



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSİ OLAN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
SİSTEMİK TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Kadriye Sümeyra Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

PSORİAZİSİ OLAN TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA
SİSTEMİK TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN METABOLİK
PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Kadriye Sümeyra Yılmaz

TEZ DANIŐMANI: Prof. Dr. Zuhall Aydın Sağlam

YARDIMCI TEZ DANIŐMANI: Uzm. Dr. Duygu Yamen

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında ve asistanlık sürecim boyunca bana yol gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle ufkumu genişleten, bugün sahip olduğum bilgi birikimi ve deneyimde büyük emeği olan pek kıymetli hocam Prof. Dr. Zuhâl Aydan Sağlam'a, asistanlık sürecim boyunca bilgi ve rehberliğiyle yolumu aydınlatan değerli hocam Doç. Dr. Yalçın Hacıoğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşarak bana yeni bir bakış açısı kazandıran saygıdeğer hocam Uzm. Dr. İsmail Gökhan Kalaycı'ya ve tezimin hazırlanma sürecinde ne zaman desteğe ihtiyacım olsa bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, bana her daim rehberlik eden kıymetli hocam Uzm. Dr. Duygu Yamen'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Bilim yolculuğumda bana kattıkları her şey için minnettarım.

Bu süreçte yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili asistan arkadaşım Dr. Cansu Hıra'ya ve birlikte emek verdiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Beni her koşulda destekleyen, sevgileriyle güç bulduğum ve sahip olduğum için her daim şükrettiğim canım annem ve babama, varlıklarıyla ailemize huzur katan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli kayınvalidem ve kayınpederime gönülden teşekkür ediyorum.

Ve en büyük teşekkürü, hayat yolculuğumda en büyük desteğim olan, her anımda yanımda duran, en zor zamanlarımda bana güç veren, umutsuzluğa düştüğümde sevgisine tutunarak ayakta kaldığım canım eşim Ömer'e borçluyum. Sabırla, sevgiyle ve anlayışıyla yanımda olduğu için ona sonsuz minnettarım.

Son olarak, hayatımın en kıymetli armağanları, gözlerindeki ışıkla bana umut veren canım kızlarım Meryem ve Amine'ye... Sizler benim en büyük ilham kaynağım oldunuz. Sizleri sonsuz seviyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PSORİAZİS.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji	4
2.1.5. Patogenez.....	4
2.1.6. Klinik	5
2.1.7. Tanı	6
2.1.8. Histopatoloji	6
2.1.9. Tedavi	7
2.2. DİYABETES MELLİTUS	11
2.2.1. Tanım.....	11
2.2.2. Tarihçe	12
2.2.3. Epidemiyoloji	12
2.2.4. Diyabetin Sınıflaması	12
2.2.5. Klinik	14

2.2.6. Tanı	15
2.2.7. Tedavi	17
2.3. PSORİAZİSİN TİP 2 DİYABET VE DİSLİPİDEMİ İLE İLİŞKİSİ	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ	21
3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ.....	21
3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ.....	23
3.4. ETİK ONAYI	23
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Ek-1: Etik Kurul Onay Formu	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÇALIŞMA KATILIMCI BİLGİ FORMU.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

T2DM: T2DM

DMARD: Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç)

HDL: High-Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)

HbA1c: Hemoglobin A1c

IL: Interleukin (İnterlökin)

IL-12/23: İnterlökin -12/23

IL-17: İnterlökin -17

IL-23: İnterlökin -23

LDL: Low-Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

PsA: Psoriatic Arthritis (Psöriyatik Artrit)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Programı)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha (Tümör Nekroz Faktör Alfa)

TG: Triglyceride (Trigliserit)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Gestasyonel diyabet tarama ve tanı kriterleri*	16
Tablo 2: Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri	25
Tablo 3: Katılımcıların Biyokimyasal Parametreleri	26
Tablo 4: Katılımcıların Psoriasis Tedavisi İçin Kullandıkları Tedavi Ajanlarının Gruplandırılması	27
Tablo 5: Biyolojik Ajan ve DMARD Kullanan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	28
Tablo 6: Biyolojik Ajan ve DMARD Kullanan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 7: Biyolojik Ajan Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 8: : Biyolojik Ajan Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	30
Tablo 9: DMARD Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	31
Tablo 10: DMARD Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 11: IL17 İnhibitörleri / IL-23 İnhibitörleri Kullananlar ve TNF- α İnhibitörleri Kullananların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 12: IL17 İnhibitörleri / IL-23 İnhibitörleri Kullananlar ve TNF- α İnhibitörleri Kullananların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması	33

ÖZET

Amaç: Psoriazis kronik inflamatuvar bir cilt hastalığı olmanın yanı sıra çeşitli metabolik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. Literatürde psoriazis tedavisinde kullanılan sistemik ilaçların, psoriazisle ilişkilendirilen metabolik hastalıklar üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bu çalışmada sistemik tedavi gruplarının hemoglobin A1c (HbA1c), açlık plazma glukozu ve lipit paneli üzerindeki etkilerini ortaya koyarak psoriazisin klinik yönetiminde ve tedavi seçiminde literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmamıza 2019-2024 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve Dermatoloji polikliniklerine başvuran, 30-60 yaş aralığında hem Tip 2 diyabet (T2DM) hem de psoriazis vulgaris tanısı bulunan ve çalışma kriterlerine uygun hastalar dahil edilmiştir. Hastaların HbA1c, açlık plazma glukozu ve lipit profili değerleri ile yaş, cinsiyet, egzersiz ve beslenme durumları, her iki hastalığın tanı süresi ve uygulanan tedavi yöntemleri kaydedilmiştir. Hastalar, biyolojik ajan kullananlar ve hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) kullananlar olarak iki gruba ayrılmış ve gruplar arasında metabolik parametreler karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz için T testi, Mann-Whitney U testi, Ki-Kare testi kullanılmış olup analizler SPSS 27.0 programı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 67 hasta (34 kadın, 33 erkek) dahil edildi. Çalışmaya katılanların yaş ortalaması $54.5 \pm 5,6$ yıl, VKİ ortalaması 30.8 ± 4.6 saptandı. Hastaların %11,9'unun psoriazis süresi 5 yıl ve daha az, %88,1'nin psoriazis süresi 5 yıldan fazlaydı. 5 yıl ve daha az süreyle T2DM tanısına sahip olanların oranı %22,4 ve 5 yıldan uzun süredir T2DM tanısı olanların oranı %77,8'di. Hastaların 37'si biyolojik ajan, 30'u DMARD tedavisi almaktaydı. Biyolojik ajan ve DMARD grupları arasında yaş, cinsiyet dağılımı, vücut kitle indeksi (VKİ), psoriazis süresi, diyabet süresi, diyet uyumu ve egzersiz yapma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmanın analizinde, biyolojik ajan ve DMARD kullanan hastalar arasında HbA1c, açlık plazma glukozu, düşük yoğunluklu

lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), trigliserit ve total kolesterol değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada, biyolojik ajan ve DMARD tedavisi alan hastalar arasında HbA1c, açlık glukozu ve lipit profili parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sistemik tedavilerin metabolik parametreler üzerindeki etkisini daha kesin olarak belirleyebilmek için geniş örneklemlili ve prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, T2DM, HbA1c, Glukoz, Lipit Profili, Sistemik Tedavi, Metabolik Parametreler, DMARD, Biyolojik Tedavi, Biyolojik Olmayan Tedaviler



ABSTRACT

Aim: Psoriasis is not only a chronic inflammatory skin disease but is also associated with various metabolic disorders. In the literature, the effects of systemic drugs used in psoriasis treatment on psoriasis-associated metabolic diseases remain controversial. This study aims to contribute to the literature on the clinical management and treatment selection of psoriasis by evaluating the effects of different systemic treatment groups on HbA1c, fasting plasma glucose, and lipid profile.

