

## Utjecaj pretilosti na etiopatogenezu, tijek bolesti i liječenje spondiloartritisa

### *The influence of obesity on etiopathogenesis, course of the disease and treatment of spondyloarthritis*

Lucija Prtenjača<sup>1</sup>, Simeon Grazio<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

<sup>3</sup>Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Zagreb

---

#### Sažetak

Spondiloartritis predstavlja heterogenu grupu upalnih reumatskih bolesti koje zahvaćaju aksijalni skelet i/ili periferne zglobove i okolne strukture s mogućim izvanzglobnim manifestacijama. Cilj ovoga preglednog rada je evaluirati utjecaj pretilosti na etiopatogenezu, aktivnost bolesti i liječenje spondiloartritisa temeljeno na sistematskom pregledu literature. Pretilost negativno utječe na simptome, funkcionalnu sposobnost, ukupni teret bolesti, te mijenja farmakokinetiku određenih lijekova. TNF $\alpha$ -inhibitori pokazuju smanjenu učinkovitost kod pretilih bolesnika, te mogu dovesti do povećanja tjelesne mase i stvaranja abdominalnog tkiva. IL-12/23 inhibitori, poput ustekinumaba pokazuju manji učinak na povećanje tjelesne mase. Istraživanja o IL-17 i IL-23 inhibitorima, uključujući guselkumab, sugeriraju da pretilost nema značajan učinak na njihovu učinkovitost, dok su rezultati za IL-23 inhibitor, risankizumab proturječni. Primjena PDE4 inhibitora apremilasta povezuje se s gubitkom tjelesne mase i smanjenjem HbA1c vrijednosti, što ga čini pogodnim za bolesnike s metaboličkim sindromom. Za JAK-inhibitore, učinkovitost je uglavnom neovisna o tjelesnoj masi, iako je za tofacitinib primijećena smanjena učinkovitost kod bolesnika s indeksom tjelesne mase  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, dok za upadacitinib ne postoje dostupne kliničke studije koje evaluiraju utjecaj pretilosti na terapijski učinak. Zaključno, u bolesnika sa spondiloartritisima pretilost je ključan čimbenik u etiopatogenezi i teretu bolesti, a za neke lijekove/grupe lijekova važna je pri odabiru terapijskih opcija.

**Ključne riječi:** aksijalni spondiloartritis, liječenje, pretilost, psorijatični artritis

---

#### Summary

Spondyloarthritis is a heterogeneous group of inflammatory rheumatic diseases affecting the axial skeleton and/or peripheral joints and surrounding structures, with potential extra-articular manifestations. The aim of this review is to evaluate the impact of obesity on the etiopathogenesis, disease activity, and treatment of spondyloarthritis, based on a systematic review of the literature. Obesity negatively affects symptoms, functional ability, and overall disease burden, while also altering the pharmacokinetics of certain medications. Tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) inhibitors show reduced efficacy in obese patients and may contribute to weight gain and abdominal tissue development. Interleukin (IL)-12/IL-23 inhibitors, such as ustekinumab, demonstrate a lesser impact on weight gain. Research on IL-17 and IL-23 inhibitors, including guselkumab, suggests that obesity does not significantly affect their efficacy, although findings

for the IL-23 inhibitor risankizumab remain contradictory. The use of the phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor, apremilast, is associated with weight loss and reductions in HbA1c levels, making it suitable for patients with metabolic syndrome. For Janus kinase (JAK) inhibitors, efficacy is generally independent of body weight, although reduced effectiveness has been observed for tofacitinib in patients with a body mass index (BMI)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. However, there are no clinical studies evaluating the impact of obesity on the therapeutic effects of upadacitinib. In conclusion, obesity is a critical factor in the etiopathogenesis and disease burden of spondyloarthritis and plays a significant role in the selection of therapeutic options for certain drugs or drug classes.

**Keywords:** axial spondyloarthritis, treatment, obesity, psoriatic arthritis.

## Uvod

Spondiloartritisi (SpA) su skupina upalnih reumatskih bolesti koja zahvaća aksijalne (kralježnica i sakroilijakalni zglobovi) i/ili periferne zglobove, te okolozglobne strukture (artritis, entezitis, daktilitis), uz moguće izvanzglobne manifestacije na koži, očima, crijevima ili ostalim organima i organskim sustavima. U SpA ubrajamo različite entitete, a prema klasifikaciji ASAS-a (*od engl. Assessment for SpondyloArthritis international Society*), čelne međunarodne organizacije za SpA, prema dominantnim obilježjima bolesti, SpA dijelimo na aksijalne (skr. axSpA) i periferne (skr. pSpA). S obzirom na to jesu li upalne ili postupalne promjene jasno vidljive na sakroilijakalnim zglobovima ili samo na magnetskoj rezonanciji (MR), axSpA dijelimo na radiografski (skr. r-axSpA), što je noviji naziv za ankilozantni spondilitis i na neradiografski SpA (skr. nr-axSpA).<sup>1</sup> Prema modificiranim Njujorškim kriterijima, za definitivnu dijagnozu aksijalnog SpA potrebno je, uz radiološki kriterij (potvrđen sakroilitisom II. stupnja obostrano ili III. i IV. stupnja jednostrano), barem jedan klinički kriterij (upalna križobolja dulja od tri mjeseca koja se poboljšava vježbanjem, ograničena pokretljivost slabinske kralježnice ili ograničenje normalnog širenja prsnog koša u odnosu na dob i spol).<sup>2</sup>

U grupu pSpA spadaju reaktivni artritis (skr. ReA), enteropatski artritis (skr. EA), nediferencirani spondiloartritis (skr. uSpA) i najzastupljeniji psorijatični spondiloartritis (skr. PsA). Uz periferni artritis, patognomonično i najvjerojatnije inicijalno zbivanje je upala u području enteza (na hvatištu tetive ili ligamenta za kost), najčešće Ahilove tetive, plantarne fascije, patele, velikog trohantera, ali i drugih tetiva, kao i enteza u proksimalnim i distalnim interfalangealnim zglobovima.<sup>3</sup> Za dijagnozu najčešćeg entiteta iz skupine pSpA, PsA danas su široko prihvaćeni klasifikacijski CASPAR (*od engl. Classification criteria for Psoriatic Arthritis*) koji su doneseni 2006. godine, s visokom specifičnošću (98,7%) i osjetljivošću (91,4%). Bolesnik je zadovoljio kriterije za PsA ako uz upalnu bolest zglobova, kralježnice ili enteza ima barem tri boda iz

navedenih pet kategorija: prisustvo psorijaze (dva boda), psorijatične promjene noktiju, negativan nalaz reumatoidnog faktora, prisutan daktilitis ili potvrđen od reumatologa i radiografski evidentirano jukstaartikularno stvaranje nove kosti.<sup>4</sup> Zbog zajedničkih etiopatogenetskih i kliničkih poveznica PsA i psorijaze (PsO) u novije se vrijeme sve češće koristi naziv psorijatična bolest.

