajna ( $P=0.497$ ) (Tablica 10).

**Tablica 9.** Multivarijantna analiza povezanosti GLS i PhA

|         | <b>B</b> | <b>SE</b> | <b>Beta</b> | <b>t</b> | <b>P</b> |
|---------|----------|-----------|-------------|----------|----------|
| GLS     | 0.200    | 0.073     | 0.582       | 2.725    | 0.012    |
| Dob     | -0.011   | 0.011     | -0.187      | -0.953   | 0.350    |
| CRP     | -0.103   | 0.157     | -0.114      | -0.658   | 0.517    |
| LVEF    | -0.002   | 0.023     | -0.013      | -0.065   | 0.948    |
| Glukoza | -0.014   | 0.376     | -0.007      | -0.038   | 0.970    |
| BMI     | 0.037    | 0.038     | 0.195       | 0.969    | 0.342    |

**Kratice:** **B** - nestandardizirani koeficijent; **SE** (engl. *standard error*) – standardna pogreška; **Beta** – standardni koeficijent, **BMI** – indeks tjelesne težine (engl. *body mass indeks*), **CRP** - C reaktivni protein, **LVEF**- e젝cijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*), **GLS**- globalna uzdužna deformacija (engl. *global longitudinal strain*), **PhA** – fazni kut (engl. *phase angle*)

**Tablica 10.** Multivarijantna analiza povezanosti GLS, DAPSA i PhA

|         | <b>B</b> | <b>SE</b> | <b>Beta</b> | <b>t</b> | <b>P</b> |
|---------|----------|-----------|-------------|----------|----------|
| GLS     | 0.235    | 0.090     | 0.682       | 2.619    | 0.015    |
| DAPSA   | 0.014    | 0.021     | 0.195       | 0.689    | 0.497    |
| Dob     | -0.012   | 0.011     | -0.201      | -1.004   | 0.326    |
| CRP     | -0.188   | 0.201     | -0.208      | -0.937   | 0.358    |
| LVEF    | -0.004   | 0.024     | -0.037      | -0.183   | 0.856    |
| Glukoza | -0.034   | 0.381     | -0.017      | -0.09    | 0.929    |
| BMI     | 0.037    | 0.039     | 0.192       | 0.943    | 0.356    |

**Kratice:** **B** - nestandardizirani koeficijent; **SE** (engl. *standard error*) – standardna pogreška; **Beta** – standardni koeficijent, **DAPSA** – engl. *Disease Activity in Psoriatic arthritis*, **BMI** – indeks tjelesne težine (engl. *body mass indeks*), **CRP** - C reaktivni protein, **LVEF**- e젝cijska frakcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*), **GLS**- globalna uzdužna deformacija (engl. *global longitudinal strain*), **PhA** – fazni kut (engl. *phase angle*)

## 5. RASPRAVA

U prvom dijelu disertacije po prvi je put pokazana pozitivna korelacija aktivnosti bolesti mjerene DAPSA skorom sa subkliničkom disfunkcijom miokarda lijeve klijetke procijenjene pomoću STE kod bolesnika s PsA. Ustanovljeno je, pritom, da su povišene razine IL-17A te snižene razine adiponektina povezane sa subkliničkom disfunkcijom miokarda u ovih bolesnika. Uvidom u literaturu, ovo je prvo istraživanje koje pokazuje potencijalnu povezanost adipokina i citokina sa subkliničkim oštećenjem miokarda u bolesnika s PsA.

U dosadašnjim je studijama kod bolesnika s PsA, ehokardiografski pokazana povećana prevalencija subkliničke disfunkcije miokarda u odnosu na zdravu populaciju, čak i u odsutnosti KV faktora rizika (136, 137). Također, više studija je pokazalo pozitivnu korelaciju stupnja sistemske upale odnosno kliničke aktivnosti bolesti sa subkliničkom disfunkcijom miokarda, što sugerira da upalni proces predstavlja važan mehanizam u oštećenju miokarda kod ovih bolesnika (138-140).

U našoj studiji je također potvrđena povezanost subkliničke disfunkcije miokarda s aktivnosti bolesti u bolesnika s PsA, uz korištenje DAPSA skora kao pokazatelja kliničke aktivnosti bolesti. Važno je istaknuti da je u ranije spomenutim studijama, u svrhu praćenja aktivnosti bolesti, korišten je DAS28 (eng. *Disease Activity Score in 28 joints*) bodovni sustav koji je inicijalno predviđen za praćenje kliničke aktivnosti reumatoidnog artritisa te se temelji na zahvaćanju 28 zglobova unutar kojih nisu zglobovi karakteristični za PsA poput distalnih interfalangealnih zglobova (149). DAPSA skor je, stoga, specifično razvijen za praćenje aktivnosti PsA te je zbog bolje osjetljivosti u praćenju aktivnosti bolesti (150), uključenja većeg broja zglobova, upalnih parametara, subjektivne percepcije aktivnosti bolesti te dokazane povezanosti sa KV komplikacijama (142), danas preporučan kao prvi izbor u kliničkom praćenju aktivnosti PsA (237). Uvidom u literaturu, ovo je prvo istraživanje u kojem je korišten DAPSA skor u praćenju subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika sa PsA procijenjene STE ehokardiografijom. Naime, STE metodom se izračunava parametar globalne uzdužne deformacije lijeve klijetke (engl. *global longitudinal strain*, GLS), koji se, u usporedbi sa standardnim ehokardiografskim parametrima procjene funkcije lijeve klijetke, pokazao osjetljiviji u otkrivanju subkliničkog oštećenja miokarda,

predviđanju negativnih KV ishoda i ukupne smrtnosti (238). STE metoda je u literaturi korištena tek u manjem broju ehokardiografskih studija u bolesnika sa PsA te je ista preporučena kao optimalan izbor u procjeni rane disfunkcije miokarda u bolesnika sa sistemskim upalnim bolestima (107). U praksi se vrijednosti GLS-a opisuju negativnim predznakom pri čemu negativnije vrijednosti označavaju bolju funkciju miokarda.

Evidentno je, dakle, da bolesnici s PsA imaju veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda u odnosu na opću populaciju te da razina sistemske upale i kliničke aktivnosti bolesti imaju važnu ulogu u navedenim procesima. Međutim, nejasno je koji su upalni i metabolički čimbenici potencijalno povezani s navedenim procesima te imaju li moguću ulogu u navedenim ishodima prekomjerna tjelesna težina, kao i prateći kardiometabolički komorbiditeti koji su povećano prisutni u ovih bolesnika (32, 33).

U našoj studiji je, naime, ustanovljeno da bolesnici s PsA imaju veći indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) u odnosu na zdrave ispitanike te da bolesnici s umjerenom do visokom aktivnosti bolesti imaju veći BMI i veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda u odnosu na bolesnike sa niskom aktivnosti bolesti. Navedeni su rezultati na tragu ranijih studija koje ukazuju na povezanost kliničke aktivnosti bolesti i subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika s PsA (138-140), ali i spoznaja o mogućoj ulozi prekomjerne tjelesne težine odnosno visceralnog masnog tkiva u negativnim KV ishodima u ovih bolesnika (169, 170).

Naime, kako je ranije naglašeno, u bolesnika s PsA i psorijazom postoji veća incidencija pretilosti i kardiometaboličkih komorbiditeta u odnosu na opću populaciju, ali i u odnosu na bolesnike s drugim upalnim artritima (32, 33). Stoga je logično razmatranje da pretilost i prateći metabolički disbalans, u sinergiji s podliježećim kroničnim upalnim zbivanjem, predstavlja važan kofaktor u nastanku KV bolesti u ovih bolesnika (134, 169). U tom kontekstu, važno je istaknuti da pretilost sama za sebe djeluje kao kronično upalno stanje niskog inteziteta uzrokovano pojačanim stvaranjem proupalnih citokina i adipokina iz visceralnog masnog tkiva potičući sistemsku upalu (172). Adipokini predstavljaju podskupinu proupalnih i protuupalnih citokina proizvedenih u masnom tkivu, koji su fiziološkim uvjetima uravnoteženi (173). Međutim, kod pretilih bolesnika dolazi do

povećanog stvaranja proupalnih i smanjene sinteze protuupalnih adipokina, poput adiponektina, koje dovode do negativnih kardiometaboličkih učinaka (174).

Dosadašnje studije su pokazale da postoji učestali disbalans u razinama nekih adipokina u bolesnika s PsA u odnosu na zdravu populaciju (31, 34, 239), čak u većoj mjeri nego u bolesnika sa samom psorijazom (176, 177), što se potencijalno može objasniti povećanom prevalencijom debljine kod ovih bolesnika (170). U našoj studiji, s druge strane, nije ustanovljena značajna razlika u razinama adipokina (adiponektin, rezistin, leptin) u bolesnika sa PsA u odnosu na kontrolni skupinu. Naime, iako veći broj studija pokazuje da postoje povišene razine adipokina u ovih bolesnika u odnosu na opću populaciju (31, 34, 176), postoje i oprečni rezultati u ovoj populaciji, naročito u razinama adiponektina koji u određenim studijama pokazuju jednake (239) ili čak niže vrijednosti (240, 241) kod bolesnika s PsA u odnosu na opću populaciju. U našoj studiji, slično kao i u nekim od gore navedenih, nisu uključeni bolesnici s KV komorbiditetima ni pretilosti koja je važan uzrok adipokinskog disbalansa, naročito adiponektina, što bi moglo biti objašnjenje izostanka razlika u razinama adipokina u skupinama.

U općoj populaciji je dokazan utjecaj disbalansa različitih adipokina, poput adiponektina, na razvoj KV bolesti (31, 169). S druge strane, kako je ranije navedeno, kod bolesnika sa PsA je zamijećen disbalans u razinama adipokina u krvi u odnosu na opću populaciju (31, 34, 239), vjerojatno zbog veće incidencije pretilost u ovih bolesnika (32, 33). Stoga je moguće je da su upravo adipokini potencijalni ko-čimbenici u sistemskim procesima koji dovode do negativnih KV ishoda, a time i subkličke disfunkcije miokarda u bolesnika s PsA koja je zamijećena u našoj studiji (31, 169, 170).

Shodno tome, u idućem smo koraku ispitali odnose adipokina i ehokardiografskih pokazatelja subkličke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om. Pokazali smo da bolesnici s većim stupnjem subkličke disfunkcije miokarda ( $GLS < 20$ ) imaju niže vrijednosti adiponektina. Uvidom u literaturu, ovo je prva studija koja istražuje ulogu adiponektina, ali i drugih adipokina u subkličkoj disfunkciji miokarda u bolesnika sa PsA.