Materials and Methods: This study was designed as a retrospective cross-sectional study. A total of 67 patients, aged 30-60 years, diagnosed with both type 2 diabetes and psoriasis, who met the study criteria, and who presented to the Family Medicine and Dermatology outpatient clinics of Istanbul Training and Research Hospital between 2019 and 2024, were included in the study. Data on patients' HbA1c, fasting plasma glucose, and lipid profile values, as well as age, gender, exercise and dietary habits, duration of both diseases, and applied treatment methods, were recorded. Patients were divided into two groups: those receiving biological agents and those receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), and metabolic parameters were compared between these groups. Statistical analyses were performed using t-test, Mann-Whitney U test, and Chi-square test, and all analyses were conducted using SPSS 27.0 software.

Results: A total of 67 patients (34 females, 33 males) were included in the study. The mean age of the participants was 54.5 ± 5.6 years, and the mean BMI was 30.8 ± 4.6 . Among the patients, 11.9% had a psoriasis duration of 5 years or less, while 88.1% had a psoriasis duration of more than 5 years. The proportion of patients diagnosed with T2DM for 5 years or less was 22.4%, whereas 77.8% had been diagnosed with T2DM for more than 5 years. Of the participants, 37 were receiving biological agents, and 30 were undergoing DMARD therapy. There was no statistically significant difference between the biological agent and DMARD groups in terms of age, gender distribution, body mass index (BMI), psoriasis duration, diabetes duration, dietary adherence, and exercise habits ($p > 0.05$). In the study analysis, no significant differences were found between patients using biological agents and those using

DMARDs in terms of HbA1c, fasting plasma glucose, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides, and total cholesterol levels ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, no significant difference was observed between patients receiving biological agents and those receiving DMARD therapy in terms of HbA1c, fasting glucose, and lipid profile parameters. The retrospective design of the study and the limited sample size may have restricted the generalizability of the results. To better understand the effects of systemic treatments on metabolic parameters, larger sample-sized and prospective studies are required.

Keywords: Psoriasis, Type 2 Diabetes, HbA1c, Glucose, Lipid Profile, Systemic Treatment, Metabolic Parameters, DMARD, Biological Therapy, Non-Biological Treatments

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, kronik bir inflamatuvar cilt hastalığı olup dünya genelinde %2-3 oranında görülmektedir. Psoriasis patofizyolojisinde, özellikle T-hücre aracılıklı immün yanıtların ve genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir [1]. Bununla birlikte, inflamasyonun sistemik etkileri sadece cilt ile sınırlı kalmamakta, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve T2DM gibi metabolik bozukluklarla da ilişkilendirilmektedir [2].

T2DM, dünya genelinde en yaygın görülen metabolik bozukluklardan biri olup, insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterizedir. Diyabetli hastalarda inflamatuvar yanıtların artması, insülin direncini arttırarak diyabet kontrolünü bozabilir [3].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, psoriasisli hastalarda metabolik bozuklukların görülme sıklığının arttığını göstermiştir. Özellikle T2DM'li hastalarda, psoriasis varlığının HbA1c, glukoz ve lipit paneli gibi metabolik parametrelerde olumsuz değişikliklere neden olabileceği düşünülmektedir [4]. İnflamasyonun bu parametreler üzerindeki etkisi, kronik inflamatuvar süreçlerin insülin duyarlılığını azaltması ve lipit metabolizmasını bozması ile açıklanabilir [5]. Psoriasis ve T2DM, sistemik inflamasyonun rol oynadığı ve ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip kronik hastalıklardır. Her iki hastalıkta da TNF- α , IL-6, ve IL-17 gibi pro-inflamatuvar sitokinler artarak insülin direncini artırır ve lipit metabolizmasını bozar. Adipoz doku disfonksiyonu sonucu artan pro-inflamatuvar adipokinler ve azalan anti-inflamatuvar adiponektin düzeyleri, sistemik inflamasyonu tetikleyerek metabolik dengenin bozulmasına yol açar. Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonu psoriasisli cilt lezyonlarını, diyabette ise beta hücre disfonksiyonuna yol açan ortak bir immünolojik zemin oluşturur [6]. Dolayısıyla, psoriasis ve T2DM'nin bir arada bulunduğu hastalarda, sistemik tedavi yöntemlerinin bu metabolik parametreler üzerindeki etkisinin incelenmesi önem arz etmektedir.

Psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik ajanlar, özellikle biyolojik tedaviler, son yıllarda oldukça yaygınlaşmıştır. Bu tedavilerin, inflamasyonu azaltarak cilt lezyonlarını iyileştirmenin yanı sıra, T2DM'li hastalarda metabolik kontrolü de

iyileştirebileceği yönünde bazı bulgular mevcuttur [7]. Ancak, bu tedavi yöntemlerinin HbA1c, glukoz ve lipit paneli gibi metabolik parametreler üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmış değildir. Bu nedenle, psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik ajanların T2DM'li hastalardaki metabolik sonuçlar üzerindeki etkilerini incelemek hem klinik uygulamalar açısından hem de tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmanın amacı hem psoriasis vulgaris hem de T2DM tanısına sahip hastalarda sistemik tedavi yöntemlerinin metabolik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmeye yönelik bilimsel bir boşluğun bulunmasıdır. Çalışmanın sonuçları, bu hastalarda metabolik komplikasyonların yönetimine katkıda bulunabilir ve gelecekteki araştırmalara katkı sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİAZİS

2.1.1. Tanım

Psoriasis vulgaris, kronik ve inflamatuvar bir cilt hastalığı olup, deride sedifi-beyaz skuamli plaklarla karakterizedir. Genetik yatkınlık temelinde gelişen bu hastalıkta immün mekanizmaların da etkisiyle epidermal hiperplazi ve keratinositlerde farklılaşmalar görülür [8, 9].

2.1.2. Tarihçe

Psoriazisi ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 416-377) “Corpus Hippocraticum” adlı eserinde psora ve lepra terimleriyle tanımlamıştır. Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) psoriazisi impetigo benzeri hastalıklar arasında sınıflandırmıştır. Hastalığın karakteristik özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1798), psoriazisin lepradan ayrı ve kendine has bir hastalık olduğunu vurgulamıştır. Psoriazisi günümüzdeki anlamıyla ilk kez tanımlayan ve bu hastalığı “psoriazisi” olarak adlandıran kişi ise Ferdinand von Hebra’dır (1841) [10].