Kada govorimo o epidemiologiji SpA najčešći je r-axSpA/AS čija prevalencija značajno ovisi o prevalenciji HLA-B27, iznosi od 0,1 do 1,4% opće populacije<sup>5</sup>, a slijedi ga PsA s prevalencijom između 0,06 - 0,21% opće populacije.<sup>6</sup>

U liječenju SpA koristimo različite nefarmakološke (npr. rehabilitacijsko liječenje) i farmakološke modalitete, a među potonjima temelj čine nesteroidni antireumatici (skr. NSAR) koji su prva linija liječenja. Za neke entitete u sklopu SpA u terapiji primjenjujemo lijekove koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti (skr. DMARDs, *od engl. disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Tradicionalni DMARD-i koji se nazivaju sintetski konvencionalni (engl. skr. csDMARDs), kao što su metotreksat (skr. MTX), leflunomid (skr. LEF) ili sulfasalazin (skr. SSZ) indicirani su u liječenju perifernih oblika bolesti. Zadnjih gotovo dvadeset godina u liječenju bolesnika sa SpA-om koristimo biološke i bioslične lijekove, te ciljane sintetske molekule (*engl. Biologic DMARDs*, skr. bDMARDs; *biosimilar DMARDs*, skr. bsDMARDs; *target synthetic DMARDs*, skr. tsDMARDs). Ti lijekovi imaju značajno bolju učinkovitost u smislu smanjenja upale, usporavanja strukturnih oštećenja i poboljšanja funkcionalne sposobnosti, a u konačnici i kvalitete života tih bolesnika.<sup>7</sup> U bDMARD-e koji su indicirani u SpA spadaju inhibitori čimbenika nekroze tumora-alfa (*engl. Tumor necrosis factor- $\alpha$* , skr. TNF $\alpha$  inhibitori) (infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol i etanercept), inhibitori interleukina-17 (skr. IL-17) (npr. sekukinumab i iksekizumab), inhibitor interleukina-12/23 (skr. IL-12/23) (ustekinumab) i inhibitori interleukina-23 (npr. guselkumab i risankizumab). Grupa tsDMARD-a su male molekule, proizvedene kemijskim putem koje djeluju na intracelularnoj razini, a glavna im je

prednost u odnosu na ranije navedene lijekove oralna primjena. U toj skupini lijekova u liječenju bolesnika sa SpA primjenjujemo inhibitore Janus kinaze (skr. JAK inhibitori), tofacitinib i upadacitinib, te inhibitor fosfodiesteraze 4 (skr. PDE-4), apremilast.

Hrvatsko reumatološko društvo zadnju verziju preporuka liječenja bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom dalo je 2017. godine (uz dopune za JAK inhibitore 2021. i 2022. godine) na način da se prije biološkog lijeka u dominantno aksijalnom obliku SpA moraju primijeniti minimalno dva NSAR-a u protuupalnoj dozi u trajanju od najmanje jedan mjesec, dok je za pSpA preduvjet za liječenje bDMARDs-om ili tsDMARDs-om nedostatna učinkovitost najmanje dva csDMARDs-a (MTX, LEF i/ili SSZ) u trajanju od najmanje dva mjeseca po lijeku.<sup>8</sup> Prema ASAS/EULAR-ovim (od engl. *Assessment in Spondyloarthritis International Society/European Alliance of Associations for Rheumatology*) preporukama farmakološkog liječenja axSpA iz 2022. godine naglašava se potreba ciljanog liječenja s tim da su NSAID prva linija terapije, ako nisu učinkoviti nakon 4-6 tjedana liječenja ili ako postoji kontraindikacija za liječenje, preporučuje se započeti biološku terapiju.<sup>9</sup> EULAR-ove smjernice za PsA iz 2023. god. kao kriterije za primjenu bDMARD-a ili tsDMARD-a navode prethodnu primjenu csDMARDs-a, dok se JAK inhibitori preporučuju tek nakon neuspjeha drugih lijekova, uz posebnu procjenu kardiovaskularnih i malignih rizika bolesnika. Naglašava se važnost odabira terapije na temelju ekstraartikularnih manifestacija (uveitis, psorijaza, simptomi upalne bolesti crijeva). Inhibitori IL-17 i IL-23 imaju važnu ulogu u liječenju bolesnika s PsA, posebno u onih koji ne reagiraju na TNF $\alpha$  inhibitore i onih s teškim kožnim i zglobnim manifestacijama.<sup>10</sup>

Što se tiče praćenja aktivnosti bolesti, za aksijalni oblik se najčešće koristi upitnik BASDAI (od engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) i noviji ASDAS (od engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), a potonji uključuje i objektivni parametar upale sedimentacija eritrocita (SE) ili C-reaktivni protein (CRP).<sup>11</sup> Za PsA nema opće prihvaćenog instrumenta, već se najčešće primjenjuju DAPSA (od engl. *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*), te DAS66/68 (od engl. *Disease activity score*, temeljen na 66 otečenih i 68 bolnih zglobova) upitnik, koji u svom izračunu u složenoj formuli uključuje broj bolnih i otečenih zglobova, bolesnikovu opću procjenu aktivnosti bolesti, ocjenu intenziteta boli i SE ili CRP.<sup>12,13</sup>

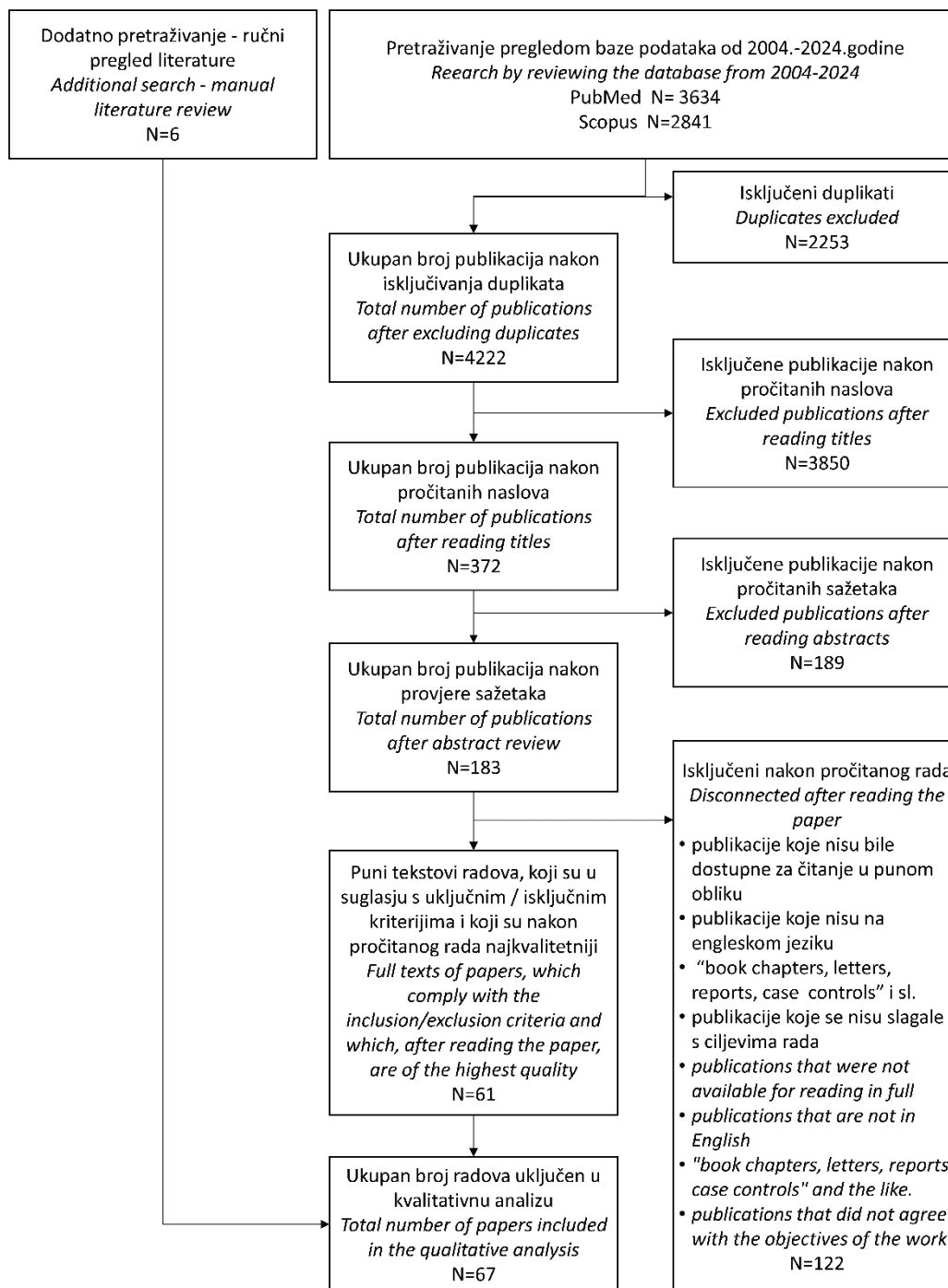
Pretilost i prekomjerna tjelesna masa veliki su javnozdravstveni problem diljem svijeta. Prema

kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), najčešće korištena antropometrijska mjera za definiranje stupnja uhranjenosti je indeks tjelesne mase (skr. ITM, engl. *Body mass index*, skr. BMI). Normalna vrijednost ITM-a je između 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>, prekomjerna tjelesna masa je između 25-30 kg/m<sup>2</sup>, dok je za pretilost ITM  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> (13). Obzirom na to da ITM procjenjuje ukupnu masu, a ne razlikuje masnu i nemasnu tjelesnu masu, postoje validirane mjere koje nam mogu dodatno pomoći u procjeni posebnih oblika debljine. Za abdominalnu debljinu to su odnos opsega struka i bokova (engl. *waist-hip ratio*, skr. WHR), dok su primjeri preciznijih metoda za mjerenje sastava tijela bioelektrična impedancija i denzitometrija.<sup>14,15</sup> Visceralna debljina smatra se ključnim čimbenikom u razvoju dislipidemije, inzulinske rezistencije, hipertenzije, ateroskleroze i kardiovaskularnih (KV) događaja.<sup>16</sup> Prema SZO 2022. godine 43% odraslih osoba u dobi od 18 godina i više (43% muškaraca i 44% žena) imali su prekomjernu tjelesnu masu, što predstavlja javnozdravstveni problem epidemijskih razmjera.<sup>17</sup> SZO procjenjuje da će do 2025. godine oko 167 milijuna ljudi, uključujući odrasle i djecu, ugroziti svoje zdravlje zbog prekomjerne tjelesne mase i/ili pretilosti.<sup>17</sup> Cilj ovoga pregleda je evaluirati utjecaj pretilosti na etiopatogenezu, aktivnost bolesti i liječenje SpA, uz sistematski pregled literature.

### Pregled literature

Sistematski pregled literature proveden je kroz pregled baza Medline i Scopus po sljedećim ključnim riječima: „*spondyloarthritis*“ and/or „*axial spondyloarthritis*“ and/or „*psoriatic arthritis*“ and „*body mass index*“ and/or „*obesity*“, za razdoblje od 01.02.2004. do 01.02.2024. U obzir su uzeti sljedeći tipovi radova na engleskom ili na hrvatskom jeziku sukladno hijerarhiji medicine utemeljene na dokazima: sistematski pregledi literature, pregledi literature, meta-analize, kontrolirane studije, te opservacijske studije. Hodogram pretraživanja literature prikazana je na slici 1.

Prvotno pretraživanje literature napravio je jedan koautor, te je prema ključnim riječima nađeno ukupno 6475 radova. Potom su oba autora analizirali sažetke svih radova, te uz izostavljanje duplih radova i naslova radova koji se nisu uklapali u kriterije našeg istraživanja ili nisu bila dostupna za otvoren pristup čitanja, učinili dodatni odabir na 183 rada, koje su pročitali in extenso, te izdvojili 61 rad koje su prema njihovom mišljenju o sadržaju i kvaliteti (bez formalne evaluacije) uzeti u obzir za ovaj pregled. Dodatno su uzeta u obzir istraživanja pronađena ručnim pregledom relevante literature (6 radova).



Slika 1. Hodogram pretraživanja literature  
Figure 1 Literature search flow chart

### Etiopatogeneza i utjecaj pretilosti u psorijatičnom artritisu i aksijalnom spondiloartritisu

Pretilost utječe na patogenezu i klinički tijek upalnih reumatskih bolesti poput psorijatičnog artritisa (PsA) i aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) kroz višestruke mehanizme povezane s kroničnom

upalom i biomehaničkim opterećenjem. Bijelo masno tkivo djeluje kao endokrini organ koji izlučuje proupalne citokine i adipokine, uključujući TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23, leptin, rezistin i adiponektin.<sup>18,19</sup> Osim sistemskih učinaka, lokalizirane nakupine masnoga tkiva unutar zglobova pridonose razvoju entezitisa, artritisa i gubitka koštane mase.<sup>18</sup> Povećanje tjelesne mase povezano je s porastom razina leptina i

rezistina, te smanjenjem adiponektina, što dodatno pogoršava upalni milje. Pretilost povećava rizik od upale na entezana, što se smatra ključnim inicijalnim događajem u etiopatogenezi spondiloartritisa.<sup>20,21</sup> Povećano mehaničko opterećenje može pogoršati entezitis dovodeći do kronične upale i stvaranja nove kosti.<sup>22</sup> S druge strane, istraživanja su pokazala da gubitak tjelesne mase značajno smanjuje razinu proupalnih citokina i poboljšava kliničke pokazatelje bolesti. Primjerice, studija provedena na bolesnicima s PsA s ITM-om  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> koji su bili na vrlo niskoj energetske dijeti (VLED, od eng. skr. *Very Low Energy Diet*) pokazala je 18,6% smanjenje tjelesne mase nakon šest mjeseci, uz smanjenje serumskih razina IL-23 i leptina, te povećanje visoko molekularnog adiponektina, što je dovelo do poboljšanja simptoma bolesti, uključujući smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova, te smanjenje CRP-a.<sup>23,24</sup> Prevalencija pretilosti u PsA iznosi 27%, što je više u usporedbi s psorijazom (skr. PsO) i reumatoidnim artritisom (skr. RA), a raste s težinom kliničke slike.<sup>25</sup> Populacijska studija iz Ujedinjenog Kraljevstva s više od 75000 bolesnika pokazala je veći rizik od razvoja PsA kod osoba s PsO i prekomjernom tjelesnom masom (ITM  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ili ekstremnom pretilošću (ITM  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) u usporedbi sa PsO i ITM  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. (15). Pretili bolesnici s PsA češće koriste nesteroidne protuupalne lijekove (NSAR), bez obzira na broj bolnih i otečenih zglobova.<sup>26</sup>