Adiponektin je proteinski hormon koji se dominantno stvara u adipocitima te se njegova izoforma visoke molekularne mase (engl. *high molecular weight*, HMW) smatra biološki najaktivnijom (191). Kako je ranije spomenuto, u svezi djelovanja na KV sustav, djelovanjem

na AdipoR1 i AdipoR2 receptore, adiponektin pokazuje značajne protuupalne i antiaterogene efekte, smanjujući inzulinsku rezistenciju i potičući vazodilataciju (174, 191).

Dosadašnje studije sugeriraju kardioprotektivan efekt adiponektina na miokard te se njegove snižene razine dovode u vezu sa većom incidencijom koronarne bolesti srca, akutnog infarkta miokarda i zatajenja srca s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke („HFpEF“) (185, 194, 200). Međutim, usprkos nedvojbenom kardioprotektivnom učinku adiponektina u bolesnika bez ili sa blagom strukturnom bolesti srca, zamijećen je paradoksalni učinak povišenih vrijednosti adiponektina na miokard kod bolesnika sa razvijenom značajnijom strukturnom bolesti srca (193, 196, 198). Naime, kod bolesnika sa preboljelim infarktomiokarda) ili zatajenjem srca s reduciranom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke („HFrEF“), povišene razine adiponektina su povezane s lošijim KV ishodima i povećanom smrtnošću (197, 198, 206). Predloženi mehanizmi koji dovode do povišenih razina adiponektina uključuju rezistenciju adiponektinskih receptora u miokardu prisutnu u višim fazama zatajenja srca te njegov kompenzatorni porast u krvi, povećanu stimulaciju lučenja adiponektina djelovanjem natriuretskih peptida koji se povećano stvaraju u oštećenom miokardu, te konačno smanjeni klirens adiponektina zbog prateće bubrežne ili jetrene lezije (185, 193, 208). Također, pokazano je da postoji povećano stvaranje adiponektina u samom miokardu bolesnika sa zatajenjem srca i oslabljenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (199). Povišene razine adiponektina kod bolesnika s težim oblikom zatajenja srca su vjerojatno kompenzatorni odgovor na povećanu aktivaciju neurohormonalnih i proupalnih mehanizama koje vidamo kod ovih bolesnika, djelujući antagonistički na ovu patofiziološku osovinu (206). Međutim, iako studije pokazuju kardioprotektivan učinak adiponektina kod bolesnika bez KV bolesti, odnosno predviđanje lošijih ishoda kod onih s prisutnom KV bolesti, za sada nema jasnih dokaza da je adiponektin potencijalni marker KV bolesti (210).

U našoj je studiji, kako je ranije navedeno, pokazano da bolesnici s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda ( $GLS < 20$ ) imaju veći BMI i niže vrijednosti adiponektina u odnosu na podskupinu sa manjim stupnjem miokardne disfunkcije ( $GLS \geq 20$ ). Navedeni nalaz je na tragu ranije spomenutih studija iz opće populacije koje pokazuju da bolesnici bez ili s blagom strukturnom bolesti srca, poput naše populacije sa sniženim GLS-om, imaju snižene razine adiponektina, koji u ovoj skupini bolesnika ima kardioprotektivan učinak

(198, 200). Nadalje je poznato da su razine adiponektina snižene u bolesnika sa pretilosti (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) i metaboličkim sindromom (31). U studijama iz opće populacije je razmatrano da je hipoadinektinemija u sklopu pretilosti jedna od mogućih poveznica debljine i KV manifestacija što bi moglo imati važnost u bolesnika s PsA koji su skloniji pretilosti (185, 239). U kontekstu subkliničke disfunkcije miokarda, zanimljiva je studija Cho i sur. iz opće populacije u kojoj je istraživana utjecaj visceralne debljine i subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om, u bolesnika sa elementima metaboličkog sindroma bez razvijene KV bolesti (242). Ustanovljeno je da bolesnici sa većim obujmom visceralnog masnog tkiva, imaju niže vrijednosti adiponektina i veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda, međutim nije ustanovljena izravna korelacija adiponektina i miokardne disfunkcije (242). Slične rezultate je pokazala studija Ho i sur. u kojoj su vrijednosti GLS-a negativno korelirale sa BMI-em, prisutnosti kardiometaboličkih komorbiditeta, razinama leptina, ali ne i razinama adiponektina (243). Stoga je i dalje nejasno je li subklinička disfunkcija miokarda, ustanovljena u bolesnika s PsA i većim BMI-em, produkt pratećih kardiometaboličkih komplikacija pretilosti, među kojima je i hipoadinektinemija, ili je pak veza adiponektina i disfunkcije miokarda možda prisutna neovisno o pretilosti i o drugim komorbiditetima. Ovdje pak valja istaknuti da u našoj studiji nisu sudjelovali pretili bolesnici (prosječan BMI je bio 25.2 kg/m<sup>2</sup>) kao ni bolesnici s prisutnim KV komorbiditetima. Štoviše, pozitivna korelacija između adiponektina i subkliničke disfunkcije miokarda je ostala značajna i nakon provedene multivarijantne analize i statističke prilagodbe za BMI i ostale upalne parametre koji potencijalno utječu na navedene ishode. Navedeno stoga sugerira mogućnost neovisne povezanosti sniženih vrijednosti adiponektina i subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika s PsA, međutim, potrebne su studije na većem broju ispitanika da bi se potvrdila ova poveznica.

Ranije je pokazano da bolesnici s PsA i većom aktivnosti bolesti imaju veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda. Kako bi istražili koji su čimbenici sistemske upale potencijalno povezani sa navedenim procesima, razmotrili smo ulogu IL-17 kao jednog od najvažnijih upalnih citokina u bolesnika s PsA.

U našem je istraživanju ustanovljena pozitivna korelacija DAPSA skora i IL-17A te je serumski IL-17A bio je veći i u pacijenata sa blagom (DAPSA ≤14) i u pacijenata s



umjerenom do visokom aktivnosti bolesti (DAPSA >14) u odnosu na kontrolnu skupinu. Također, ispitanici s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda (GLS<20) su imali više razine IL-17A. Prema dostupnoj literaturi, ovo je prva studija u kojoj je istražen utjecaj IL-17 na subkliničku disfunkciju miokarda u bolesnika s PsA.

Kako je uvodno objašnjeno, IL-17, odnosno izoforma IL-17A, sintetizirana u zglobovima i entezama bolesnika PsA predstavlja jedan od ključnih citokina u promicanju lokalnog upalnog procesa (24, 48). Međutim, osim povećane zglobne koncentracije, u bolesnika s PsA i psorijazom su prisutne i povišene plazmatske koncentracije IL-17 (48) koje svojim sistemskim djelovanjem ostvaruje važne izvanzglobne učinke, prvenstveno na KV sustav (24). Veći broj studija sugerira povezanost IL-17A, ubrzane aterogeneze i negativnih KV ishoda (24, 127). Stoga, postoje indicije da je sistemski povišen IL-17 važan citokin koji posreduje razvoju KV bolesti kod bolesnika sa psorijatičnom bolesti (127, 131). Također je pokazano da kod bolesnika sa zatajenjem srca postoje povišene serumske razine IL-17A, naročito onih sa oslabljenom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke gdje se isti vezuje za nastanak fibroze i negativnu remodelaciju miokarda (127, 216, 218). Međutim, iako postoji veći broj istraživanja koji sugeriraju proaterogenu ulogu IL-17, s druge strane postoje i dokazi o ateroprotektivnoj ulozi IL-17 stanica (126). Primjerice u bolesnika s preboljenim infarktom miokarda povišene razine IL-17 su bile povezane s boljim kliničkim ishodima u posthospitalnom razdoblju dok su niske razine IL-17 bile povezane s većim rizikom od velikih KV događaja, smrti i ponovnog infarkta miokarda, što sugerira kardioprotektivnu ulogu IL-17 u ovoj skupini bolesnika (215). Stoga, potpuna uloga IL-17A u KV sustavu je i dalje nedovoljno razjašnjena.

Kako je prethodno naglašeno, u našoj studiji smo ustanovili da bolesnici sa većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda imaju povišene razine IL-17A. Također, utvrđena je i pozitivna korelacija upalnog DAPSA skora i IL-17.

S obzirom da je ranije pokazano da bolesnici sa većim DAPSA skorom imaju veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda, navedeni rezultati sugeriraju potencijalnu ulogu IL-17A kao važnog čimbenika u patogenezi miokardijalne disfunkcije u bolesnika s PsA. Ono što je dodatno zanimljivo, a povezano je s pretilošću, jest činjenica da Th17 stanice infiltriraju visceralno masno tkivo te čine oko 10% stanica imunološkog sustava u masnom

tkivu (131). Iste dovode do povećane proizvodnje IL-17 u masnom tkivu koji potom pojačava sintezu drugih proupalnih citokina s kojima potom sinergistički ostvaruje sistemski učinak dovodeći do inzulinske rezistencije i endotelne disfunkcije (127). Postoje naznake da je IL-17 važan čimbenik u patogenezi KV bolesti kod pretilih bolesnika (182). Također, studije iz opće populacije pokazuju da pretili bolesnici imaju više razine IL-17 u odnosu na one sa urednom tjelesnom težinom (182, 183). Ranije je navedeno kako su bolesnici s PsA skloniji debljini i kardiometaboličkim komorbiditetima. Stoga se, na temelju gore navedenog, činilo zanimljivo razmotriti ulogu IL-17A, osim kao zglobnog medijatora upale, i kao moguće sponse između visceralnog masnog tkiva odnosno pretilosti i subkliničke disfunkcije miokarda u ovih bolesnika. Podsjetimo, u našoj studiji bolesnici s PsA koji su imali veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda, ujedno su imali veće vrijednosti IL-17A i više vrijednosti BMI-a. Stoga se nameće pitanje, je li IL-17 samo jedan od kofaktora koji uz kardiometaboličke komplikacije debljine dovodi do oštećenja miokarda u ovih bolesnika ili pak potencijalno postoji direktna veza povišenih vrijednosti IL-17 i disfunkcije miokarda u bolesnika s PsA. U našoj su studiji, kako je ranije naglašeno, iz ispitivanja isključeni bolesnici s pretilosti (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) i drugim KV komorbiditetima. Štoviše, nakon učinjene multivarijante analize i prilagodbe za BMI, negativna korelacija IL-17 i GLS-a je ostala nepromijenjena, što dodatno osnažuje potencijalnu važnost IL-17 u subkliničkoj disfunkciji miokarda u ovih bolesnika.