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya genelinde %2-3 oranında görülmektedir. Cinsiyetler arasında görülme sıklığı eşittir. Psoriasis her yaş grubunda görülebilir. Hastalık başlangıç yaşı en sık 20-30, 50-60 yaşlarıdır [11]. 40 yaşından önce gelişen psoriasis tip 1 ve 40 yaşından sonra gelişen psoriasis tip 2 olarak gruplandırılır. Tip 1 psoriaziste hastalık daha şiddetli ilerler [12].

2.1.4. Etiyoloji

Psoriasis iç ve dış etkenlerin rol oynadığı, keratinositler ve immün hücrelerin patogeneizde etkin olduğu multifaktöryel bir hastalıktır [1, 13]. Psoriasis'in kalıtsal olarak aktarıldığı gösterilmiş olup, hastalığın genetik temellerini inceleyen çalışmalarda hastalığın ortaya çıkmasında etkili olabilecek 50'den fazla gen bölgesi tanımlanmıştır [13, 14]. İnsan lökosit antijen (HLA) lokusu, psoriasis riskiyle en güçlü ilişkilendirilen gendir. Özellikle HLA-C*06:02 geniyle yüksek ilişkili saptanmıştır [15]. Bununla birlikte sık tespit edilen diğer genler PSORS, KDSN (korneodesmosin) ve CARD14 genleridir [16].

Enfeksiyonlar, stres, alkol ve sigara kullanımı, lityum, antimalaryal ilaçlar ve non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar gibi ilaçlara maruziyet psoriasisin ortaya çıkması için bazı tetikleyicilerdir [17].

2.1.5. Patogenez

Psoriasis patogenezinde immünolojik etkenler ve keratinosit bozuklukları yer almaktadır [1]. Hastalık bağışıklık hücrelerinin, özellikle dendritik hücreler, T lenfositler ve keratinositler arasındaki etkileşimlerle tetiklenir ve sürdürülür. Bu inflammatuar süreçler, epidermal ve dermal yapılar üzerinde değişikliklere yol açarak psoriyaze özgü fenotipin oluşumunu sağlar [18]. Psoriasis patogenezinde, T hücreleri ve IL (interlökin) sitokinleri önemli bir rol oynar. Th1 ve Th17 hücreleri özellikle hastalık sürecinde etkindir. Th17 hücreleri, IL-17, IL-21 ve IL-22 gibi sitokinler salgılayarak keratinosit proliferasyonunu artırır ve inflamasyonu tetikler. IL-23 ise Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve çoğalmasını destekler. TNF- α ve IL-17'nin inflammatuar etkileri, psoriasis lezyonlarının sürmesinde ve ilerlemesinde kritik rol oynar [19].

2.1.6. Klinik

Psoriasis, genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerin etkileşimi ile ortaya çıkan, kronik ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır. En yaygın görülen formu psoriasis vulgaris olup, dünya nüfusunun yaklaşık %2-3'ünü etkiler. Psoriasisin klinik özellikleri geniş bir spektrumda değişiklik gösterir ve her bireyde farklı şiddet ve yaygınlıkta olabilir [20].

2.1.6.1 Klinik Alt Tipler:

Plak Tipi Psoriasis (Psoriasis Vulgaris): Psoriasisin en yaygın formu olup, hastaların %80-90'ında görülür. Klinik olarak genellikle diz, dirsek, saçlı deri ve gövdede yerleşen, üzerinde gümüşü beyaz skuamaların bulunduğu, sınırları belirgin eritemli plaklarla karakterizedir. Plaklar sıklıkla kaşıntılıdır ve şiddetli vakalarda plaklar birleşerek vücudun geniş alanlarını kaplayabilir [21].

Püstüler Psoriasis: Nadiren görülür ve daha şiddetli bir klinik tabloya sahiptir. Püstüler psoriasis, sistemik belirtilerle beraber küçük, steril püstüllerin görüldüğü inflamatuvar bir hastalıktır. Hastanın genel durumunu etkileyebilir ve ateş, halsizlik gibi sistemik semptomlarla birlikte seyreder [22].

Fleksural (İntertriginöz) Psoriasis: Vücudun kıvrım bölgelerinde, örneğin koltuk altı, kasık ve meme altı gibi bölgelerde gelişen eritemli, parlak, ince skuamlı lezyonlarla karakterizedir. Bu formda plaklar genellikle nemli bölgelerde olduğundan deskuamasyon minimal düzeydedir [23].

Eritrodermik Psoriasis: Psoriasisin en şiddetli formu olup, vücut yüzey alanının en az %80'ini kaplayan yaygın eritem ve deskuamasyon ile karakterizedir. Bu formda termoregülasyon bozulabilir ve hastalar ciddi komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatmak zorunda kalabilir [24].

Tırnak Psoriasis: Tırnak psoriazisi yaygın görülür. Cilt lezyonu olan hastalarda yaklaşık %40 oranında tırnak lezyonu görülürken psoriyatik artrit hastalarında bu oran %90' a kadar çıkmaktadır. Hastaların %5'inde deri bulgusu olmadan görüldüğü için önemli bir belirtidir [25].

Psöriyatik artrit (PsA): Psöriyatik artrit eklemleri, entezis bölgelerini, omurgayı ve bazen de cilt ve tırnakları etkileyen formdur. [26] PsA'nın patogenezi, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan bir otoimmün yanıtla ilişkilidir. Klinik olarak periferik artrit, daktilit, entezit, spondilit gibi bulgular görülür ve hastalığın şiddeti kişiden kişiye değişir [27].

2.1.7. Tanı

Psoriasis multifaktöriyel bir hastalıktır. Birçok farklı formda ve cilt dışı (eklem, psikiyatrik, kardiyolojik, metabolik) tutulumla kendini gösterebilir. Şu ana kadar psoriasis için kanıtlanmış tanı kriterleri yoktur [28]. Psoriasis, plaklarının özellikleri sayesinde genellikle dermatolojik muayene ile tanı konulabilen bir hastalıktır. Ancak, bazı hastalarda alışılmadık lezyonlar veya farklı bölgelerde yerleşim görüldüğünde, tanıya ulaşmak için hastanın öyküsü, fizik muayene, hastalığa özgü belirtiler ve histopatolojik incelemelerden yararlanılabilir [29].

2.1.8. Histopatoloji

Psoriasis, histopatolojik incelemede epidermal ve dermal değişikliklerin belirgin olduğu kronik bir inflamatuvar cilt hastalığıdır. Psoriasisde en karakteristik epidermal değişiklik, epidermis kalınlığında artışa neden olan düzenli akantozdur. Epidermisteki parakeratoz, hücrelerin olgunlaşmadan hızlıca üst tabakaya taşındığını gösterir ve bu durum stratum corneum'da nükleuslu keratinositlerin birikimine neden olur. Epidermis, genellikle granüler hücre tabakasının incilmesi veya yok olmasıyla karakterizedir. Bu da psoriasisde sıkça rastlanan stratum granulosum kaybına işaret eder [30]. Mikroskopik incelemede, inflamasyon sürecinin bir parçası olarak dermiste genişlemiş kan damarları ve lenfositik infiltrasyon görülür ve hastalarda sıkça görülen eritem ve kaşıntıya neden olur [31]. Histopatolojik olarak Munro mikroapsesi olarak bilinen ve stratum corneumda biriken nötrofil kümeleri de psoriasisde tanı koydurucu önemli bir bulgudur [32].