U bolesnika s axSpA pretilost je također češći komorbiditet nego u općoj populaciji. I u ovoj skupini bolesnika istraživanja su pokazala da pretili bolesnici u usporedbi s onima normalne tjelesne mase imaju povećanu aktivnost bolesti, više stope artritisa (62,5% prema 56,1%), entezitisa pete (75,7% prema 68,2%) i povišene razine CRP-a (75,7% prema 59,8%). Nadalje, stopa definitivnih radiografskih promjena na sakroilijakalnim zglobovima također je u odnosu na one s normalnom tjelesnom masom bila viša u pretilih bolesnika (83,5%, prema 74%).<sup>27</sup> Osim toga, prisutnost centralne pretilosti, osobito kod žena, povezana je s lošijom funkcijom i kvalitetom života, mjereno BASFI i HAQ upitnicima prema studiji iz Irskog registra.<sup>28</sup> Biomehanički stres uzrokovan pretilošću dodatno pridonosi stvaranju sindezmofta i prijeloma kralježaka. Kim i sur. pokazali su da je ITM neovisni čimbenik povezan s višim vrijednostima mSASSS skora (od engl. skr. *modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score*), koji mjeri stupanj radiografskih promjena kralježnice.<sup>29</sup> Gubitak tjelesne mase smanjuje upalne parametre, poboljšava funkcionalnost i može ublažiti progresiju bolesti, čime postaje ključan cilj u liječenju bolesnika s axSpA i pretilošću.

Kada govorimo o fizičkom opterećenju kao početnoj etiopatogenetskoj promjeni u SpA, kod odluke o strategijama liječenja i rehabilitacije temeljenima na fizičkim vježbama, kao ključnima za bolesnike sa axSpA, teško je odrediti granicu gdje prestaje fiziološko opterećenje, a gdje započinje patološki biomehanički stress.<sup>30</sup> Da je ITM neovisni čimbenik rizika i za radiografske prijelome kralježnice u bolesnika s axSpA dokazali su Mass Fiona i sur.<sup>31</sup> Više blažih prijeloma kralješaka primijećeno je u bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom (ITM  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>). Njihovi rezultati podupiru hipotezu da viši ITM može dovesti do kompresivnih prijeloma zbog mikropukotina tijela kralješaka, kao rezultata dugotrajnog opterećenja. ITM je povezan s aksijalnim i perifernim stvaranjem nove kosti i upalom enteza, što je podržano ograničenim brojem studija u literaturi, no međutim, još uvijek nedostaju studije magnetske rezonancije (MR), koje bi bolje razjasnile učinak ITM-a na sakroilijakalne zglobove i upalu na kralježnici. Ovi nalazi naglašavaju važnost kontrole tjelesne mase u bolesnika s PsA i axSpA kako bi se smanjila aktivnost bolesti, poboljšali ishodi liječenja, te prevenirao razvoj komorbiditeta.

#### **Pretilost kao čimbenik učinka farmakološkog liječenja u psorijatičnom artritisu i aksijalnom spondiloartritisu**

Odnosi između pretilosti i masnoga tkiva, te liječenja upalnih reumatskih bolesti su dvosmjerni. Lijekovi mogu utjecati na tjelesnu masu i sastav tijela liječenih bolesnika, dok pretilost zauzvrat može utjecati na klinički odgovor, odnosno učinkovitost lijekova pa je važno uzeti ju u obzir kao sastavnicu strategije liječenja.<sup>27</sup> Dobar primjer utjecaja pretilosti na ishode u SpA, neovisno o farmakološkim opcijama, je rad Eder i sur. u kojem je na kohorti od 557 bolesnika s PsA, praćenih kroz 6-12 mjeseci, te podijeljenih u odgovarajuće kategorije prema ITM, utvrđeno da bolesnici u višim kategorijama (prekomjerna tjelesna masa i pretili) imaju nižu vjerojatnost postizanja MDA u odnosu na najnižu kategoriju ITM.<sup>26</sup>

#### **Međuodnos pretilosti i konvencionalnih sintetskih lijekova koji mijenjaju tijek upalnih reumatskih bolesti**

Od csDMARD-ova u liječenju bolesnika s PsA, MTX je standardno prva opcija liječenja, a povezan je s trendom najčešće umjerenog povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza. MTX ne utječe na tjelesnu masu ili ITM, ali kako je pretilost rizični čimbenik za toksičnost jetre povezanu s uzimanjem

toga lijeka, važno je razmotriti učinke pretilosti na jetru prije početka liječenja.<sup>32</sup> U aktualnim GRAPPA (od engl. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) preporukama za liječenje psorijatične bolesti iz 2021. godine MTX i leflunomid se izdvajaju kao lijekovi koje bi trebali uvoditi s oprezom budući da bolesnici s pretilošću imaju veću učestalost masne bolesti jetre, pa se i očekuje viša vjerojatnost povišenih jetrenih enzima.<sup>33</sup> S druge strane postoje brojni podaci koji podupiru ulogu MTX-a u snižavanju KV rizika. Zaštitni učinak MTX-a povezan je sa smanjenjem upalnog odgovora, pa iako je većina studija izvedena iz populacije s RA, ima podataka i o utjecaju na bolesnike s PsA.<sup>32</sup> U kliničkoj studiji koja je proučavala sigurnost MTX na metabolizam glukoze u bolesnika s PsA i metaboličkim sindromom (skr. MetS), nađeno je da glikozilirani hemoglobin u ovih bolesnika ne pokazuje razliku neposredno prije i 12 tjedana nakon početka terapije. Autori su zaključili da je MTX kod bolesnika s PsA i MetS-om siguran lijek, ne pokazuje hiperglikemijski efekt, već, štoviše, dovodi do smanjenja glikoziliranog hemoglobina na polovinu početne vrijednosti (oko 0,4 jedinice) od one koja je inače zapažena primjenom metformina (0,8 jedinica).<sup>34</sup>

#### **Međuodnos pretilosti i inhibitora čimbenika nekroze tumora – alfa (TNF $\alpha$ inhibitori)**

Veći ITM može utjecati na volumen distribucije TNF $\alpha$ -inhibitora, kao i na njihovu eliminaciju, što posljedično može rezultirati nedovoljnom koncentracijom i smanjenom učinkovitošću.<sup>35,36</sup> Infliksimab je jedini TNF $\alpha$ -inhibitor koji se rutinski primjenjuje intravenozno u dozi prema tjelesnoj težini, dok se drugi TNF $\alpha$ -inhibitori primjenjuju u režimu fiksne doze, iako golimumab i adalimumab imaju mogućnost primjene u dvije doze. Pitanje je izazivaju li TNF $\alpha$ -inhibitori sustavno debljanje kao nuspojavu i ako da, u kojem vremenskom razdoblju možemo očekivati povećanje tjelesne težine? Odgovor na ta pitanja dali su podaci koji su pokazali da TNF $\alpha$ -inhibitori dovode do povećanja tjelesne mase, ITM-a, ali i promjene u sastavu tijela u smislu povećanja abdominalnog masnog tkiva.<sup>37</sup> Ono što je nejasno je koji je mehanizam ovoga učinka i zašto se to ne događa kod svih, već samo kod nekih bolesnika. S druge strane TNF $\alpha$ -inhibitori povezani su s povoljnim učinkom na nekoliko komponenti MetS-a, uključujući opseg struka, razine triglicerida i HDL-a, kao i na razinu glukoze u krvi.<sup>38</sup> Danski i islandski registri (*DANBIO* i *ICEBIO*) predstavljaju najveću kohortu bolesnika za PsA kod kojih je ispitan utjecaj ITM-a na učinkovitost terapije. Højgaard i sur.