Uvidom u literaturu, nalazi se mali broj studija koje su istraživale utjecaj IL-17A na subkliničku disfunkciju miokarda u bolesnika s PsA. U studiji Makavos i sur. istraživana je uloga IL-17 inhibitora sekukinumaba u miokardijalnoj funkciji bolesnika s PsA i psorijazom te je zaključeno kako primjena istih dovodi do poboljšanja funkcije miokarda odnosno viših vrijednosti GLS-a nakon 4 i 12 mjeseci što je, uz inhibiciju IL-17A, pripisano i sekundarnoj inhibiciji IL-6 koji u ranijim studijama pokazuje negativno inotropne efekte (244). Zanimljivo je nedavno objavljeno izvješće Frustaci i sur. u kojem su istraživali pojavnost, etiologiju i terapijski odgovor kod psorijazom induciranog miokarditisa. U 100 bolesnika liječenih od psorijaze, učinjena je ehokardiografija, MRI (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI), koronarna angiografija te biopsija miokarda. Utvrđeno je da je 5 ispitanika imalo virus negativnu dilatativnu neishemijsku kardiomiopatiju te je ista skupina imala značajno veću

miokardnu ekspresiju IL-17 u odnosu na bolesnike bez kardiomiopatije. Navedeni bolesnici su ujedno imali značajno bolji ehokardiografski oporavak sistoličke funkcije lijeve klijetke nakon primjene IL-17 inhibitora sekukinumaba u odnosu na druge protuupalne lijekove (245). Za spomenuti je meta-analizu ishoda u bolesnika sa psorijazom koja je ustanovila da nema značajne razlike u riziku od velikih nepovoljnih KV događaja (infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident ili smrt od KV uzroka) kod pacijenata s psorijazom liječenih biološkim terapijama uključujući inhibitore IL-17A (167). Dakle, navedene studije pokazuju kako farmakološka inhibicija IL-17 ima pozitivan učinak na funkciju miokarda, međutim, za razliku od naše studije, direktni odnos plazmatskih razina IL-17 i subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika s PsA nije ustanovljen.

Obzirom na očitu ulogu pretilosti u razvoju KV komplikacija bolesnika s PsA, u drugom dijelu disertacije je istražena povezanost sastava tijela mjenog bioelektričnom impedancijom analizom (BIA) sa subkliničkom disfunkcijom miokarda. Najvažniji klinički parametar dobiven putem BIA-a je fazni kut (engl. *phase angle*, PhA) koji je u dosadašnjim studijama pokazao negativnu korelaciju s neželjenim KV ishodima i ukupnom smrtnosti (222, 236).

U našoj studiji je utvrđeno da bolesnici s većim stupanjem subkliničke disfunkcije miokarda (GLS<20) imaju niže vrijednosti PhA. Uvidom u literaturu ovo je prva studija u kojoj se promatra primjena BIA-e kod bolesnika s PsA, odnosno povezanost parametra faznog kuta (PhA) sa stupnjem aktivnosti bolesti i subkliničkom disfunkcijom miokarda u bolesnika s upalnim artritima među kojima je i PsA.

BIA analizira udjele visceralnog masnog tkiva i mišića, odnosno pokazuje odnos mišićne mase (engl. *free fat mass*, FFM) i masnog tkiva (engl. *fat mass*, FM) čime daje vrijedne podatke o metaboličkom zdravlju ispitanika (221, 223). Osim toga, BIA pokazuje ovisnost o različitim metaboličkim i upalnim parametrima koji utječu na sastav staničnog i izvanstaničnog prostora, čime pruža znatno više informacija o metaboličkom zdravlju ispitanika u odnosu na BMI (234). Stoga nam je bilo zanimljivo istražiti potencijalnu ulogu BIA-e u bolesnika s PsA obzirom na naglašen disbalans upalnih i metaboličkih čimbenika u ovoj populaciji.

PhA je mjerljivi parametar tjelesnog sastava dobiven putem BIA-e koji pokazuje ovisnost o raznim metaboličkim čimbenicima, odnosu masti i mišića u organizmu kao i integritetu stanične membrane uslijed različitih patoloških stanja te se smatra indikatorom staničnog zdravlja (230, 231, 246). Vrijednosti PhA su obrnuto proporcionalne udjelu visceralnog masnog tkiva i dobi (230), a proporcionalne udjelu skeletnih mišića (247, 248) te je pokazano da su vrijednosti PhA niže u osoba ženskog spola (233). U literaturi je opisano da se normalni rasponi PhA u odraslih kreću između 5° i 7°, premda se kod zdravih sportaša nalaze i više vrijednosti (233).

U našoj studiji nismo ustanovili korelacije PhA i BMI-a. Naime, odnos PhA i BMI-a u dosadašnjim istraživanjima pokazuje nekonzistentne rezultate (246, 248). Premda neke studije pokazuju negativnu korelaciju PhA i BMI-a (234, 249), u nekim studijama nisu ustanovljene razlike između navedenih parametara (248, 250). Štoviše, kod bolesnika s  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  bilježi se tendencija porasta PhA s porastom BMI-a (233). Naime, kako je uvodno rečeno, PhA ovisi o sastavu tijela, nutritivnom statusu te metaboličkom i upalnom miljeu, za razliku od klasičnih antropometrijskih mjerenja koje dobivamo BMI-em, što je vjerojatan razlog razlika u navedenim parametrima.

Snižene vrijednosti PhA su se pokazale kao prediktor lošijih ishoda u više kliničkih stanja (222, 227, 230, 232). Također, PhA pokazuje i ovisnost o sistemskom upalnom zbivanju odnosno negativnu korelaciju s reaktantima upale poput CRP-a, TNF- $\alpha$ , IL-6 koji uzrokuju oštećenja stanične membrane (246, 251) te se smatra potencijalnim markerom upalnog oštećenja i oksidativnog stresa na staničnoj razini (232, 234). Također, pokazana je negativna korelacija PhA s kardiometaboličkim faktorima rizika poput razina glukoze, inzulinske rezistencije, HOMA (engl. *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*) indeksa i leptina (246). Važno je napomenuti da je sustavnim pregledom literature pokazana pozitivna korelacija PhA i sveukupne smrtnosti kod bolesnika s različitim kliničkim stanjima (236). Naposljetku, u kontekstu KV ishoda, pokazano je da bolesnici s razvijenom KV bolesti imaju niže vrijednosti PhA u odnosu na zdravu populaciju (222) te da PhA može biti dobar prediktor KV bolesti i kod muškaraca i kod žena (252).

Dakle, možemo reći da se radi se o parametru čije vrijednosti odražavaju utjecaj najvažnijih komorbiditeta koje vidamo u bolesnika s PsA kao što su sistemska upala,

prekomjerna tjelesna težina i metabolički disbalans. Konačno, PhA se pokazao kao dobar prediktor KV bolesti koje imaju povećanu incidenciju u bolesnika s PsA (222, 252). Stoga smo u drugom dijelu istraživanja provjerili povezanost PhA i subkliničke disfunkcije miokarda kao jedne od važnih manifestacija KV bolesti koja je, kako smo prethodno utvrdili, povećano prisutna u ovih bolesnika.

U našoj su studiji ustanovljene snižene vrijednosti PhA u skupini bolesnika s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda (GLS<20). Ranije je objašnjena ovisnost PhA o BMI-u, dobi, spolu, sistemsjoj upali i različitim metaboličkim komorbiditetima koje učestalo vidamo u bolesnika s PsA. Stoga, da bi utvrdili postojanje neovisne veze PhA i GLS-a, provedena je multivarijanta analiza u kojoj je pozitivna korelacija PhA i GLS-a ostala neovisna i nakon prilagodbe za navedene čimbenike.

S obzirom na ovisnost o volumnom, nutritivnom i metaboličkom statusu, pokazano je da su parametri BIA-e dobar indikator pogoršanja kongestije u bolesnika sa zatajenjem srca, s potencijalno boljom osjetljivošću od natriuretetskih peptida (225, 253). U novijoj literaturi je pokazano da je PhA dobar marker u dijagnozi i praćenju volumnog statusa bolesnika s akutnim i kroničnim zatajenjem srca, prvenstveno zbog njegove ovisnosti o promjenama izvanstaničnog volumena uslijed sistemske kongestije (254, 255). Primjerice, pokazano je da inicijalno niže vrijednosti PhA u bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog zatajenja srca pokazuju značajan porast nakon primjene diuretika i kliničke dekongestije (256). Naposljetku, pokazano je da su niže vrijednosti PhA povezane s većom ukupnom smrtnosti u bolesnika sa akutnim i kroničnim zatajenjem srca (257, 258).

Kako što vidimo, utjecaj PhA je relativno dobro istražen u bolesnika s manifestnim zatajenjem srca (254). Naspram tome, važnost PhA u dijagnozi i prognozi subkliničke disfunkcije miokarda je nedovoljno istražena u općoj populaciji, a posebice u bolesnika s upalnim artritisa poput PsA te u literaturi nismo našli istraživanja s kojima bi komparirali naše rezultate. U sustavnom pregledu Ceolin i sur. pokazano je da, u bolesnika sa razvijenom KV bolesti, PhA negativno korelira s proupalnim čimbenicima poput TNF- $\alpha$  i CRP-a (251). S obzirom na kronično upalno zbivanje u podlozi KV bolesti, predloženo je da PhA može biti marker za dodatnu procjenu KV rizika u općoj populaciji (251). Studija Barrea i sur. u bolesnika sa psorijazom pokazala je negativnu korelaciju PhA s kliničkom aktivnosti kožnih

promjena (259). U studiji Queiroz i sur. u bolesnika nakon infarkta miokarda pokazano je da PhA negativno korelira s dužinom bolničkog boravka, ali ne i negativnim KV ishodima u posthospitalnom praćenju (260). Na tragu toga važno je izdvojiti rezultate istraživanja Reisa i sur. u bolesnika na peritonejskoj dijalizi u kojem je pokazana korelacija PhA i koronarnog kalcijskog scora (engl. *coronary artery calcium*, CAC) čime je predloženo da PhA može biti marker rizika za koronarnu bolest u ovih bolesnika (261). Također, u studiji Tsaousi i sur. pokazana je negativna korelacija PhA i unutarbolničkog mortaliteta kod bolesnika nakon kardiokirurških operacija što je objašnjeno nutritivnim deficitom u postoperativnom razdoblju (262). Važno je naglasiti da su u većini gore navedenih studija rezultati objašnjavani promjenama u hidracijskom statusu bolesnika, malnutricijom te raznim komorbitetima koji mogu utjecati na PhA, što nije bio slučaj u našoj skupini bolesnika koji nisu imali navedene faktore rizika.

Stoga, iako nema sličnih studija koje govore o povezanosti PhA i subkliničkog oštećenja miokarda u bolesnika s PsA, na temelju dosadašnjih spoznaja o povezanosti istog sa sistemskom upalom, kardiometaboličkim faktorima i KV rizikom u općoj populaciji, PhA bi u bolesnika s PsA potencijalno mogao biti dobar marker u predikciji subkliničkog oštećenja miokarda, što je pokazano u našoj studiji. Štoviše, istraživanja bi mogla obuhvatiti i bolesnike s drugim upalnim artritima koje dijele slične KV rizike uslijed sistemske upale. Ipak, za potvrdu naših rezultata su potrebne studije na većem broju ispitanika čime bi se ispitala potencijalna uloga PhA kao kliničkog parametra za dodatnu procjenu kardiološkog rizika u bolesnika s PsA.