2.1.9. Tedavi

Psoriasis için kesin bir tedavi olmamakla birlikte immunsupresif tedaviler kullanılır. Tedavinin amacı psoriasisin yoğunluğunu ve yayılımını hastanın iş, özel veya sosyal yaşamına ya da genel sağlığına ciddi bir etkisi olmayacak seviyeye düşürmektir. Stabil plak psoriastide, hastalık şiddetinden bağımsız olarak, başlangıçta topikal tedavi tercih edilebilir. Deri yüzeylerinin %10 ya da daha fazlası etkilenmiş hastalar bile topikal tedaviye yanıt verebilir. Vücut yüzey alanının (BSA) %20'sinden fazlasının tutulduğu olgularda, topikal tedavi genellikle yetersiz kalmakta olup, sistemik tedaviye başlanması gerekli hale gelebilmektedir. Sistemik tedavi endikasyonları arasında, orta şiddetli plak psoriasis (BSA \leq 10, PASI \leq 10, PGA $>$ 2 ve DLQI $>$ 10) olup ek olarak görünür alanlarda belirgin tutulum, şiddetli skalp, genital veya palmoplantar bölge tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, yanma, ağrı gibi semptomların varlığı, dirençli plaklar veya eşlik eden artrit bulunması yer almaktadır. Şiddetli plak psoriasis tanısı ise (BSA $>$ 10, PASI $>$ 10, PGA $>$ 2 ve DLQI $>$ 10) hastalığın yaygınlığı ve semptomların şiddeti göz önünde bulundurularak sistemik tedaviyle başlanması düşünülebilir [33].

2.1.9.1. Topikal Tedavi

Nemlendiriciler: Psoriasis tedavisinde nemlendiriciler cildin bariyer fonksiyonunu güçlendirerek ve kuruluğu azaltarak tedavi sürecinde önemli bir rol oynar. Nemlendiriciler, topikal tedavilerin etkinliğini artırabilir ve yan etkileri azaltabilir. Cildin nem dengesini sağlar ve şiddetli kuruluğu azaltarak kaşıntı ve tahrişi hafifletir [34].

Salisilik asit: Salisilik asit, psoriasis tedavisinde sıklıkla kullanılan keratolitik bir ajandır. Ciltteki pul ve kabukları çözer, böylece lezyonların daha hızlı iyileşmesine yardımcı olur. Salisilik asit, özellikle plak psoriasisinde kullanılır ve çoğunlukla kortikosteroidlerle veya diğer tedavi ajanlarıyla kombinasyon halinde etkilidir. Bununla birlikte, geniş yüzeylerde kullanımını sistemik emilim ile salisilizme yol açabilir, bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca, salisilik asit, daha kalın

plaklarda her zaman etkili olmayabilir ve bu durumlar için daha güçlü tedaviler gerekebilir [35].

Kortikosteroidler: Topikal kortikosteroidler, psoriazissis tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Anti-inflamatuar, antiproliferatif ve lokal vazokonstriktör etki gösterirler. İnflamasyonu azaltarak ciltteki kızarıklık ve pullanmayı hafifletir. Kortikosteroidler güçlerinde göre hafif, orta, güçlü ve çok güçlü olarak sınıflandırılır. Genellikle hafif ve orta şiddetteki psoriazissis için orta potens ürünler tercih edilirken, daha şiddetli vakalarda güçlü kortikosteroidler kullanılabilir. Uzun süreli kullanımda ciltte incelme, striae (cilt çatlakları) ve diğer yan etkiler görülebilir [36].

Vitamin D Analogları: Topikal D vitamini analogları, psoriazissis tedavisinde etkili bir diğer tedavi seçeneğidir. D vitamini türevleri cilt hücresi proliferasyonunu düzenleyerek lezyonların iyileşmesine yardımcı olur. D vitamini analoglarının kortikosteroidlerle kombinasyonu, tedavi etkinliğini artırabilir ve kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkilerini azaltabilir. Ancak geniş yüzeylere uzun süreli kullanılması halinde hiperkalsemi riskine karşı dikkatli olunmalıdır [37].

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus, Pimekrolimus): Topikal kalsinörin inhibitörleri özellikle yüz ve genital bölge gibi hassas alanlardaki psoriazis tedavisinde etkili olabilir. Takrolimus ve pimekrolimus, bağışıklık sistemini baskılayarak inflamasyonu azaltır. Bu ilaçlar kortikosteroidlerin yan etkilerinden kaçınmak için bir alternatif olabilir [38].

Topikal Tazaroten: Topikal tazaroten bir retinoid olan ve psoriazissis tedavisinde kullanılan bir diğer önemli ajandır. Tazaroten cilt hücrelerinin aşırı büyümesini ve keratinizasyonu düzenleyerek psoriazis plaklarını tedavi eder. Genellikle topikal kortikosteroidler ile birlikte kullanılarak etkinliği artırılabilir. Ancak, tazarotenin bazı cilt irritasyonlarına yol açabileceği ve gebelik kategorisinin X olduğu unutulmamalıdır [38].

Topikal Coal Tar (Katran): Topikal katran psoriazissis tedavisinde tarihsel olarak kullanılan ve genellikle diğer tedavi seçenekleriyle birlikte kullanılan bir ajandır. Hem antiinflamatuar hem de keratolitik özellikleri vardır. Uygulama sonrası kötü koku ve ciltte lekelenme gibi dezavantajları bulunmaktadır. Modern tedavi

seçenekleri arasında daha az yaygın olmakla birlikte, özellikle saçlı deride kullanımı ile bazı hastalar için hala etkili bir seçenek olabilir [39].

2.1.9.2. Sistemik Tedaviler

2.1.9.2.1. Fototerapi

Fototerapi orta ila Şiddetli psoriasis tedavisinde sıkça kullanılan bir yöntemdir ve ultraviyole ışınları (UV) kullanarak hastalığın inflamatuvar sürecini kontrol etmeyi amaçlar. DNA sentezini ve hücre bölünmesini engelleyerek keratinositlerin aşırı çoğalmasını azaltır. Psoriatik ciltteki T hücrelerinin programlanmış hücre ölümünü (apoptozu) tetikler [17].

Dar Bant UVB (NBUVB) Fototerapi: Dar bant UVB (311–313 nm), psoriasisin hafif ve orta Şiddetli formlarında etkili bir tedavi seçeneğidir. NBUVB'nin inflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak T hücre aktivitesini azalttığı bilinmektedir. NBUVB'nin kortikosteroid veya diğer sistemik tedavilere kıyasla daha az yan etkiye sahip olduğu ve uygulandığında cilt lezyonlarında belirgin iyileşme sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur [40].