analizirali su podatke 1271 bolesnika, te su pokazali da pretilost smanjuje vjerojatnost dobrog ili umjerenog odgovora na terapiju, te istovremeno povisuje rizik od prekida liječenja.<sup>39</sup> Najpoznatije kliničke studije utjecaja debljine na učinkovitost bioloških lijekova, konkretno TNF $\alpha$ -inhibitora, su kontrolirane studije di Minna i sur. u kohorti bolesnika s PsA. U prospektivnoj kohornoj studiji 135 pretilih i 135 ispitanika s normalnom tjelesnom masom liječenih TNF $\alpha$ -inhibitorima i praćenih tijekom 24 mjeseca, nakon 12 mjeseci 36,3 % bolesnika (98 od 270) postiglo je MDA. Učestalost pretilosti bila je značajno veća među onima koji nisu postigli MDA (64,0%) u usporedbi s onima koji su postigli MDA (25,5%). Dakle, rezultati su pokazali da je pretilost negativni prediktor za postizanje i održavanje MDA kod bolesnika s PsA-om koji započinju liječenje TNF $\alpha$ -inhibitorima. Među bolesnicima koji su postigli MDA nakon 12 mjeseci pretilost je bila povezana i s lošijom prognozom održavanja MDA nakon 24 mjeseca.<sup>40</sup> Isti su autori izvijestili da je smanjenje tjelesne mase poboljšalo stopu odgovora TNF $\alpha$ -inhibitora među pretilim bolesnicima.<sup>41</sup> Gremese i sur. analizirali su utjecaj pretilosti kod bolesnika s aktivnim axSpA (definiranim kao BASDAI  $\geq$  4) liječenih TNF $\alpha$ -inhibitorima (adalimumabom, etanerceptom i infliksimabom) pokazujući da je veći ITM povezan s nižom stopom postizanja BASDAI 50 (najmanje 50%-tno smanjenje od početne vrijednosti). Analizirajući ishode temeljene na terapiji infliksimabom, stopa odgovora BASDAI50 bila je 79,0% u ispitanika normalne tjelesne mase, 56,7% u ispitanika s prekomjernom tjelesnom masom i 16,7% u pretilih ispitanika ( $p < 0,001$ ), dok takve razlike nisu zamijećene u ispitanika liječenih adalimumabom i etanerceptom.<sup>42</sup> U još jednoj retrospektivnoj studiji uzorka 155 bolesnika s aktivnim AS na terapiji infliksimabom dokazano je da visoki ITM negativno utječe na terapiju infliksimabom, te je tako BASDAI50 odgovor postignut u 77,6% u ispitanika normalne tjelesne mase, 48,9% u onih prekomjerne tjelesne mase i 26,5% u pretilih ( $p < 0,0001$ ). I u ovom slučaju veći ITM bio je povezan s nižom stopom odgovora na infliksimab i prema ostalim ishodima najmanje 50%-tnog smanjenja: VAS50 ( $p < 0,0001$ ), CRP50 ( $p = 0,0001$ ) i NSAID50 ( $p = 0,06$ ).<sup>43</sup>

#### **Međuodnos pretilosti i inhibitora interleukina-17 (IL-17)**

Ekspresija citokina IL-17A ima ključnu ulogu u patofiziologiji PsO, PsA i axSpA. Inhibitori IL-17A pokazuju učinkovitost u liječenju višestrukih aspekata SpA, uključujući bol, entezitis, sinovitis,

eroziju kosti, stvaranje nove kosti i PsO.<sup>44</sup> Iako se klirens sekukinumaba i volumen distribucije povećavaju s povećanjem tjelesne mase, studije koje su uključivale bolesnike s PsA izvijestile su o usporedivim rezultatima učinkovitosti i sigurnosti za sekukinumab u pretilih bolesnika i onih normalne tjelesne mase, dok terapijski odgovori na liječenje sekukinumabom glede tjelesne mase u bolesnika s axSpA, nisu dosljedni. Iz dostupnih dugoročnih podataka za sekukinumab u bolesnika s PsA, praćenja 1-5 godina, čini se da tjelesna masa ne utječe na učinkovitost i sigurnost sekukinumaba.<sup>45-49</sup>

U studiji Eviatara i sur. u kojoj su bolesnici s PsA liječeni sekukinumabom ili TNF $\alpha$ -inhibitorima, viša tjelesna masa nije utjecala na retenciju sekukinumaba.<sup>50</sup> U velikoj studiji 2301 bolenika s PsA liječenih TNFi, ustekinumabom ili sekukinumabom, potonji lijek je pokazao najbolju retenciju, a bez značajnog utjecaja pretilosti.<sup>51</sup> Zanimljivo je da u prospektivnoj kliničkoj studiji na uzorku od 100 bolesnika s PsA liječenih sekukinumabom, podijeljenih u dvije grupe prema ITM-u, (ITM <25 kg/m<sup>2</sup> i ITM  $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>) nakon 6 mjeseci liječenja pokazano je da su bolesnici s prekomjernom tjelesnom masom/pretili imali bolji terapijski odgovor na sekukinumab u usporedbi s bolesnicima normalne tjelesne mase (p=0,05).<sup>52</sup> U podanalizi rezultata AQUILA studije, opservacijskom multicentričnom istraživanju o primjeni sekukinumaba u PsA i axSpA, bolesnici s PsA, normalne tjelesne težine imali su numerički bolji srednji rezultat PsAID upitnika (*od engl. Psoriatic Arthritis Impact of Disease*) i globalne bolesnikove ocjene u odnosu na one s prekomjernom tjelesnom težinom i pretile.<sup>53</sup>

Što se tiče axSpA u velikoj studiji iz turskog registra bioloških lijekova (TURKBIO), u onih liječenih sekukinumabom pokazano je da nakon 3, 6 i 12 mjeseci liječenja između tri skupine ITM nije bio različit u terapijskom odgovoru, uključivo ishode aktivnosti bolesti: BASDAI50, ASAS20, ASDAS niske aktivnosti bolesti i ASDAS-CI, (skr. *ASDAS-clinical important improvement*). Također, nađena je slična stopa retencije lijeka nakon 12 mjeseci u svim skupinama ITM-a (p>0,05).<sup>54</sup> U prospektivnoj studiji García-Dorta i sur. pretili bolesnici s axSpA pokazali su različite stope retencije sekukinumaba nakon 12 mjeseci, ovisno o spolu, na način da su pretile žene u odnosu na nepretile imale bolju retenciju (99% u odnosu na 93%), dok su pretili muškarci u odnosu na nepretile pokazali niže stope zadržavanja liječenja istim lijekom (64% u odnosu na 80%).<sup>55</sup>

Iako se i za iksekizumab, kao i za sekukinumab, klirens lijeka i volumen distribucije povećavaju s povećanjem tjelesne mase<sup>56</sup>, kontrolirane kliničke

studije faze 3 u indikaciji PsO, UNCOVER 1,2,3 pokazale su njegovu učinkovitost u liječenju umjerene do teške psorijaze, bez obzira na tjelesnu masu.<sup>33</sup> Također, u dvostruko slijepim multicentričnim randomiziranim studijama faze 3, SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2, u kojima su uključeni bolesnici s aktivnim PsA i neadekvatnim terapijskim odgovorom na biološki lijek odnosno na barem jedan TNF $\alpha$ -inhibitor, rezultati primarnog ishoda, ACR20 (20%-tno poboljšanja u kriterijima odgovora ACR) u 24. tjednu, kao i sigurnosni profil iksekizumaba, bili su slični u svim kategorijama tjelesne mase, odnosno među njima nije bilo značajne razlike.<sup>57</sup>