Naposljetku, obzirom na ranije naglašenu povezanost PhA s čimbenicima sistemske upale u općoj populaciji, ispitali smo i povezanost PhA i kliničke aktivnosti bolesti (DAPSA). Provedenom univarijantnom analizom, ustanovljena je negativna korelacija PhA i DAPSA skora, međutim nakon prilagodbe za BMI, u multivarijantnoj analizi je navedena povezanost izgubila statističku značajnost. Premda u literaturi nema sličnih studija u bolesnika s PsA, dijelom se možemo referirati na ranije spomenutu studiju Barrea i sur. u kojoj je razmatrana uloga PhA i aktivnost bolesti u bolesnika sa psorijazom. Ustanovljeno je da PhA negativno korelira sa kliničkom aktivnosti kožnih promjena mjerene PASI skorom (engl. *psoriasis area and severity index*) kao i sa pojavom metaboličkog sindroma. Te su korelacije ostale

nepromijenjene i nakon prilagodbe za BMI i ostale metaboličke čimbenike (259). Naspram tome, u našoj je studiji nakon prilagodbe za BMI u multivarijantnoj analizi, izgubljena statistička značajnost između PhA i DAPSA skora. Podsjetimo, u odnosu na bolesnike s psorijazom, bolesnici s PsA imaju veći BMI i veću pojavnost pretilosti koja značajnije participira u sistemskom upalnom odgovoru te znatno više doprinosi povećanoj aktivnosti bolesti nego što vidamo u bolesnika sa samom psorijazom (31, 169). Navedeno bi moglo objasniti gubitak povezanosti DAPSA scora i PhA nakon prilagodbe za BMI u našoj studiji, za razliku od spomenute studije u bolesnika sa samom psorijazom kod koje je veza sa PASI skorom ostala prisutna neovisno o BMI-u. U prilog tome govori i činjenica je je prosječan BMI u navedenoj studiji bio 30.2 kg/m<sup>2</sup> (259) dok je kod naših ispitanika isti iznosio 25.7 kg/m<sup>2</sup>, sugerirajući važnost oscilacija BMI u kliničkoj aktivnosti PsA čak i u osoba normalne tjelesne težine.

Provedena istraživanja na kojima se temelji ova doktorska disertacija imaju nekoliko ograničenja. Prije svega, radi se o presječnoj studiji koja ne dozvoljava utvrđivanje uzročne povezanosti. Nadalje, istraživanja su provedena su na relativno malom uzorku ispitanika iz samo jednoga centra, zbog čega postoje ograničenja u interpretaciji određenih statističkih modela, prvenstveno multivarijantne analize. Zbog navedenog, nije bilo moguće u potpunosti uključiti sve zbunjujuće čimbenike koji bi potencijalno mogli imati utjecaj na neke rezultate. U cilju boljeg razumijevanja utjecaja adiponektina i IL-17 na subkliničku disfunkciju miokarda u bolesnika s PsA, kao i potencijalne uloge PhA u predikciji istog, nužna su buduća opsežnija multicentrična longitudinalna istraživanja na većem broju ispitanika.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Povećana aktivnost bolesti PsA izražena DAPSA skorom je povezana s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om.
2. Snižene razine serumskog adiponektina su povezane s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om u PsA.
3. Nije ustanovljeno značajne povezanosti između drugih adipokina (leptina, visfatina i rezistina) sa subkliničkom disfunkcijom miokarda kod bolesnika s PsA
4. Povišene razine serumskog IL-17 povezane su s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om.
5. Nije ustanovljeno značajne poveznosti drugih proupalnih citokina i upalnih reaktanata (TNF- $\alpha$ , CRP) sa subkliničkom disfunkcijom miokarda kod bolesnika s PsA.
6. Bolesnici s PsA s nižim vrijednostima faznog kuta mjenog bioelektričnom impedancijskom analizom imaju veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda mjerene GLS-om.
7. Nije ustanovljena značajna povezanost između faznog kuta i kliničke aktivnosti bolesti PsA mjerene DAPSA skorom.

Bolesnici s PsA imaju povećanu incidenciju KV komorbiditeta i povećan rizik razvoja KV komplikacija u odnosu na zdravu populaciju. Poznato je da je kronična sustavna upala povezana s oštećenjem miokarda kod ovih bolesnika, međutim, do sada nije istraženo koji mehanizmi imaju ulogu u navedenim ishodima. Također, do sada nije razmatrana moguća povezanost pretilosti koju učestalo vidamo u ovih bolesnika, sa subkliničkom disfunkcijom miokarda odnosno uloga visceralnog masnog tkiva i adipokina u navedenim procesima. Znanstveni doprinos ove disertacije je u tome što je po prvi put istražena povezanost adipokina i drugih sustavnih medijatora upale s oštećenjem miokarda u bolesnika s PsA. U našem radu smo ustanovili da bolesnici s većim stupnjem subkliničke disfunkcije miokarda imaju više serumske razine IL-17A i niže razine adiponektina čime se po prvi put iskazuje moguća povezanost ovih medijatora i subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika s PsA,



naglašavajući važnost ne samo sustavne upale, već i pretilosti u navedenim procesima. Ove spoznaje mogle bi pomoći u nalaženju novih terapijskih intervencija u zaustavljanju ili usporavanju miokardijalnog oštećenja, tim više što danas u terapiji PsA već koristimo anticitokinske lijekove usmjerene na neke od ovih citokina poput IL-17A. Pravovremenim liječenjem osnovne bolesti mogli bismo tako postići i ublažavanje/reverziju promjena miokarda ključnih za nastanak kasnijeg srčanog zatajenja u ovih bolesnika. Daljnji znanstveni doprinos ove disertacije je što je po prvi put pokazana potencijalna uloga BIA-e i PhA u predikciji subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika s upalnim artritisima što dodatno naglašava važnost metaboličkog disbalansa u navedenim procesima. Navedeni rezultati sugeriraju potrebu provođenja većih studija kojima bi se dodatno istražila uloga PhA u predikciji subkliničkog oštećenja miokarda kako u bolesnika s PsA tako i u drugim upalnim artritisima. Obzirom na jednostavnost i neinvazivnost, a očitu bolju predikcijsku vrijednost u odnosu na BMI, navedeno bi otvorilo prostor za potencijalnu primjenu PhA u rutinskoj ambulantnoj procjeni rizika subkliničke disfunkcije miokarda u bolesnika s PsA.

## 7. SAŽETAK

**Uvod:** Bolesnici sa psorijatičnim artritismom (PsA) imaju povećanu prevalenciju kardiovaskularnih (KV) komplikacija u odnosu na opću populaciju. Smatra se da sustavni upalni proces ima važnu ulogu u negativnim KV ishodima među kojima je i subklinička disfunkcija miokarda koja ima povećanu pojavnost u ovih bolesnika. Također, u bolesnika s PsA postoji povećana prevalencija pretilosti i sekundarnih kardiometaboličkih komorbiditeta u odnosu na opću populaciju, ali i druge upalne artritise. Obzirom na navedeno, u literaturi se nameće potreba istražiti ulogu pretilosti, odnosno visceralnog masnog tkiva, adipokina i sistemskih medijatora upale u subkliničkoj disfunkciji miokarda u ovih bolesnika.

**Ciljevi:** U ovom istraživanju ispitana je povezanost kliničke aktivnosti bolesti mjerene DAPSA skorom, adiponektina, interleukina 17A te ostalih adipokina i proupalnih medijatora sa subkliničkom disfunkcijom miokarda u bolesnika s PsA. Također, ispitana je povezanost sastava tijela procijenjenog metodom bioelektrične impedancijske analize (BIA) odnosno parametrom faznog kuta (engl. *phase angle*, PhA) sa subkliničkom disfunkcijom miokarda i aktivnosti bolesti.

**Metode:** U prvom dijelu istraživanja, 55 pacijenata s PsA bez KV čimbenika rizika i 25 kontrolnih ispitanika podvrgnuto je standardnoj i *speckle tracking* ehokardiografiji s izračunom parametra globalne uzdužne deformacije miokarda (engl. *global longitudinal strain*, GLS). Pacijenti su podijeljeni u dvije grupe: s niskom aktivnošću bolesti (DAPSA $\leq$ 14) te s umjerenom i visokom aktivnošću bolesti (DAPSA $>$ 14). Analizirani su standardni laboratorijski parametri, razine adiponektina, rezistina, leptina, TNF  $\alpha$  i IL 17A. U drugom dijelu istraživanja je uključeno 32 bolesnika iz prethodne skupine, kojima je reevaluiran DAPSA score, GLS te izračunat PhA metodom bioelektrične impedancijske analize (BIA).

**Rezultati:** Pacijenti s umjerenom i visokom aktivnošću bolesti (DAPSA  $>$ 14) su imali niži GLS u usporedbi s pacijentima s niskom aktivnošću bolesti (DAPSA $\leq$ 14) i kontrolama. Pacijenti s GLS $<$ 20% su imali viši BMI i DAPSA skor te niže razine adiponektina u odnosu na bolesnike s GLS  $\geq$  20%. Iako su pacijenti s GLS $<$ 20% imali više razine IL-17A, to nije bilo statistički značajno (P=0.056). Međutim, kada su uključene zdrave kontrole i analizirane

razlike temeljene na GLS pragu od 20% u cijeloj populaciji, razlika u IL-17A postala je statistički značajna, 0,17 pg/mL (0,06-0,32) naspram 0,43 pg/mL (0,23-0,65),  $P=0.017$ . Povezanost DAPSA skora sa GLS-om ( $P=0.014$ ) i IL-17 ( $P<0.001$ ) ostala je značajna u multivarijantnoj analizi. Povezanost GLS-a sa IL-17 ( $P<0.001$ ) i adiponektinom ( $P=0.032$ ) bila je značajna i nakon prilagodbe za dob i BMI. U drugom dijelu je istražena je povezanost faznog kuta (PhA) s GLS i DAPSA skorom. Napravljena je korelacijska analiza kojom je ustanovljena značajna korelacija PhA sa DAPSA skorom ( $r=-0.4$ ,  $P=0.026$ ) i GLS-om ( $r=0.597$ ,  $P<0.001$ ). U multivarijantnoj analizi GLS je zadržao statistički značajnu povezanost s vrijednostima faznog kuta ( $P=0.012$ ). Međutim, nakon prilagodbe za zbunjujuće varijable, povezanost DAPSA i faznog kuta postaje statistički neznačajna ( $P=0.497$ ).