Geniş Bant UVB (BBUVB) Fototerapi: Geniş bant UVB, NBUVB'nin geniş bant UVA dalga boyuna sahip versiyonudur ve daha eski bir tedavi türüdür. Geniş bant UVB derinin daha yzeyssel katmanlarına etki eder ve bu nedenle bazı hastalarda NBUVB'ye göre daha az etkili olabilir. Geniş bant UVB tedavisi hafif psoriasis vakalarında faydalı olabilir, ancak yan etki olarak kızarıklık, kaşıntı ve pigment deėiŐikliklerine neden olabilir [41].

PUVA (Psoralen + UVA) Fototerapi: PUVA tedavisi, UVA ışınları ve psoralen adı verilen bir ışığa duyarlılaŐtırıcı ilacın kombinasyonunu içerir. Psoralen, cilt hücrelerinin UVA ışınlarına duyarlılığını artırarak tedavi sürecini hızlandırır. PUVA tedavisinin etkinliği yüksektir, ancak bu tedavi tipi uzun vadede cilt kanseri riskini artıracıkağı için dikkatle kullanılmalıdır. PUVA'nın tekrarlayan kullanımı genellikle ciltte erken yaŐlanma ve karsinogenez riskini artırabilir [42].

2.1.9.2.2. Biyolojik Olmayan (Klasik) Tedaviler

Metotreksat: Metotreksat uzun yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılan ve hala en etkili ajanlardan biridir. Folik asit metabolizmasını inhibe ederek bağışıklık sistemini baskılar. Diyabetli hastalarda uzun süreli metotreksat kullanımı karaciğer fonksiyonları üzerinde dikkat edilmesi gereken bir risk faktörü yaratabilir. Pulmoner toksisiteye neden olabilir. Kısa dönem yan etkileri arasında en önemlisi kemik iliği toksisitesidir. Karaciğer enzimleri, tam kan sayımı ve glisemik kontrol bu hastalarda düzenli olarak izlenmelidir [43].

Siklosporin: Siklosporin T hücre aktivitesini baskılayarak etkisini gösterir. Siklosporin ile tedavi diyabetli hastalarda hipertansiyon ve renal fonksiyon bozuklukları gibi yan etkilere yol açabileceğinden dikkatli uygulanmalıdır. Ayrıca bu ajan lipit profilini etkileyebileceğinden dolayı metabolik izlem önerilir [44].

Retinoidler (Asitretin): Asitretin, retinoid bir bileşik olup keratinizasyon sürecini düzenleyerek etki gösterir. Uzun süreli kullanımında ligamentlerde kalsifikasyon görülebilir. Hiperlipidemi ve karaciğer toksisitesi yapabileceğinden lipit paneli ve karaciğer enzimleri düzenli olarak izlenmelidir. Gebelik kategorisi X'tir [45].

Apremilast: Apremilast fosfodiesteraz 4 inhibitörü olup cAMP seviyesini artırarak inflamasyonu baskılar. Bu inhibisyon proinflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun azalmasına ve anti-enflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunun artmasına neden olur ve apremilast immünosupresif etki yerine anti-enflamatuvar etki sağlar. Apremilastın kilo kaybına yol açabileceği bildirildiğinden özellikle obez veya aşırı kilolu diyabetli hastalarda tercih edilebilir [46].

2.1.9.2.3. Biyolojik Tedaviler

TNF- α İnhibitörleri (Etanersept, Adalimumab, İnfliksimab): TNF- α inhibitörleri pro-inflamatuvar sitokin TNF- α 'yı hedef alarak psoriyatik inflamasyonu baskılar. İnflamatuvar süreçlerde kilit bir rol oynayan TNF- α 'yı inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır [47]. TNF- α inhibitörlerinin diyabet hastalarındaki metabolik profiller üzerine etkileri karmaşıktır. Yapılan çalışmalar, bazı TNF- α

inhibitörlerinin insülin direncini azaltarak glisemik kontrolü iyileştirebileceğini göstermektedir [7]. Kutanöz reaksiyonlar ve enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmalarının yanısıra yakın zamanlarda yapılan çalışmalara göre lenfoproliferatif hastalık ve malignensi riskini arttırabilir. Otoimmün hastalıkları başlatabilir. Multipl skleroz ve demiyelizan hastalıklara yatkınlık oluşturabilirler [48].

IL-12/23 İnhibitörleri (Ustekinumab): Ustekinumab IL-12 ve IL-23 sitokinlerini inhibe ederek T-hücre yanıtını modüle eder ve psoriyatik inflamasyonu azaltır [49]. Diyabetik bireylerde IL-12/23 inhibitörlerinin insülin direnci veya glisemik kontrol üzerinde etkisi tartışmalıdır. Ancak bu hastalarda metabolik dengeyi korumak amacıyla tedavi sırasında düzenli takip önemlidir [50]. Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, nadiren üst solunum yolu enfeksiyonları ve daha nadir olarak malignite riskinde hafif bir artış bildirilmiştir [51].

IL-17 İnhibitörleri (Sekukinumab, İkssekizumab): IL-17 inhibitörleri psoriazisteki inflamatuvar yanıtın önemli bir tetikleyicisi olan IL-17 sitokinini hedef alarak inflamasyonu azaltır [52]. Bazı hastalarda kilo artışına neden olabilir [53]. T2DM'si olan hastalarda insülin direnci üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir [54]. Üst solunum yolu enfeksiyonları, kandida enfeksiyonları ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar sıklıkla bildirilmiştir [48].

IL-23 İnhibitörleri (Guselkumab, Risankizumab): IL-23 inhibitörleri Th17 hücre aktivasyonunda önemli bir role sahip olan IL-23'ü hedef alarak T hücrelerinin inflamatuvar yanıtını engeller ve inflamasyonu azaltır [55]. Diyabetli hastalarda IL-23 inhibitörlerinin glisemik kontrol üzerinde doğrudan olumsuz bir etki yaratmadığı bildirilmiştir [56]. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları gibi yan etkileri olabilir [57].

2.2. DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Tanım

Diyabet kan şekeri düzeylerinde kalıcı bir artışla karakterize edilen, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen kronik metabolik bir

hastalıktır. Tip 1 diyabet pankreas beta hücrelerinin otoimmün bir süreç sonucunda harap olmasıyla mutlak insülin eksikliği gelişen bir formudur. T2DM ise insülin direnci ve/veya insülin sekresyonundaki bozukluk nedeniyle ortaya çıkan, genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle ilişkili, daha yaygın görülen bir diyabet türüdür [58].

2.2.2. Tarihçe

Diyabetin ilk tanımlamaları M.Ö. 1550 yılına ait Ebers Papirüsü'nde idrar ve sıvı kaybıyla ilişkilendirilmiştir. 17. yüzyılda Thomas Willis, diyabetin “tatlı idrar” özelliğini keşfetmiştir. 19. yüzyılda Joseph von Mering ve Oskar Minkowski, pankreasın diyabetteki rolünü deneysel olarak göstermiştir. 1921’de Frederick Banting ve John James Richard MacLeod insülini izole ederek modern tedaviye öncülük etmiş ve bu keşif 1923’te Nobel Tıp Ödülü ile ödüllendirilmiştir [59-61].