### Međuodnos pretilosti i inhibitora interleukina-12/23 (IL-12/23)

IL12/IL-23 inhibitor, ustekinumab se u PsA primjenjuje u dozama 45 i 90 mg, potonja u bolesnika tjelesne mase veće od 100 kg, s koegzistirajućom umjerenom do teškom PsO. U PSUMMIT-s multicentričnoj kliničkoj studiji ACR20 terapijski odgovor postignut je u 24. tjednu bez obzira na tjelesnu masu i konkomitantni MTX, s tim da su gledano numerički, rezultati bili bolji u bolesnika koji nisu uzimali MTX u odnosu na one na MTX-u i one koji su imali više od 100 kg u odnosu na one tjelesne mase  $\leq$ 100 kg, u oba slučaja zbog višeg placebo odgovora u onih koji su uzimali MTX i imali  $\leq$ 100 kg.<sup>58</sup> Za promjenu tjelesne mase tijekom liječenja ustekinumabom podaci su proturječni. U radu Tussirota i sur., ustekinumab je bio povezan s promjenom tjelesne mase u bolesnika s PsO, na način da je povećao ITM za 3,5%.<sup>7</sup> Međutim, u prospektivnoj studiji koja je uspoređivala učinke infliksimaba i ustekinumaba na tjelesnu težinu i ITM u bolesnika s PsO tijekom 7 mjeseci, infliksimab je bio značajnije povezan s promjenom ovih parametara.<sup>59</sup> Nakon navedenog razdoblja otprilike 45% bolesnika liječenih infliksimabom pokazalo je povećanje ITM od > 2%, u usporedbi samo 11% bolesnika koji su liječeni ustekinumabom (p= 0,01).<sup>59</sup>

### Međuodnos pretilosti i inhibitora interleukina-23 (IL-23)

Za guselkumab, IL-23p19 inhibitor, u post-hoc analizama kliničkih studija DISCOVER-1 i DISCOVER-2, u indikaciji PsA, nije primijećena značajna razlika u stopama odgovora ACR20 među grupama ITM-a. Slični su nalazi opaženi i za druge ishode odgovora, ACR50, ACR70, HAQ i MDA.<sup>60</sup> Iako tjelesna masa može utjecati na njegovu farmakokinetiku (klirens i distribuciju), guselkumab se primjenjuje u fiksnoj dozi neovisno o tjelesnoj

masi, dok sam lijek ne povećava tjelesnu masu niti mijenja metabolizam lipida i glukoze.<sup>61</sup> Subanalize iz ispitivanja faze III (Voyage 1 i 2) u bolesnika s PsO pokazale su održivu superiornu učinkovitost guselkumaba u usporedbi s adalimumabom i placebo u svim kategorijama tjelesne mase.<sup>61</sup> Za lijek iste klase, risankizumab, rezultati vezani za prekomjernu tjelesnu masu i pretilost proizlaze iz studija bolesnika s PsO. Specifični podaci o utjecaju risankizumaba na debljinu nisu eksplicitno navedeni iz originalnih KEEPSAKE studija u kojima je risankizumab u dozi od 150 mg značajno poboljšao kliničke manifestacije PsA u bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na csDMARD-ove ili ih nisu tolerirali.<sup>62</sup> Studija u indikaciji PsO pokazala je da je risankizumab učinkovit u bolesnika s različitim ITM-om, uključujući one s ITM >30 kg/m<sup>2</sup>, odnosno nije uočena značajna razlika u postotku poboljšanja PASI (od engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) među tim bolesnicima.<sup>63</sup> Analiza odnosa izloženosti i odgovora u kliničkim ispitivanjima (ULTIMMA) faze II i III pokazala je, iako su razine risankizumaba u krvi kod bolesnika težih od 100 kg bile 30% niže u odnosu na bolesnike s manjom težinom, da su te razine bile unutar terapijskog raspona. Prosječne vrijednosti razina lijeka u krvi kod bolesnika težih od 100 kg i 120 kg bile su u području krivulje odgovora blizu maksimalnog odgovora, što sugerira da je propisana doza optimalna i za pretila bolesnike.<sup>57</sup> Talijanska retrospektivna studija procijenila je sigurnost i učinkovitost IL-23 inhibitora (guselkumaba, risankizumaba i tildrakizumaba) do 52 tjedna liječenja u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom u umjerenj i teškoj PsO.<sup>64</sup> Učinkovitost risankizumaba kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću nije se razlikovala u odnosu na bolesnike s nižim ITM-om. Kako nisu primijećene značajne razlike u stopama odgovora na PASI među kohortama bolesnika prekomjerne tjelesne mase i pretilih, zaključak je da je profil učinkovitosti i sigurnosti ovih lijekova neovisan o tjelesnoj masi. Međutim, u studiji Mastorina i sur., pretilost, prethodna biološka terapija i veća zahvaćenost zglobova pokazala se kao negativan prediktor odgovora na liječenje risankizumabom. U postizanju PASI 100 u 28. tjednu, taj je ishod postiglo 22% pretilih bolesnika u usporedbi s 58% nepretilih (p = 0,007). Slične značajne razlike uočene su i u postizanju PASI 100 u 40. tjednu. Dakle, prema rezultatima ovoga istraživanja pretilost je identificirana kao značajan negativan čimbenik u postizanju potpunog kliničkog odgovora (PASI 100) i smanjenju težine bolesti (PASI <3) kod bolesnika liječenih risankizumabom.<sup>65</sup> Potonji rezultati su oprečni rezultatima češke studije Gkalpakiois i sur. u

čijem radu nisu pronađene značajne razlike u bolesnika s većim ITM-om.<sup>66</sup> Mora se imati na umu da je u studiji Mastorina i sur. korištena granična vrijednost ITM od 30 kg/m<sup>2</sup>, dok su u većini drugih studija analizirane razlike ITM-a od <25 kg/m<sup>2</sup> u odnosu na ≥25 kg/m<sup>2</sup>.

### Međuodnos pretilosti i apremilasta

Apremilast je inhibitor PDE4 odobren za liječenje PsA i umjerenog/teškog PsO. Uz poticanje upalnog procesa, čini se da je PDE4 također uključen u poremećaj lipida i glukoze, steatoze jetre, promjene lipolize i neuroendokrine promjene. Njegova inhibicija povezana je s gubitkom težine i smanjenjem HbA1c.<sup>67</sup> U kliničkoj studiji koju su proveli Mazzalli i sur. zapažen je bolji terapijski odgovor na apremilast kod bolesnika sa šećernom bolesti u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti, uz smanjenje razine glukoze u krvi, te ukupnog LDL kolesterola.<sup>68</sup> Na temelju ovih nalaza, apremilast bi mogao biti prikladan terapijski izbor u bolesnika s PsO/PsA i MetS.