**Zaključak:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su snižene serumske razine adiponektina i povišene razine IL-17A potencijalno povezane sa subkliničkom disfunkcijom miokarda u bolesnika s PsA implicirajući važnost visceralnog masnog tkiva i sustavne upale u navedenom procesu. Bolesnici s nižim vrijednostima PhA su imali veći stupanj subkliničke disfunkcije miokarda sugerirajući potencijalnu ulogu PhA u predikciji oštećenja miokarda u bolesnika s PsA.

**Ključne riječi:** psorijatični artritis, disfunkcija miokarda, GLS, apokini, adiponektin, interleukin 17, fazni kut

## 8. SUMMARY

### **The association of inflammatory parameters and disease activity with subclinical myocardial dysfunction in patients with psoriatic arthritis**

**Introduction:** Patients with psoriatic arthritis (PsA) have an increased prevalence of cardiovascular (CV) complications compared to the general population. It is believed that the systemic inflammatory process plays a significant role in adverse CV outcomes, including subclinical myocardial dysfunction, which is more prevalent in these patients. Additionally, patients with PsA have a higher prevalence of obesity and secondary cardiometabolic comorbidities compared to the general population and other inflammatory arthritis. Given this, the literature suggests the need to investigate the role of obesity, specifically visceral adipose tissue, adipokines, and systemic inflammatory mediators in subclinical myocardial dysfunction in these patients.

**Objectives:** This study examined the association between clinical disease activity measured by the DAPSA score, adiponectin, interleukin 17A, and other adipokines and pro-inflammatory mediators with subclinical myocardial dysfunction in patients with PsA. Additionally, the study investigated the relationship between body composition assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA) and the phase angle (PhA) parameter with subclinical myocardial dysfunction and disease activity.

**Methods:** In the first part of the study, 55 PsA patients without CV risk factors and 25 control subjects underwent standard and speckle tracking echocardiography with the calculation of the global longitudinal strain (GLS) parameter. Patients were divided into two groups: those with low disease activity (DAPSA $\leq$ 14) and those with moderate to high disease activity (DAPSA $>$ 14). Standard laboratory parameters, levels of adiponectin, resistin, leptin, TNF  $\alpha$ , and IL 17A were analyzed. In the second part of the study, 32 patients from the previous group had their DAPSA score, GLS, and PhA reassessed using bioelectrical impedance analysis (BIA).

**Results:** Patients with moderate to high disease activity (DAPSA $>$ 14) had lower GLS compared to patients with low disease activity (DAPSA $\leq$ 14) and controls. Patients with

GLS<20% had higher BMI and DAPSA scores and lower levels of adiponectin compared to those with GLS≥20%. Although patients with GLS<20% had higher IL-17A levels, this was not statistically significant (P=0.056). However, when healthy controls were included and differences based on the GLS threshold of 20% were analyzed in the entire population, the difference in IL-17A became statistically significant, 0.17 pg/mL (0.06-0.32) versus 0.43 pg/mL (0.23-0.65), P=0.017. The association between the DAPSA score and GLS (P=0.014), and IL-17 (P<0.001) remained significant in multivariate analysis. The association between GLS and IL-17 (P<0.001) and adiponectin (P=0.032) was significant even after adjusting for age and BMI. In the second part, the relationship between phase angle (PhA) with GLS and DAPSA score was investigated. Correlation analysis revealed a significant correlation of PhA with DAPSA score (r=-0.4, P=0.026) and GLS (r=0.597, P<0.001). In multivariate analysis, GLS retained a statistically significant association with PhA values (P=0.012). However, after adjusting for confounding variables, the association between DAPSA and PhA became statistically insignificant (P=0.497).

**Conclusion:** The results of this study suggest that reduced serum levels of adiponectin and elevated levels of IL-17A are potentially associated with subclinical myocardial dysfunction in patients with PsA, highlighting the importance of visceral adipose tissue and systemic inflammation in this process. Patients with lower PhA values had a greater degree of subclinical myocardial dysfunction, suggesting a potential role of PhA in predicting myocardial damage in patients with PsA.

**Keywords:** psoriatic arthritis, myocardial dysfunction, GLS, adipokines, adiponectin, interleukin 17, phase angle

## 9. LITERATURA

1. Cigolini C, Fattorini F, Gentileschi S, Terenzi R, Carli L. Psoriatic arthritis: one year in review 2022. *Clinical and experimental rheumatology*. 2022;40(9):1611-9.
2. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, Robertson S, Hughes DM, Zhao SS. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(9):2199-206.
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(10):957-70.
4. Tenazinha C, Barros R, Fonseca JE, Vieira-Sousa E. Histopathology of Psoriatic Arthritis Synovium-A Narrative Review. *Frontiers in medicine*. 2022;9:860813.
5. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, McInnes IB, Elewaut D, Scher JU. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nature reviews Rheumatology*. 2022;18(6):311-25.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(4):573.
7. Madland TM, Apalset EM, Johannessen AE, Rossebø B, Brun JG. Prevalence, disease manifestations, and treatment of psoriatic arthritis in Western Norway. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(10):1918-22.
8. Scotti L, Franchi M, Marchesoni A, Corrao G. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2018;48(1):28-34.
9. Karmacharya P, Chakradhar R, Ogdie A. The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2021;35(2):101692.
10. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, et al. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(3):554-9.
11. Hoff M, Gulati AM, Romundstad PR, Kavanaugh A, Haugeberg G. Prevalence and incidence rates of psoriatic arthritis in central Norway: data from the Nord-Trøndelag health study (HUNT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):60-4.

12. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. *Acta rheumatologica Scandinavica*. 1969;15(4):316-26.
13. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;73(2):242-8.
14. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(12):1409-14.
15. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(8):2665-73.
16. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender difference in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(4):578-82.
17. Karmacharya P, Crowson CS, Bekele D, Achenbach SJ, Davis JM, 3rd, Ogdie A, et al. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis Over Five Decades: A Population-Based Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2021;73(10):1878-85.
18. Tarannum S, Leung YY, Johnson SR, Widdifield J, Strand V, Rochon P, et al. Sex- and gender-related differences in psoriatic arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2022;18(9):513-26.
19. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clinical medicine (London, England)*. 2017;17(1):65-70.
20. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):251-65.e19.
21. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SM, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(5):664-7.

22. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nature communications*. 2015;6:6046.
23. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1134-44.
24. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(1):10-5.
25. McArdle A, Pennington S, FitzGerald O. Clinical Features of Psoriatic Arthritis: a Comprehensive Review of Unmet Clinical Needs. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;55(3):271-94.
26. Carvalho AL, Hedrich CM. The Molecular Pathophysiology of Psoriatic Arthritis-The Complex Interplay Between Genetic Predisposition, Epigenetics Factors, and the Microbiome. *Frontiers in molecular biosciences*. 2021;8:662047.
27. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-41.
28. Gracey E, Vereecke L, McGovern D, Fröhling M, Schett G, Danese S, et al. Revisiting the gut-joint axis: links between gut inflammation and spondyloarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2020;16(8):415-33.
29. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2020;16(4):193-207.
30. Azuaga AB, Ramírez J, Cañete JD. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(5).
31. Porta S, Otero-Losada M, Kölliker Frers RA, Cosentino V, Kerzberg E, Capani F. Adipokines, Cardiovascular Risk, and Therapeutic Management in Obesity and Psoriatic Arthritis. *Frontiers in immunology*. 2020;11:590749.
32. Loganathan A, Kamalaraj N, El-Haddad C, Pile K. Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis. *International journal of rheumatic diseases*. 2021;24(9):1112-20.



33. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(3):552-6.
34. Dikbas O, Tosun M, Bes C, Tonuk SB, Aksehirli OY, Soy M. Serum levels of visfatin, resistin and adiponectin in patients with psoriatic arthritis and associations with disease severity. *International journal of rheumatic diseases*. 2016;19(7):672-7.
35. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1267-72.
36. Gazel U, Ayan G, Solmaz D, Akar S, Aydin SZ. The impact of smoking on prevalence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(10):2695-710.
37. Ladehesa-Pineda ML, Ortega-Castro R, Puche-Larrubia M, Granados REM, Dougados M, Collantes-Estévez E, et al. Smoking and alcohol consumption are associated with peripheral musculoskeletal involvement in patients with spondyloarthritis (including psoriatic arthritis). Results from the ASAS-PerSpA study. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2023;58:152146.
38. Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *Journal of autoimmunity*. 2005;25 Suppl:74-80.
39. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, Valeriano J, Kanik KS, Anderson BE, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(10):2055-9.
40. Thrastardottir T, Meer E, Hauksdottir A, Gudbjornsson B, Kristinsson SY, Ogdie A, et al. Strong site-specific association of pharyngeal cultures with the onset of psoriatic arthritis and psoriasis, regardless of pathogen. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023;62(2):886-93.
41. Candia L, Marquez J, Hernandez C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? *The Journal of rheumatology*. 2007;34(2):374-9.
42. Marks KE, Cho K, Stickling C, Reynolds JM. Toll-like Receptor 2 in Autoimmune Inflammation. *Immune network*. 2021;21(3):e18.

43. Diani M, Casciano F, Marongiu L, Longhi M, Altomare A, Pigatto PD, et al. Increased frequency of activated CD8(+) T cell effectors in patients with psoriatic arthritis. *Scientific reports*. 2019;9(1):10870.
44. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10136):2273-84.
45. Davila E, Kolls J. A "Toll" for Th17 cell expansion. *Journal of leukocyte biology*. 2010;88(1):5-7.
46. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii26-9.
47. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014;66(5):1272-81.
48. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):496-502.
49. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature reviews Rheumatology*. 2017;13(12):731-41.
50. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- $\gamma$ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nature medicine*. 2012;18(7):1069-76.
51. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current Concepts of Psoriasis Immunopathogenesis. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(21).
52. Baeten D, Kruithof E, De Rycke L, Vandooren B, Wyns B, Boullart L, et al. Diagnostic classification of spondylarthropathy and rheumatoid arthritis by synovial histopathology: a prospective study in 154 consecutive patients. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50(9):2931-41.
53. Mavropoulos A, Zafiriou E, Simopoulou T, Brotis AG, Liaskos C, Roussaki-Schulze A, et al. Apremilast increases IL-10-producing regulatory B cells and decreases

proinflammatory T cells and innate cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(12):2240-50.

54. Zhu J, Shi XF, Chu CQ. Autoantibodies in psoriatic arthritis: are they of pathogenic relevance? *Chinese medical journal*. 2020;133(24):2899-901.

55. Sewerin P, Brinks R, Schneider M, Haase I, Vordenbäumen S. Prevalence and incidence of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(2):286-7.

56. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369:m1590.

57. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Macchioni P, Niccoli L, Padula A, et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(6):1106-10.