2.2.3. Epidemiyoloji

Diyabet dünya genelinde hızla artan bir sağlık sorunu olarak dikkat çekmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’ne (WHO) göre 2017 yılı itibarıyla dünya genelinde yaklaşık 425 milyon kişi diyabet hastasıdır ve bu sayının 2045’te ise 629 milyona ulaşması beklenmektedir [62]. Diyabetin prevalansı ülkeler arasında farklılık gösterir; gelişmiş ülkelerde artan obezite oranı ve fiziksel aktivite eksikliği diyabet sıklığını artırırken, düşük ve orta gelirli ülkelerde sağlık hizmetlerine erişim sorunları ve yaşam tarzı değişiklikleri bu artışı tetikler [63].

2.2.4. Diyabetin Sınıflaması

2.2.4.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet otoimmün bir hastalıktır ve pankreasın beta hücrelerine karşı gelişen immünolojik tahribat ile karakterizedir. Bazı HLA gen lokusları bu hastalıkta önemli yatkınlık faktörleridir. Beta hücrelerinin tahrip olma hızı kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Bu yıkım yenidoğan döneminde olduğu gibi kısa bir zaman

diliminde tamamlanabileceği gibi, erişkinlerde görülen latent otoimmün diyabet (LADA) durumunda olduğu gibi uzun süren bir süreç sonunda T2DM ile karıştırılabilecek bir tabloya da yol açabilir. Çevresel tetikleyiciler arasında viral enfeksiyonlar, bazı toksinler ve emosyonel stres gibi faktörler yer alır [64].

2.2.4.2. Tip 2 Diyabet

T2DM, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Önemli risk faktörleri arasında genetik yatkınlık, çevresel etkiler ve yaşam tarzı faktörleri yer alır. Genetik yatkınlık, özellikle TCF7L2 geni gibi belirli gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Çevresel ve yaşam tarzı faktörleri arasında obezite, fiziksel hareketsizlik ve aşırı karbonhidrat tüketimi öne çıkmaktadır. Ayrıca adipoz dokudan salgılanan inflamatuvar sitokinler insülin direncini artırarak pankreas beta hücreleri üzerindeki baskıyı güçlendirir [65, 66].

2.2.4.3. Gestasyonel Diyabet

Gebelik sırasında plasental hormonlar (insan plasental laktojeni, progesteron) insülin ihtiyacını artırır. Artan insülin direncine karşı pankreasın beta hücreleri insülin üretimini artırmaya çalışır. Ancak bu adaptasyon yetersiz kalırsa glukoz toleransı bozulur. Ailede diyabet öyküsü, ileri anne yaşı ve gebelik öncesi obezite gibi risk faktörleri gestasyonel diyabet gelişimini kolaylaştırır. Gebelik sonrası hormonal düzeylerin normale dönmesiyle birlikte glisemi genellikle düzelir ancak T2DM riski artar [67].

2.2.4.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Genetik Faktörler: Beta hücre fonksiyonlarının genetik defektleri veya insülinin etkisindeki genetik bozukluklar özellikle monogenik diyabet formlarında belirgindir. MODY alt grupları ve neonatal diyabet bu kategoriye dahildir. Bu tipler genellikle genç yaşta başlar ve genetik mutasyonlar nedeniyle beta hücre disfonksiyonu veya insülin sekresyonunda azalmaya yol açar [68].

Pankreasın Ekzokrin Hastalıkları: Pankreatit, kistik fibroz, hemokromatoz ve pankreas neoplazileri gibi durumlar, pankreasın insülin salgılama kapasitesini etkileyerek diyabete neden olabilir. Özellikle pankreatitin kronikleştiği durumlarda insülin eksikliği belirgin hale gelir [69].

Endokrinopatiler: Hormon düzeylerindeki artışa bağlı olarak insülin direnci veya sekresyon bozukluğu gelişebilir. Cushing sendromu, akromegali ve feokromositoma gibi durumlar bu sınıfta yer alır. Hormon fazlalığı kan şekeri regülasyonunu bozarak hiperglisemiye yol açar [70].

İlaç ve Kimyasal Ajanlar: Bazı ilaçlar beta hücre toksisitesi veya insülin direncini artırarak diyabete neden olabilir. Glukokortikoidler, atipik antipsikotikler ve proteaz inhibitörleri bu etkiyi gösteren ilaçlar arasında yer alır. Bu ajanların kullanımı sırasında glukoz seviyelerinin dikkatle izlenmesi gereklidir [71].

Enfeksiyonlar ve Genetik Sendromlar: Rubella, sitomegalovirüs gibi enfeksiyonlar ve Down sendromu, Turner sendromu gibi genetik bozukluklar, diyabetle ilişkili risk faktörlerini artırabilir. Bu durumlarda insülin üretimindeki bozukluklar veya metabolik dengesizlikler genellikle altta yatan mekanizmadır [72, 73].

2.2.5. Klinik

Diyabetin klinik özellikleri altta yatan etyolojiye, hastalığın tipine ve tanı konulma zamanına göre farklılık gösterebilir. Genel olarak diyabet hiperglisemi ile karakterizedir ve semptomlar tanı sırasında veya hastalığın seyri boyunca ortaya çıkabilir. Diyabetin klinik belirtileri genellikle polidipsi, poliüri, polifaji, yorgunluk ve kilo kaybını içerir. Diyabetin kliniği akut semptomlardan mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara kadar geniş bir yelpazeyi kapsar [74, 75].

Tip 1 diyabet genellikle hızlı başlangıç gösterir ve tanı anında hiperglisemi süresi nispeten kısadır. Bu nedenle mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati) genellikle ilk tanıdan sonra yaklaşık 5 yıl içerisinde ortaya çıkar. Buna karşın makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, inme, periferik

arter hastalığı) daha uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak gelişir ve genellikle erişkinlik döneminde görülür [76, 77].

T2DM ise sıklıkla uzun bir asemptomatik dönemle seyreder. Tanı anında hiperglisemi yıllardır mevcut olabileceğinden mikrovasküler komplikasyonlar genellikle tanı anında saptanabilir. Makrovasküler komplikasyonlar da bu hastalarda daha erken ortaya çıkma eğilimindedir ve kardiyovasküler hastalık T2DM'li bireylerde başlıca ölüm nedenidir [78].

Diyabetin akut komplikasyonları arasında diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperosmolar hiperglisemik durum (HHS) yer alır. DKA daha çok Tip 1 diyabetle ilişkilidir ve insülin eksikliği ile hızla gelişirken HHS genellikle T2DM'li bireylerde görülür ve ciddi dehidrasyon ile karakterizedir. Hipoglisemi ise her iki diyabet türünde de sık karşılaşılan bir durumdur ve özellikle insülin veya oral antidiyabetik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişir [79].