### Međuodnos pretilosti i inhibitori janus-kinaze (JAK)

Tofacitinib i upadacitinib su JAK inhibitori u nas odobreni za liječenje radiografskog axSpA i PsA. U PsA većina proupalnih citokina uključenih u patogenezu PsA signalizira se kroz JAK/STAT put, a sve veći broj dokaza ukazuje na uključenost ovoga puta u šećernoj bolesti i pretilosti. Aktivacija JAK/STAT puta može smanjiti učinkovitost inzulinskog signala, pri čemu oksidativni stres i upala djeluju zajedno kako bi potaknuli inzulinsku rezistenciju s JAK proteinom kao ključnim posrednikom. Međutim, uloga JAK/STAT signalnog puta u metabolizmu snažno ovisi o kontekstu i tipu stanice. Poremećaji u ovom signalnom sustavu mogu uzrokovati različite metaboličke promjene, uključujući pretilost i inzulinsku rezistenciju.<sup>69-70</sup> Prema farmakokinetičkim istraživanjima tofacitinib ne zahtijeva modifikaciju doze u odnosu na tjelesnu težinu u bolesnika s aktivnim PsA.<sup>71</sup> Analiza združenih podataka 710 bolesnika s PsA liječenih tofacitinibom, stratificirana prema početnom ITM-u: <25 kg/m<sup>2</sup>, ≥25–<30 kg/m<sup>2</sup>, ≥30–<35 kg/m<sup>2</sup> ili ≥35 kg/m<sup>2</sup>, pokazala je da je tofacitinib učinkovitiji od placeba u trećem mjesecu, bez obzira na početni ITM. Ipak, smanjena učinkovitost u određenim ishodima primijećena je u bolesnika s početnim ITM-om ≥35 kg/m<sup>2</sup>.<sup>72</sup> Tako su u usporedbi s bolesnicima drugih ITM kategorija, oni s početnim ITM-om ≥35 kg/m<sup>2</sup> pokazali niže vrijednosti ACR20/50/70 i HAQ



stope odgovora, stope povećanja entezitisa i promjene fizičke sastavnice upitnika kvalitete života (SF-36) i umora (FACIT-F). Također, u toj su kategoriji češće bili nalazi povišenih vrijednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze u onih koji su dobivali dozu tofacitiniba u dozi 5 mg, ali ne i 10 mg dva puta dnevno. Osim toga, uočeno je da liječenje tofacitinibom povećava razine LDL kolesterola, dok je poznato da hiperkolesterolemija predstavlja važan KV čimbenik, pa su stoga provedena ispitivanja u tih bolesnika s MetS-om i s povišenim KV rizikom. Gladman i sur. analizirali su promjene lipidog profila, čimbenike rizika za pojavu KV bolesti i incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja (*engl.skr.* MACE) u bolesnika s PsA na liječenje tofacitinibom (5 ili 10 mg 2x dnevno) u kombinaciji s konvencionalnim DMARD-ovima.<sup>73</sup> Iako je primijećeno povećanje razine lipida od 10-15 %, HDL kolesterol bio je povećan zajedno s drugim lipidima, a nisu primijećene značajne promjene u odnosu LDL kolesterola prema HDL kolesterolu ili ukupnom kolesterolu. Ono što je važno je da ovi nalazi nisu ukazali na dodatno povišeni KV rizik tijekom liječenja tofacitinibom.<sup>67</sup> Sveukupno, čini se da utjecaj tjelesne težine u bolesnika s PsA koji se liječe tofacitinibom nije velik, ali potrebno je više podataka, tim više jer se pretilost u kliničkoj praksi susreće relativno često.<sup>71</sup> Dostupne studije o upadacitinibu ne navode specifičan utjecaj tjelesne mase ili ITM u bolesnika sa SpA na terapijski odgovor.<sup>74-76</sup>

### Zaključak

Pretilost je stanje karakterizirano prekomjernom proizvodnjom proupalnih citokina koji su ključni u patogenezi PsO i PsA. Rizični je čimbenik za razvoj PsA, a povezuje se s višom aktivnosti bolesti i smanjenim odgovorom na liječenje. Gubitak tjelesne težine pozitivno utječe na aktivnost bolesti, smanjuje razinu proupalnih citokina i adipokina i daje potencijalno bolji odgovor na liječenje, dok visoka aktivnost bolesti dovodi do smanjene pokretljivosti, što povratno utječe na viši rizik od pretilosti. Slični trendovi uočeni su i za axSpA, iako je utjecaj na terapijski odgovor tu manje jasan. Dakle, strategiju liječenja bolesnika s najčešćim oblicima SpA potrebno je prilagoditi i komorbiditetima kao što je pretilost, jer može negativno utjecati na učinkovitost pojedinih lijekova (prvenstveno TNF $\alpha$ -inhibitora i MTX-a). Individualizirani pristup u liječenju, uz suradnju s multidisciplinarnim timom zdravstvenih stručnjaka, ključan je za postizanje optimalnih kliničkih ishoda za te bolesnike. Postmarketinška istraživanja pokazati će postoji li još veći utjecaj

pretilosti, poglavito kod novijih lijekova za liječenje bolesnika sa SpA.

### Literatura

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
2. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361–8.
3. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:35–43.
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006 ;54:2665–73.
5. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:650–7.
6. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:545–68.
7. Toussiot E. The Interrelations between Biological and Targeted Synthetic Agents Used in Inflammatory Joint Diseases, and Obesity or Body Composition. *Metabolites* 2020 ;10:107.
8. Grazio S, Novak S, Laktašić-Žerjavić N i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017. *Reumatizam* 2017;64:71–87 .
9. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19–34.
10. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:706–19.
11. Wiąk-Walerowicz K, Wielosz E. Comparison of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index tools in assessment of axial spondyloarthritis activity. *Reumatologia* 2024;62:64–9.
12. Coates LC, FitzGerald O, Mease PJ et al. Development of a disease activity and responder index for psoriatic arthritis--report of the Psoriatic Arthritis Module at OMERACT 11. *J Rheumatol* 2014;41:782–91.
13. Seidell JC, Flegal KM. Assessing obesity: classification and epidemiology. *Br Med Bull* 1997;53:238–52.
14. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:450–62.

15. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a Risk and Severity Factor in Rheumatic Diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol* 2014;5:576.
16. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation* 2018 ;137:1391–406.
17. One in eight people are now living with obesity [Internet]. Dostupno na : <https://www.who.int/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity>. Datum pristupa: 24.srpnja 2024.
18. Landgren AJ, Jonsson CA, Bilberg A et al. Serum IL-23 significantly decreased in obese patients with psoriatic arthritis six months after a structured weight loss intervention. *Arthritis Res Ther* 2023;25:131.
19. Ivanov S, Merlin J, Lee MKS, Murphy AJ, Guinamard RR. Biology and function of adipose tissue macrophages, dendritic cells and B cells. *Atherosclerosis* 2018;271:102–10.
20. McGonagle DG, Helliwell P, Veale D. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology* 2012;225(2):100–9.
21. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:244–50.
22. Gracey E, Burssens A, Cambré I et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:193-207.
23. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2019 ;21:17.
24. Klingberg E, Björkman S, Eliasson B, Larsson I, Bilberg A. Weight loss is associated with sustained improvement of disease activity and cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis and obesity: a prospective intervention study with two years of follow-up. *Arthritis Res Ther* 2020;22:254.
25. Queiro R, Lorenzo A, Tejón P, Coto P, Pardo E. Obesity in psoriatic arthritis: Comparative prevalence and associated factors. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e16400.
26. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:813–7.
27. Micheroli R, Bhatia S, Vallejo-Yagüe E et al. Obesity represents a persisting health issue in axial spondyloarthritis, particularly affecting socially disadvantaged patients. *J Rheumatol* 2023;jrheum.2023-0137.
28. Maguire S, Wilson F, Gallagher P, O'Shea F. central obesity in axial spondyloarthritis: the missing link to understanding worse outcomes in women? *J Rheumatol* 2022 ;49:577–84.
29. Kim SK, Choe JY, Lee SS, Shin K. Body mass index is related with the presence of syndesmophyte in axial spondyloarthritis: Data from the Korean College of Rheumatology BIOlogics (KOBIO) registry. *Mod Rheumatol* 2017;27:855–61.
30. Grazio S, Grubišić F, Brnić V. Rehabilitation of patients with spondyloarthritis: a narrative review. *Med Glas (Zenica)* 2019;16(2).
31. Maas F, Spoorenberg A, van der Slik BPG et al. Clinical Risk Factors for the Presence and Development of Vertebral Fractures in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:694–702.
32. Atzeni F, Gerratana E, Masala IF, Bongiovanni S, Sarzi-Puttini P, Rodríguez-Carrio J. Psoriatic arthritis and metabolic syndrome: Is there a role for disease modifying anti-rheumatic drugs? *Front Med (Lausanne)* 2021;8:735150.
33. Reich K, Puig L, Mallbris L, Zhang L, Osuntokun O, Leonardi C. The effect of bodyweight on the efficacy and safety of ixekizumab: results from an integrated database of three randomised, controlled Phase 3 studies of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1196–207.
34. Dehpouri T, Rokni GR, Narenjbon NA et al. Evaluation of the glycemic effect of methotrexate in psoriatic arthritis patients with metabolic syndrome: A pilot study. *Dermatol Reports* 2019;11:7965.
35. Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:899–910.
36. Caso F, Del Puente A, Oliviero F et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2018;37:579–86.
37. Tan E, Baker C, Foley P. Weight gain and tumour necrosis factor-alpha inhibitors in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2013;54:259–63.
38. Costa L, Caso F, Atteno M et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2014;33:833–9.
39. Højgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)* 2016 ;55:2191–9.
40. di Minno MND, Peluso R, Iervolino S et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 ;65:141–7.
41. Di Minno MND, Peluso R, Iervolino S et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor  $\alpha$  blockers. *Ann Rheum Dis* 2014J;73:1157–62.

42. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S et al. Body weight, gender and response to TNF- $\alpha$  blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 875-81.
43. Ottaviani S, Allanore Y, Tubach F et al. Body mass index influences the response to infliximab in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2012 May;14(3):R115.
44. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1167-78.
45. Nash P, Mease PJ, McInnes IB et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther* 2018;20:47.
46. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5-year results from the phase 3 FUTURE 1 study. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:18-25.
47. McInnes IB, Mease PJ, Kivitz AJ et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e227-35.
48. Kivitz AJ, Nash P, Tahir H et al. Efficacy and safety of subcutaneous secukinumab 150 mg with or without loading regimen in psoriatic arthritis: Results from the FUTURE 4 study. *Rheumatol Ther* 2019;6:393-407.
49. van der Heijde D, Mease PJ, Landewé RBM et al. Secukinumab provides sustained low rates of radiographic progression in psoriatic arthritis: 52-week results from a phase 3 study, FUTURE 5. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1325-34.
50. Eviatar T, Zisman D, Gendelman O et al. Secukinumab real world drug retention compared to TNF-alpha inhibitors in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2022;40:15-23.
51. Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2021;23:44.
52. Pantano I, Iacono D, Favalli EG et al. Secukinumab efficacy in patients with PsA is not dependent on patients' body mass index. *Ann Rheum Dis* 2022;81:e42.
53. Kiltz U, Brandt-Juergens J, Kästner P et al. How does body mass index affect secukinumab treatment outcomes and safety in patients with psoriatic arthritis? - Real World data from a German Observational Study [Abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/how-does-body-mass-index-affect-secukinumab-treatment-outcomes-and-safety-in-patients-with-psoriatic-arthritis-real-world-data-from-a-german-observational-study/>. Pristup: 14.08.2024.
54. Karakaş A, Gulle S, Can G et al. Does obesity affect treatment response to secukinumab and survival in ankylosing spondylitis? Real-life data from the TURKBIO Registry. *Mod Rheumatol* 2024;34:584-91.
55. García-Dorta A, León-Suarez P, Peña S et al. Association of gender, diagnosis, and obesity with retention rate of secukinumab in spondyloarthropathies: Results from a multicenter Real-World study. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:815881.
56. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:400-9.
57. Eder L, Odhav S, Korkosz M, et al. Ixekizumab improves the signs and symptoms of psoriatic arthritis regardless of sex, duration of disease, or body mass index in two randomized, phase 3 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78: 904.2-905.
58. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-9.
59. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168:1124-7.
60. Mease PJ, Gladman DD, Poddubnyy D et al. Efficacy of Guselkumab on Axial-Related Symptoms Through up to 2 Years in Adults with Active Psoriatic Arthritis in the Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled DISCOVER-2 Study. *Rheumatol Ther* 2023; 10:1637-53.
61. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol* 2018;178:132-9.
62. Östör A, Van den Bosch F, Papp K et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2022 Mar;81(3):351-8.
63. Ruiz-Villaverde R, Ayén-Rodríguez A, Llamas-Molina JM, Ruiz-Carrascosa JC. Risankizumab as a promising therapeutic approach in obese patients. *Dermatol Ther* 2020 ;33:e13323.
64. Ricceri F, Chiricozzi A, Peris K, Prignano F. Successful use of anti-IL-23 molecules in overweight-to-obese psoriatic patients: A multicentric retrospective study. *Dermatol Ther* 2022;35:e15793.
65. Mastorino L, Susca S, Megna M et al. Risankizumab shows high efficacy and maintenance in improvement of response until week 52. *Dermatol Ther* 2022 ;35:e15378..

66. Gkalpakiotis S, Cetkovska P, Arenberger P et al. Risankizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: real-life multicenter experience from the Czech Republic. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021;11:1345–55.
67. Marushchak O, Yakubov R, Yakubov R, Goldenberg G. Review on Novel Oral Therapies for Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021;14:55–63.
68. Mazzilli S, Lanna C, Chiaramonte C et al. Real life experience of apremilast in psoriasis and arthritis psoriatic patients: Preliminary results on metabolic biomarkers. *J Dermatol* 2020;47:578–82.
69. Straub RH. Concepts of evolutionary medicine and energy regulation contribute to the etiology of systemic chronic inflammatory diseases. *Brain Behav Immun* 2011;25:1–5.
70. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT - Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:55–65.
71. Xie R, Deng C, Wang Q, Kanik KS, Nicholas T, Menon S. Population pharmacokinetics of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2019;57:464–73.
72. Giles JT, Ogdie A, Gomez Reino JJ , et al. Impact of baseline body mass index on the efficacy and safety of tofacitinib in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open* 2021 ;7:e001486.
73. Gladman DD, Charles-Schoeman C, McInnes IB et al. Changes in lipid levels and incidence of cardiovascular events following tofacitinib treatment in patients with psoriatic arthritis: A pooled analysis across phase III and long-term extension studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:1387–95
74. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:2108–17.
75. McInnes IB, Kato K, Magrey M et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis: 2-year results from the Phase 3 SELECT-PsA 1 study. *Rheumatol Ther* 2023;10:275–92.
76. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2021;80:312–20