58. Schön MP, Erpenbeck L. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1323.

59. Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(5):R136.

60. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *The Journal of rheumatology*. 2006;33(2):210-2.

61. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? *The Journal of rheumatology*. 2019;46(11):1428-30.

62. Wright V, Moll JM. Psoriatic arthritis. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1971;21(5):627-32.

63. Tiwari V, Brent LH. Psoriatic Arthritis. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Lawrence Brent declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

64. López-Medina C, Chevret S, Molto A, Sieper J, Duruöz T, Kiltz U, et al. Identification of clinical phenotypes of peripheral involvement in patients with spondyloarthritis, including

psoriatic arthritis: a cluster analysis in the worldwide ASAS-PerSpA study. *RMD open*. 2021;7(3).

65. Gladman DD. Clinical Features and Diagnostic Considerations in Psoriatic Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(4):569-79.

66. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinturé-Eguren T, López-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(1):68-70.

67. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(4):675-9.

68. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Development of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis Is Preceded by a Period of Nonspecific Musculoskeletal Symptoms: A Prospective Cohort Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69(3):622-9.

69. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2002;14(4):361-6.

70. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(7):1115-9.

71. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, Niccoli L, Senesi C, Macchioni L, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: evidence of 2 pathological mechanisms. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(8):1831-4.

72. Poddubnyy D. Managing Psoriatic Arthritis Patients Presenting with Axial Symptoms. *Drugs*. 2023;83(6):497-505.

73. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Is axial psoriatic arthritis distinct from ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(6):1340-6.

74. Mease PJ, Palmer JB, Liu M, Kavanaugh A, Pandurengan R, Ritchlin CT, et al. Influence of Axial Involvement on Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis: Analysis from the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(10):1389-96.

75. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(8):1357-9.
76. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):188-90.
77. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2016;68(2):312-22.
78. Bandinelli F, Prignano F, Bonciani D, Bartoli F, Collaku L, Candelieri A, et al. Ultrasound detects occult enthesal involvement in early psoriatic arthritis independently of clinical features and psoriasis severity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(2):219-24.
79. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2017;55(3):131-5.
80. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(1):26-30.
81. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clinical medicine (London, England)*. 2021;21(3):170-3.
82. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(2):233-9.
83. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clinical rheumatology*. 2015;34(4):745-53.
84. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis--clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004;43(6):790-4.
85. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:62.

86. Novelli L, Lubrano E, Venerito V, Perrotta FM, Marando F, Curradi G, et al. Extra-Articular Manifestations and Comorbidities in Psoriatic Disease: A Journey Into the Immunologic Crosstalk. *Frontiers in medicine*. 2021;8:737079.
87. Fries W. Inflammatory bowel disease-associated spondyloarthropathies. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(20):2441-2.
88. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(18):2162-76.
89. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Niccoli L. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2015;93:27-9.
90. Sharma SM, Jackson D. Uveitis and spondyloarthropathies. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(6):846-62.
91. Perez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2020;214:108397.
92. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert review of clinical immunology*. 2018;14(5):405-17.
93. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(6):967-73.
94. Baraliakos X, Gossec L, McInnes I, Kerschbaumer A, de Wit M, Dougados M, et al. Response to: 'Correspondence on 'EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update' by Fallon et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(9):e174.
95. Elsayy NA, Helal AH, Abd ElHamid HA, Abdel-Fattah YH. Fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: Impact on disease activity indices, fatigue and health-related quality of life. *International journal of rheumatic diseases*. 2021;24(2):189-96.
96. Rohekar S, Tom BD, Hassa A, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Prevalence of malignancy in psoriatic arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;58(1):82-7.
97. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, Reed G, Chang H, Saunders KC, et al. A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and

patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). 2014;66(6):1472-81.

98. Wilton KM, Crowson CS, Matteson EL. Malignancy incidence in patients with psoriatic arthritis: a comparison cohort-based incidence study. *Clinical rheumatology*. 2016;35(10):2603-7.

99. Khan A, Haider I, Ayub M, Humayun M. Psoriatic Arthritis Is an Indicator of Significant Renal Damage in Patients with Psoriasis: An Observational and Epidemiological Study. *International journal of inflammation*. 2017;2017:5217687.

100. Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, Cook RJ, Chandran V, Gladman DD. The Incidence and Predictors of Infection in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Longitudinal Observational Cohorts. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(2):362-6.

101. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients With Psoriatic Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis care & research*. 2017;69(1):67-74.

102. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(2):211-6.

103. Juneblad K, Rantapää-Dahlqvist S, Alenius GM. Disease Activity and Increased Risk of Cardiovascular Death among Patients with Psoriatic Arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2016;43(12):2155-61.

104. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(2):326-32.

105. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: a narrative review. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2021;13:1759720x21998279.

106. Ferraz-Amaro I, Prieto-Peña D, Palmou-Fontana N, Martínez-López D, de Armas-Rillo L, García-Dorta A, et al. The Number of Traditional Cardiovascular Risk Factors Is Independently Correlated with Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 2020;56(8).

107. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis. *Arthritis care & research*. 2018;70(12):1756-63.
108. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nature reviews Rheumatology*. 2019;15(8):461-74.
109. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD open*. 2017;3(2):e000588.
110. Verhoeven F, Prati C, Demougeot C, Wendling D. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis, a narrative review. *Joint bone spine*. 2020;87(5):413-8.
111. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, Queiro-Silva R, Martinez-Cambolor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2013;169(4):783-93.
112. Eder L, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The Risk of Developing Diabetes Mellitus in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cohort Study. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(3):286-91.
113. Queiro R, Lorenzo A, Tejón P, Coto P, Pardo E. Obesity in psoriatic arthritis: Comparative prevalence and associated factors. *Medicine*. 2019;98(28):e16400.
114. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porra C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(2):287-93.
115. Jamil M, Aslam R, Patel A, Nadir B, Khan S. Prevalence and Extent of Subclinical Atherosclerosis and Associated Cardiovascular Risk Factors in Adult Patients With Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8):e16853.
116. Lucke M, Messner W, Kim ES, Husni ME. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2016;18:178.



117. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, Pereira D, Chandran V, et al. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):715-20.
118. Di Minno MN, Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tasso M, Peluso R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Annals of medicine*. 2015;47(4):346-53.
119. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(10):1830-5.
120. Kolliker Frers RA, Cosentino V, Tau J, Kerzberg EM, Urdapilleta A, Chioconi M, et al. Immune-Mediated Inflammation Promotes Subclinical Atherosclerosis in Recent-Onset Psoriatic Arthritis Patients without Conventional Cardiovascular Risk Factors. *Frontiers in immunology*. 2018;9:139.
121. Szentpetery A, Healy GM, Brady D, Haroon M, Gallagher P, Redmond CE, et al. Higher Coronary Plaque Burden in Psoriatic Arthritis Is Independent of Metabolic Syndrome and Associated With Underlying Disease Severity. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2018;70(3):396-407.
122. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(10):2340-6.
123. Wierzbowska-Drabik K, Lesiak A, Skibińska M, Niedźwiedź M, Kasprzak JD, Narbutt J. Psoriasis and Atherosclerosis-Skin, Joints, and Cardiovascular Story of Two Plaques in Relation to the Treatment with Biologics. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(19).
124. Flammer AJ, Ruschitzka F. Psoriasis and atherosclerosis: two plaques, one syndrome? *European heart journal*. 2012;33(16):1989-91.
125. Hot A, Lenief V, Miossec P. Combination of IL-17 and TNF $\alpha$  induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):768-76.

126. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmunity reviews*. 2020;19(1):102429.
127. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(9):984-91.
128. Tarantino G, Costantini S, Finelli C, Capone F, Guerriero E, La Sala N, et al. Is serum Interleukin-17 associated with early atherosclerosis in obese patients? *Journal of translational medicine*. 2014;12:214.
129. Mehta NN, Li K, Szapary P, Krueger J, Brodmerkel C. Modulation of cardiometabolic pathways in skin and serum from patients with psoriasis. *Journal of translational medicine*. 2013;11:194.
130. Toussiro E, Gallais-Sérézal I, Aubin F. The cardiometabolic conditions of psoriatic disease. *Frontiers in immunology*. 2022;13:970371.
131. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders. *International journal of dermatology*. 2017;56(3):260-8.
132. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9822):1205-13.
133. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
134. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Experimental dermatology*. 2011;20(4):303-7.
135. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England journal of medicine*. 2000;342(12):836-43.

136. Yilmazer B, Sahin T, Cefle A. Impaired myocardial deformation in psoriatic arthritis patients assessment by speckle tracking echocardiography. *Acta reumatologica portuguesa*. 2016;41(2):131-7.
137. Shang Q, Tam LS, Yip GW, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK, et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(7):1363-70.
138. Shang Q, Tam LS, Sanderson JE, Lee AP, Li EK, Yu CM. Impaired left ventricular apical rotation is associated with disease activity of psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(4):706-13.
139. Lo Gullo A, Rodríguez-Carrio J, Aragona CO, Dattilo G, Zito C, Suárez A, et al. Subclinical impairment of myocardial and endothelial functionality in very early psoriatic and rheumatoid arthritis patients: Association with vitamin D and inflammation. *Atherosclerosis*. 2018;271:214-22.
140. Pletikosic I, Marasovic Krstulovic D, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Tandara L, Martinovic Kaliterna D. Association of inflammatory biomarkers and disease activity with subclinical myocardial dysfunction in psoriatic arthritis. *Scientific reports*. 2023;13(1):10371.
141. Tinggaard AB, Hjuler KF, Andersen IT, Winther S, Iversen L, Bøttcher M. Prevalence and severity of coronary artery disease linked to prognosis in psoriasis and psoriatic arthritis patients: a multi-centre cohort study. *Journal of internal medicine*. 2021;290(3):693-703.
142. Lam SHM, Cheng IT, Li EK, Wong P, Lee J, Yip RM, et al. DAPSA, carotid plaque and cardiovascular events in psoriatic arthritis: a longitudinal study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(10):1320-6.
143. Koppikar S, Colaco K, Harvey P, Akhtari S, Chandran V, Gladman DD, et al. Incidence of and Risk Factors for Heart Failure in Patients With Psoriatic Disease: A Cohort Study. *Arthritis care & research*. 2022;74(8):1244-53.
144. Wu Y, Zhang A, Hamilton DJ, Deng T. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2017;13(1):20-4.
145. Bengtsson K, Forsblad-d'Elia H, Lie E, Klingberg E, Dehlin M, Exarchou S, et al. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis

- subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(4):541-8.
146. Ma Y, Pan Z, Fan D, Xu S, Pan F. The increased risk of atrial fibrillation in inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Immunological investigations*. 2022;51(4):1095-107.
147. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1045-50.
148. Punzi L, Podswiadek M, Oliviero F, Lonigro A, Modesti V, Ramonda R, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:52-5.
149. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(8):1441-7.
150. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(5):811-8.
151. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(5 Suppl 93):S48-50.
152. Siannis F, Farewell VT, Cook RJ, Schentag CT, Gladman DD. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(4):478-81.
153. Poggenborg RP, Østergaard M, Terslev L. Imaging in Psoriatic Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2015;41(4):593-613.
154. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(1):17-28.
155. Zheng Z, Guo Q, Ma D, Wang X, Zhang C, Wang H, et al. Related Risk Factors and Treatment Management of Psoriatic Arthritis Complicated With Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:835439.

156. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):700-12.
157. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(Suppl 1):i37-i46.
158. Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(6):778-86.
159. Pina Vegas L, Sbidian E, Pensó L, Claudepierre P. Epidemiologic study of patients with psoriatic arthritis in a real-world analysis: a cohort study of the French health insurance database. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2021;60(3):1243-51.
160. Wang EA, Suzuki E, Maverakis E, Adamopoulos IE. Targeting IL-17 in psoriatic arthritis. *European journal of rheumatology*. 2017;4(4):272-7.
161. Blair HA. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2021;81(4):483-94.
162. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):480-9.
163. Lam SH, So H, Cheng IT, Li EK, Wong P, Li TK, et al. Association of C-reactive protein and non-steroidal anti-inflammatory drugs with cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis: a time-dependent Cox regression analysis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2021;13:1759720x211027712.
164. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):171.
165. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2011;108(9):1362-70.

166. Yang ZS, Lin NN, Li L, Li Y. The Effect of TNF Inhibitors on Cardiovascular Events in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: an Updated Meta-Analysis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016;51(2):240-7.
167. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2017;176(4):890-901.
168. Pina Vegas L, Le Corvoisier P, Penso L, Paul M, Sbidian E, Claudepierre P. Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;61(4):1589-99.
169. Russolillo A, Iervolino S, Peluso R, Lupoli R, Di Minno A, Pappone N, et al. Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2013;52(1):62-7.
170. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and Psoriatic Arthritis: A Narrative Review. *Rheumatology and therapy*. 2020;7(3):447-56.
171. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocyte lineages: tracing back the origins of fat. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1842(3):340-51.
172. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Current opinion in pharmacology*. 2017;37:35-40.
173. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2019;13(4):2409-17.
174. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science : AMS*. 2017;13(4):851-63.
175. Toussirot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(10):1095-100.
176. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(12):1956-61.

177. Caso F, Postiglione L, Covelli B, Ricciardone M, Di Spigna G, Formisano P, et al. Pro-inflammatory adipokine profile in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional study comparing PsA subset with evident cutaneous involvement and subset "sine psoriasis". *Clinical rheumatology*. 2019;38(9):2547-52.
178. Kong Y, Zhang S, Wu R, Su X, Peng D, Zhao M, et al. New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis. *Lipids in health and disease*. 2019;18(1):171.
179. Caso F, Chimenti MS, Navarini L, Ruscitti P, Peluso R, Girolimetto N, et al. Metabolic Syndrome and psoriatic arthritis: considerations for the clinician. *Expert review of clinical immunology*. 2020;16(4):409-20.
180. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 1995;95(5):2409-15.
181. Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, Singh R, Kant Kumar S, Pradhan A, et al. Promoter variants of TNF- $\alpha$  rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018;110:131-6.
182. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(7).
183. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, Jorga J, Simic M, Stamenkovic-Pejkovic D, et al. Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *International journal of obesity (2005)*. 2009;33(1):151-6.
184. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394(6696):897-901.
185. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circulation research*. 2021;128(1):136-49.
186. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *The FEBS journal*. 2020;287(15):3141-9.

187. Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, Frystyk J, Flyvbjerg A, Jeppesen J, et al. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes & metabolism*. 2017;43(2):134-9.
188. Gasbarrino K, Gorgui J, Nauche B, Côté R, Daskalopoulou SS. Circulating adiponectin and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(7):968-86.
189. Meyer M, Sellam J, Fellahi S, Kotti S, Bastard JP, Meyer O, et al. Serum level of adiponectin is a surrogate independent biomarker of radiographic disease progression in early rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(6):R210.
190. Orlando A, Nava E, Giussani M, Genovesi S. Adiponectin and Cardiovascular Risk. From Pathophysiology to Clinic: Focus on Children and Adolescents. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(13).
191. van Andel M, Heijboer AC, Drent ML. Adiponectin and Its Isoforms in Pathophysiology. *Advances in clinical chemistry*. 2018;85:115-47.
192. Kim DH, Kim C, Ding EL, Townsend MK, Lipsitz LA. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2013;62(1):27-32.
193. Lei X, Qiu S, Yang G, Wu Q. Adiponectin and metabolic cardiovascular diseases: Therapeutic opportunities and challenges. *Genes & diseases*. 2023;10(4):1525-36.
194. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama*. 2004;291(14):1730-7.
195. Soydinc S, Davutoglu V, Sari I. High serum levels of adiponectin improve coronary collateral development in patients with coronary artery disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2007;211(4):347-52.
196. Beatty AL, Zhang MH, Ku IA, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Adiponectin is associated with increased mortality and heart failure in patients with stable ischemic heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):587-92.
197. Ritsinger V, Brismar K, Malmberg K, Mellbin L, Näsman P, Rydén L, et al. Elevated levels of adipokines predict outcome after acute myocardial infarction: A long-term follow-



up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes & vascular disease research*. 2017;14(2):77-87.

198. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(4):1489-96.

199. Takano H, Obata JE, Kodama Y, Kitta Y, Nakamura T, Mende A, et al. Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. *International journal of cardiology*. 2009;132(2):221-6.

200. Tanaka K, Wilson RM, Essick EE, Duffen JL, Scherer PE, Ouchi N, et al. Effects of adiponectin on calcium-handling proteins in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation Heart failure*. 2014;7(6):976-85.

201. XiaoTian L, QiNan W, XiaGuang G, WuQuan D, Bing C, ZiWen L. Exenatide Activates the APPL1-AMPK-PPAR $\alpha$  Axis to Prevent Diabetic Cardiomyocyte Apoptosis. *Journal of diabetes research*. 2016;2016:4219735.

202. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nature medicine*. 2004;10(12):1384-9.

203. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nature medicine*. 2005;11(10):1096-103.

204. Essick EE, Ouchi N, Wilson RM, Ohashi K, Ghobrial J, Shibata R, et al. Adiponectin mediates cardioprotection in oxidative stress-induced cardiac myocyte remodeling. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;301(3):H984-93.

205. Nanayakkara G, Kariharan T, Wang L, Zhong J, Amin R. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. *American journal of cardiovascular disease*. 2012;2(4):253-66.

206. Sente T, Gevaert A, Van Berendoncks A, Vrints CJ, Hoymans VY. The evolving role of adiponectin as an additive biomarker in HF $\text{rEF}$ . *Heart failure reviews*. 2016;21(6):753-69.

207. Ohara T, Hashimura K, Asakura M, Ogai A, Amaki M, Hasegawa T, et al. Dynamic changes in plasma total and high molecular weight adiponectin levels in acute heart failure. *Journal of cardiology*. 2011;58(2):181-90.
208. Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, et al. Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(22):2070-7.
209. Norvik JV, Schirmer H, Ytrehus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eggen AE, et al. Low adiponectin is associated with diastolic dysfunction in women: a cross-sectional study from the Tromsø Study. *BMC cardiovascular disorders*. 2017;17(1):79.
210. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006;114(7):623-9.
211. Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2008;127(1):89-97.
212. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 2006;17(8):699-706.
213. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovascular research*. 2019;115(4):721-8.
214. Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B, Uyttenhove C, Pasterkamp G, Herbin O, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *The Journal of experimental medicine*. 2009;206(10):2067-77.
215. Simon T, Taleb S, Danchin N, Laurans L, Rousseau B, Cattan S, et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2013;34(8):570-7.
216. Sandip C, Tan L, Huang J, Li Q, Ni L, Cianflone K, et al. Common variants in IL-17A/IL-17RA axis contribute to predisposition to and progression of congestive heart failure. *Medicine*. 2016;95(27):e4105.

217. Rahmati Z, Amirzargar AA, Saadati S, Rahmani F, Mahmoudi MJ, Rahnemoon Z, et al. Association of levels of interleukin 17 and T-helper 17 count with symptom severity and etiology of chronic heart failure: a case-control study. *Croatian medical journal*. 2018;59(4):139-48.
218. Li N, Bian H, Zhang J, Li X, Ji X, Zhang Y. The Th17/Treg imbalance exists in patients with heart failure with normal ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010;411(23-24):1963-8.
219. Xue GL, Li DS, Wang ZY, Liu Y, Yang JM, Li CZ, et al. Interleukin-17 upregulation participates in the pathogenesis of heart failure in mice via NF- $\kappa$ B-dependent suppression of SERCA2a and Cav1.2 expression. *Acta pharmacologica Sinica*. 2021;42(11):1780-9.
220. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel, Switzerland)*. 2014;14(6):10895-928.
221. Popiolek-Kalisz J, Szczygiel K. Bioelectrical Impedance Analysis and Body Composition in Cardiovascular Diseases. *Current problems in cardiology*. 2023;48(11):101911.
222. de Borba EL, Ceolin J, Ziegelmann PK, Bodanese LC, Gonçalves MR, Cañon-Montañez W, et al. Phase angle of bioimpedance at 50 kHz is associated with cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2022;76(10):1366-73.
223. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients*. 2021;13(8).
224. Reis N, Vaninni FCD, Silva MZC, de Oliveira RC, Reis FM, Costa FL, et al. Agreement of Single-Frequency Electrical Bioimpedance in the Evaluation of Fat Free Mass and Fat Mass in Peritoneal Dialysis Patients. *Frontiers in nutrition*. 2021;8:686513.
225. Mayne KJ, Shemilt R, Keane DF, Lees JS, Mark PB, Herrington WG. Bioimpedance Indices of Fluid Overload and Cardiorenal Outcomes in Heart Failure and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review. *Journal of cardiac failure*. 2022;28(11):1628-41.