Mikrovasküler komplikasyonlar sıkı glisemik kontrol sağlanamadığında diyabetin doğal seyrinde kritik bir yer tutar. Retinopati uzun süreli hiperglisemi nedeniyle retinal kapiller hasarla karakterizedir ve tanıdan itibaren kontrolsüz T2DM'lilerde daha erken saptanabilir. Nefropati mikroalbuminüriyle başlayıp kronik böbrek hastalığına ilerleyebilirken nöropati periferik ve otonom sinir sistemlerinde işlev kayıplarına neden olabilir [79].

Makrovasküler komplikasyonlar büyük arterleri etkileyerek koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı şeklinde kendini gösterir. T2DM, hipertansiyon ve dislipidemi gibi ek risk faktörleriyle birleştiğinde bu komplikasyonların daha hızlı ve daha sık görülmesine neden olur. Periferik arter hastalığı ise alt ekstremitelerde iskemik yaralara ve ciddi vakalarda amputasyona yol açabilir [80].

2.2.6. Tanı

Diyabet tanısında başlıca kullanılan testler glisemik kontrolün değerlendirilmesi ve hipergliseminin varlığını doğrulamaya yöneliktir. Bu testler arasında açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve HbA1c

düzeyleyi öne çıkar. APG 8 saatlik açlık sonrası alınan kan örneği ile yapılır ve ≥ 126 mg/dL olması diyabet tanısını destekler. OGTT’de 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması diyabet tanısı koydurur. HbA1c glisemik kontrolün uzun dönemli bir göstergesi olarak $\geq 6.5\%$ olduğunda diyabet tanısını doğrular. Diyabet semptomlarıyla birlikte rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması diyabet tanısı koydurur. Hiperglisemiye özgü semptomlar ve bulgular mevcut değilse tanının kesinleşmesi için farklı bir test yöntemi kullanılarak ya da aynı testin başka bir günde tekrar edilerek doğrulanması önerilir [81, 82].

Gebeliğin 24-28. haftaları arasında tanı ve tarama amaçlı OGTT uygulanır. İki aşamalı testte 50 g yükleme sonrası 1. saatte ≥ 140 mg/dL olması üzerine 2. aşamaya geçilir. 2. aşamada eğer iki değer normal sınırlar dışında gelirse gestasyonel diyabet tanısı konulur. Tek aşamalı testte herhangi bir saatteki normal dışı değer gestasyonel diyabet tanısı koydurur [83].

Tablo 1. Gestasyonel diyabet tarama ve tanı kriterleri*

		APG	1.sa. PG	2.sa. PG	3.sa. PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g glukozlu tarama testi	-	≥ 140 mg/dL	-	-
İkinci aşama	100 g glukozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95 mg/dL	≥ 180 mg/dL	≥ 155 mg/dL	≥ 140 mg/dL
Tek aşamalı test					
IADPSG ve EAPM kriterleri	75 g glukozlu OGTT (en az 1 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 92 mg/dL	≥ 180 mg/dL	≥ 153 mg/dL	-

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya hegzokinaz ile ölçülür.

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği, EAPM: Avrupa Perinatal Tıp Birliği, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, APG: Açlık plazma glukozu, 1.sa. PG, 2.sa. PG, 3.sa. PG: 1., 2., 3. sa. plazma glukozu.

2.2.7. Tedavi

2.2.7.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Yaşam tarzı değişiklikleri diyabet tedavisinde ilk basamak olarak kabul edilen bir müdahale yöntemidir ve diğer tedavi yöntemlerini tamamlayan temel unsurdur. Diyabetin uzun vadeli yönetiminde önemli bir yer tutar ve glisemik kontrolün iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve tedavi maliyetlerinin azaltılmasında belirleyici bir rol oynar.

Beslenme önerilerinde kompleks karbonhidratların tercih edilmesi ve basit şekerlerin sınırlanması önerilir. Düşük glisemik indeksli gıdalar, kan şekerinin ani yükselmesini önler. Doymuş yağlar ve trans yağlar azaltılırken sağlıklı yağlar (ör. zeytinyağı) ve yeterli protein tüketimi teşvik edilir. Diyet lifi glisemik kontrolü iyileştirir ve kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır.

Aerobik egzersiz (yürüyüş, yüzme vs.) kan şekerini düzenlerken, direnç egzersizleri kas kütlelerini artırır ve metabolik kontrolü iyileştirir. Haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta fiziksel aktivite önerilmektedir.

Yaşam tarzı değişiklikleri tek başına APG'de 40-60 mg/dl, HbA1c' de %1-2 azalma sağlar [84].

2.2.7.2. İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar

Biguanidler: Metformin yaşam tarzı değişikliğiyle birlikte T2DM tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Karaciğerde glukoneogenezi azaltır ve periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusu) insülin duyarlılığını artırır. Aynı zamanda bağırsakta glukoz emilimini kısmen azaltabilir. HbA1c düzeyinde %1-2 azalma sağlar. Kilo aldırması, hatta hafif kilo kaybına yol açmasıyla dikkat çeker. Kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir. Bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal semptomlar en sık görülen yan etkilerdir. Laktik asidoz nadir ancak potansiyel olarak hayatı tehdit edici bir komplikasyondur. İleri derecede böbrek yetmezliği (eGFR <30 mL/dk/1.73 m²), ciddi karaciğer hastalığı, hipoksi (örn. kalp yetmezliği, akut enfarktüs) gibi durumlarda kontraendikedir [85].

İnsülin Salgılatıcı (Sekretegog) İlaçlar: Bu grupta sülfanilüreler ve glinid grubu ilaçlar yer alır. Sülfanilüreler, insülin sekresyonunu artırarak etkili glisemik kontrol sağlar. Daha eski ilaçlar arasında yer almakla birlikte uygun hasta grubunda hala sıkça tercih edilir. Pankreas beta hücrelerindeki reseptörlere bağlanarak insülin sekresyonunu uyarır. HbA1c düzeyinde %1-2 düşüş sağlar. Hipoglisemi özellikle yaşlı hastalarda veya böbrek fonksiyonu azalmış bireylerde sık görülebilir. Kilo alımı da yaygın bir yan etkidir. Tip 1 diyabet, ketoasidoz ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır [85, 86]

Glinidler, sülfonilürelerin kısa etkili bir alternatifi olarak kabul edilir ve özellikle postprandiyal glukoz kontrolünde etkilidir. Beta hücrelerde insülin sekresyonunu hızla artırır ancak etkisi kısa sürelidir. HbA1c'de %0.5-1 düşüş sağlar. Yemekle birlikte alındığında postprandiyal hiperglisemiyi azaltır. Hipoglisemi riski, sülfonilürelerden daha azdır. Kilo alımı görülebilir. Ciddi karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır [85, 87].

Tiazolidindion (Glitazon) Grubu İlaçlar: İnsülin direncini azaltarak etkili olan bu ilaç grubu özellikle karaciğer ve kas dokusuna etki eder. PPAR- γ reseptörlerini aktive ederek insülin duyarlılığını artırır. HbA1c'de %0.5-1.5 düşüş sağlar. Karaciğer yağlanmasını azaltabilir. Kilo alımı, ödem, kalp yetmezliği riski ve kemik kırıkları görülebilir. Kalp yetmezliği ve ALT yüksekliği olan hastalarda kullanılmamalıdır [85, 88].