226. Thanapholsart J, Khan E, Lee GA. A Current Review of the Uses of Bioelectrical Impedance Analysis and Bioelectrical Impedance Vector Analysis in Acute and Chronic Heart Failure Patients: An Under-valued Resource? *Biological research for nursing*. 2023;25(2):240-9.
227. Di Vincenzo O, Marra M, Di Gregorio A, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(5):3052-61.
228. Anwer R, Baig LA, Musharraf M. Validation of HF-Bioelectrical Impedance Analysis versus Body Mass Index in Classifying Overweight and Obese Pakistani Adults. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2023;16:983-96.
229. Campa F, Gobbo LA, Stagi S, Cyrino LT, Toselli S, Marini E, et al. Bioelectrical impedance analysis versus reference methods in the assessment of body composition in athletes. *European journal of applied physiology*. 2022;122(3):561-89.
230. Bellido D, García-García C, Talluri A, Lukaski HC, García-Almeida JM. Future lines of research on phase angle: Strengths and limitations. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2023;24(3):563-83.
231. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *The American journal of clinical nutrition*. 2016;103(3):712-6.
232. da Silva BR, Orsso CE, Gonzalez MC, Sicchieri JMF, Mialich MS, Jordao AA, et al. Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2023;24(3):543-62.
233. Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2006;30(4):309-16.
234. Barrea L, Muscogiuri G, Laudisio D, Di Somma C, Salzano C, Pugliese G, et al. Phase Angle: A Possible Biomarker to Quantify Inflammation in Subjects with Obesity and 25(OH)D Deficiency. *Nutrients*. 2019;11(8).

235. Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2012;31(6):854-61.
236. Garlini LM, Alves FD, Ceretta LB, Perry IS, Souza GC, Clausell NO. Phase angle and mortality: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*. 2019;73(4):495-508.
237. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):3-17.
238. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(21):1673-80.
239. Feld J, Nissan S, Eder L, Rahat MA, Elias M, Rimar D, et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome and Adipocytokine Levels in a Psoriatic Arthritis Cohort. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2018;24(6):302-7.
240. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, Chen H, Yu Y, Lin Y, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PloS one*. 2012;7(10):e46740.
241. Johnson CM, Fitch K, Merola JF, Han J, Qureshi AA, Li WQ. Plasma levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  and adiponectin can differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2019;181(2):379-80.
242. Cho DH, Kim MN, Joo HJ, Shim WJ, Lim DS, Park SM. Visceral obesity, but not central obesity, is associated with cardiac remodeling in subjects with suspected metabolic syndrome. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2019;29(4):360-6.
243. Ho JE, McCabe EL, Wang TJ, Larson MG, Levy D, Tsao C, et al. Cardiometabolic Traits and Systolic Mechanics in the Community. *Circulation Heart failure*. 2017;10(5).
244. Makavos G, Ikonomidis I, Andreadou I, Varoudi M, Kapniari I, Loukeri E, et al. Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis. *The Canadian journal of cardiology*. 2020;36(1):100-11.

245. Frustaci A, Galea N, Dominici L, Verardo R, Alfarano M, Scialla R, et al. Interleukin-17A-Correlated Myocarditis in Patients with Psoriasis: Cardiac Recovery following Secukinumab Administration. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(12).
246. de Luis DA, Aller R, Romero E, Dueñas A, Perez Castrillon JL. Relation of phase angle tertiles with blood adipocytokines levels, insulin resistance and cardiovascular risk factors in obese women patients. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2010;14(6):521-6.
247. Canello R, Brunani A, Brenna E, Soranna D, Bertoli S, Zambon A, et al. Phase angle (PhA) in overweight and obesity: evidence of applicability from diagnosis to weight changes in obesity treatment. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2023;24(3):451-64.
248. Di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM, Pasanisi F, Scalfi L. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2021;40(9):5238-48.
249. Guida B, Trio R, Pecoraro P, Gerardi MC, Laccetti R, Nastasi A, et al. Impedance vector distribution by body mass index and conventional bioelectrical impedance analysis in obese women. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2003;13(2):72-9.
250. Marra M, Cioffi I, Sammarco R, Santarpia L, Contaldo F, Scalfi L, et al. Are Raw BIA Variables Useful for Predicting Resting Energy Expenditure in Adults with Obesity? *Nutrients*. 2019;11(2).
251. Ceolin J, de Borba EL, Mundstock E, de Oliveira JR, Mattiello R, Bodanese LC. Phase angle of bioimpedance as a marker of inflammation in cardiovascular diseases: A systematic review. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2023;112:112064.
252. Raji S, Bahrami LS, Arabi SM, Miandehi EE, Sobhani SR, Ataee Z, et al. The relationship between phase angle measurements and cardiovascular risk factor in adults: Insights from an epidemiologic cohort study. 2023;51:26-34.
253. Massari F, Iacoviello M, Scicchitano P, Mastropasqua F, Guida P, Riccioni G, et al. Accuracy of bioimpedance vector analysis and brain natriuretic peptide in detection of peripheral edema in acute and chronic heart failure. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2016;45(4):319-26.

254. Scicchitano P, Massari F. The role of bioelectrical phase angle in patients with heart failure. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2023;24(3):465-77.
255. Scicchitano P, Ciccone MM, Passantino A, Valle R, De Palo M, Sasanelli P, et al. Congestion and nutrition as determinants of bioelectrical phase angle in heart failure. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2020;49(6):724-8.
256. Alves FD, Souza GC, Aliti GB, Rabelo-Silva ER, Clausell N, Biolo A. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2015;31(1):84-9.
257. Alves FD, Souza GC, Clausell N, Biolo A. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2016;35(6):1530-4.
258. Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Durán M, Rodríguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2012;28(9):901-5.
259. Barrea L, Macchia PE, Di Somma C, Napolitano M, Balato A, Falco A, et al. Bioelectrical phase angle and psoriasis: a novel association with psoriasis severity, quality of life and metabolic syndrome. *Journal of translational medicine*. 2016;14(1):130.
260. Queiroz SA, Gonzalez MC, da Silva AMB, Costa JKA, de Oliveira CDR, de Sousa IM, et al. Is the standardized phase angle a predictor of short- and long-term adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction? A cohort study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2022;103-104:111774.
261. Reis FM, da Silva MZC, Reis N, Costa FL, da Silveira C, Barretti P, et al. Association between phase angle and coronary artery calcium score in patients on peritoneal dialysis. *Frontiers in nutrition*. 2022;9:912642.
262. Tsaousi G, Panagidi M, Papakostas P, Grosomanidis V, Stavrou G, Kotzampassi K. Phase Angle and Handgrip Strength as Complements to Body Composition Analysis for Refining Prognostic Accuracy in Cardiac Surgical Patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2021;35(8):2424-31.

## 10. KRATKI ŽIVOTOPIS

### OSNOVNI PODATCI

Datum rođenja: 28.02.1989.

Adresa: Bihačka 17, Split

E-mail: ivan.pletikosic@yahoo.com

Državljanstvo: hrvatsko

### OBRAZOVANJE

**1995.-2003.** Osnovna škola „*don Lovre Katić*“ Solin

**2003.-2007.** II. Gimnazija, Split

**2007.-2013.** Studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu, smjer: doktor medicine,

**2013.-2014.** pripravnički staž pri Zavodu za hitnu medicinu Splitsko dalmatinske županije.

**2014.** Državni stručni ispit

**2014.- danas** Doktorski studij „*Klinička medicina utemeljena na dokazima*“ Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

### Zaposlenje

**2015.-2021.** specijalizacija iz kardiologije, Klinika za bolesti srca i krvnih žila Klinički bolnički centar Split

**2021.-danas** specijalist kardiolog na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Klinički bolnički centar Split

### Prethodna zaposlenja



**2014. – 2015.** doktor medicine u timu 1 pri Zavodu za hitnu medicinu Splitsko-dalmatinske Županije;

### **NASTAVNE AKTIVNOSTI**

**2022.** - danas demonstrator na Katedri za medicinsku propedeutiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

### **STIPENDIJE**

**2009. – 2013.**- stipendija Grada Solina za uspješne studente

### **OSTALO**

**2010.-2013.** – studentski predstavnik u Etičkom povjerenstvu Medicinskog fakulteta u Splitu

**2013.** Studentska razmjena, [Universitätsklinikum Marburg](#), Njemačka.

### **PUBLIKACIJE I KONGRESNA PRIOPĆENJA**

1. Pletikosic I, Marasovic Krstulovic D, Bakovic D, Susilovic Grabovac Z, Tandara L, Martinovic Kaliterna D. Association of inflammatory biomarkers and disease activity with subclinical myocardial dysfunction in psoriatic arthritis. Sci Rep. 2023 Jun 26;13(1):10371.

doi: 10.1038/s41598-023-37412-6

2. Pletikosić I, Krstulović DM, Grabovac ZS, et al. Association of subclinical myocardial deformation and disease activity in psoriatic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:1276-1277.

3. Pletikosić, Ivan, Mustapić Ivona, Jurisic, Zrinka, Carević Vedran, Žižić, Ana. (2022). Hereditary transthyretin cardiac amyloidosis with phenotypic features of non-compaction

cardiomyopathy presenting as ventricular tachycardia – a case report. *Cardiologia Croatica*. 17. 197-198. 10.15836/ccar2022.197.

4. koautor knjige „*Intervencijsko liječenje kardiovaskularnih bolesti*“. Dino Mirić i sur. Medicinski fakulteta Sveučilišta u Splitu, 2023.

#### **SUDJELOVANJE NA STRUČNIM KONGRESIMA:**

**2018.** 12. kongres Hrvatskog kardiološkog društva. Zagreb, Hrvatska. – aktivni sudionik

**2018.** Simpozij Radne skupine za aritmije i elektrostimulaciju Hrvatskog kardiološkog društva, Opatija, Hrvatska

**2022.** 14. Kongres Hrvatskog kardiološkog društva. Zagreb, Hrvatska – aktivni sudionik

2023. 20. simpozij Radne skupine za aritmije, Opatija, Hrvatska

#### **EDUKCIJE I STRUČNO USVRŠAVANJE:**

**2014.** *Advanced Pediatric Life Support ( APLS )*, Split, Hrvatska

*Advanced Life Support ( ALS )*, Split, Hrvatska

**2015.** *Trening izvanbolničke hitne medicine*, Karlovac, Hrvatska

**2017.** „*Basic IPG course*“, Zagreb, Hrvatska

**2018.** „*Pacemaker Principles in Clinical Practice*“ Zagreb, Hrvatska

**2019.** „*The simulated implant training – pacemaker implantation*“ Istanbul, Turska

**2019.** „*ICD Principles in Clinical Practice*“, Zagreb, Hrvatska

**2019.** „*Hands-on training*“, Bratislava, Slovačka

**2022.** *The simulated implant training – CRT implantation*, Istanbul, Turska

**2022.** „*S-ICD surgical skills training*“, Budimpešta, Mađarska

**2023.** *Conduction system pacing training*, Prag, Češka

**2023.** „*European pacing symposium*“, London, Engleska

## **DODATNA ZNANJA**

STRANI JEZICI: Aktivno znanje engleskog jezika

RAD NA RAČUNALU: osnove PC računala i Windowsa, MS Word I - pisanje i obrada teksta, Ms Excel I – izrada tabličnih proračuna, Internet i rad na mreži.

VOZAČKA DOZVOLA: B kategorija