Alfa Glukozidaz İnhibitörü Grubu İlaçlar: Bağırsakta karbonhidatların sindirimini yavaşlatarak etki eder. Disakkaridlerin glukoz dönüşümünü inhibe ederek postprandiyal glukoz artışını azaltır. HbA1c'de %0.5- 0.8 düşüş sağlar. Yemekle alınmalıdır. Gaz, şişkinlik ve karın ağrısı sık görülen yan etkilerdir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve bağırsak obstrüksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır [85, 89].

Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Analogları (GLP-1RA): GLP-1 agonistleri, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) hormonunun etkisini taklit eden bir ilaç grubudur. GLP-1 bağırsaktan salgılanan bir inkretin hormonu olup yemek sonrasında kan şekeri düzeylerini düzenlemekte önemli bir rol oynar. Pankreas β

hücrelerinin glukoza olan duyarlılığını artırır. Glukagon salınımını baskılar. Mide boşalmasını geciktirerek yemek sonrası tokluk hissini artırır ve glisemik kontrolü destekler. Beyindeki tokluk merkezini uyararak iştahı azaltır ve kilo kaybını destekler. Kardiyovasküler hastalık ve non-alkolik karaciğer hastalığı olanlarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. HbA1c'de %1-1.5 düşüş sağlar. Yan etkileri arasında en sık bulantı, kusma, diyare ve kabızlık görülmesinin yanında nadiren pankreatit de görülme riski vardır. Medüller tiroid kanseri ve pankreatit öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır [85, 90].

Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP4-İ, Gliptinler): DPP4-İ inkretin hormonlarının etkisini artırarak kan şekeri kontrolü sağlar. HbA1c düzeyinde %0.5-0.8 düşüş sağlar. Kilo alımı üzerinde nötr etkisi vardır. Yan etkileri arasında pankreatit riski ve nadiren ciddi alerjik reaksiyonlar yer alır. Pankreatit öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır [85, 91].

Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (Glukoretikler, Gliflozinler): Böbreklerden glukoz atılımını artırarak plazma glukoz seviyelerini düşürür. HbA1c'de %0.7-1.2 düşüş sağlar. Kilo kaybı ve kan basıncı düşüşüne neden olur. Kalp yetmezliği ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda koruyucu etkileri gösterilmiştir. Üriner ve genital enfeksiyonlar en sık görülen yan etkilerdir. Nadir olarak öglisemik ketoasidoz görülebilir. Ciddi böbrek yetmezliği ve tekrarlayan enfeksiyonları olan hastalarda kullanılmamalıdır [85, 92].

2.2.7.3. İnsülin Tedavisi

Tip 1 diyabette insülin eksikliğini kompanse etmek için ve T2DM'de oral antidiyabetik ilaçlarla glisemik kontrolün sağlanamadığı ve insülin rezervinin azaldığı durumlarda kullanımı endikedir [93, 94].

İnsülin preparatları; etkilerinin başlangıç süresi, pik zamanı ve etki sürelerine göre farklı gruplara ayrılır. Hızlı etkili insülin analogları arasında lispro, aspart ve glulisin yer alır. Enjeksiyondan 15-30 dakika sonra etkisi başlayıp 4-5 saat boyunca etkisini sürer. Kısa etkili insülinler regüler insülinlerdir. 30-60 dakika içinde etkisi başlar ve 6-8 saat etkili olurlar. Orta etkili insülinler arasında NPH (Neutral Protamine

Hagedorn) ve regüler U500 bulunur. Bu preparatlar 1-2 saatte etkili olur ve 10-16 saat boyunca etkili kalırlar. Uzun etkili insülinler olan glargin ve detemir 2 saat içinde etkili olur ve 20-36 saate kadar bazal insülin desteği sağlar. Ultra uzun etkili insülinlerden degludec, enjeksiyondan 42 saate kadar etkinlik sunar. Karışım insülinler, örneğin NPH/Regular 70/30 ve NPL/Lispro 75/25, hem hızlı hem de bazal insülin ihtiyacını karşılayarak 14-24 saat etkili olur. Tüm bu insülin türleri, hastaların ihtiyaçlarına göre seçilerek hem postprandiyal hem de bazal kan şekeri kontrolünü optimize eder [95]. Kilo alımı, hipoglisemi ve lipohipertrofi gibi komplikasyonlar gelişebilir [96-98].

2.3. PSORIAZİSİN TİP 2 DİYABET VE DİSLİPİDEMİ İLE İLİŞKİSİ

Psoriasis immün ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik hastalıklar gibi bazı sistemik hastalıkların görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir [4].

Psoriasteste sistemik hastalıkların gelişim mekanizmasının genetik faktörler, çevresel faktörler ve kronik inflamasyon etkisiyle oluşturduğu gözlenmiştir [99]. TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, insülin reseptör sinyalizasyonunu bozarak insülin direncine neden olurken, lipolizi artırarak serbest yağ asitlerini dolaşıma salar ve dislipidemi gelişimine katkıda bulunur [100, 101]. IL-17 ve IL-23 glukoz intoleransı ve lipit metabolizmasına olan etkileriyle metabolik bozuklukları şiddetlendirir. Aynı zamanda yağ dokusunda makrofaj birikimi ve leptin/adiponektin dengesinin bozulması inflamasyonu artırırken, oksidatif stres de lipoproteinlerin oksidasyonunu tetikleyerek glisemik kontrolü ve lipit profillerini olumsuz etkiler [101, 102].

Genetik faktörler, psoriasis ve metabolik hastalıklar arasında ortak bir yatkınlık oluşturur. Psoriasisle ilişkilendirilen birçok genetik bölge; metabolik hastalıklar, özellikle metabolik sendrom, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklarla da bağlantılıdır. Bu genetik faktörler psoriasis gelişimine yatkınlığı artırmakla birlikte metabolik bozuklukların da ortaya çıkmasına zemin hazırlar [100].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Bu çalışma, 2019-2024 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hem diyabetes mellitus hem de psoriasis vulgaris tanısı bulunan hastaların bazı metabolik parametrelerinin (HbA1c, glukoz, HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol) geriye dönük olarak incelendiği retrospektif, kesitsel bir araştırmadır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Çalışmamızda, 2019-2024 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve Dermatoloji kliniklerine başvuran hem diyabet hem de psoriasis tanısı bulunan, 30-60 yaş aralığında ve diyabet nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olmayan hastalar hastane bilgi işlem sistemi üzerinden tarandı ve 6504 hasta tespit edildi. Bu hastaların medula verileri incelenip son 6 aydır aynı sistemik psoriasis tedavisi kullanan ve son 1 yıl içinde diyabet tedavisi değişmemiş olan 74 hasta saptandı. Bu hastaların yaş, cinsiyet ve laboratuvar verileri değerlendirilerek 6 ay içinde ardışık en az iki laboratuvar ölçümü bulunmayan dört hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya katılım için bilgilendirilmiş onam ve katılımcı bilgi formu doldurulmak üzere geriye kalan 70 hasta telefonla arandı ancak 3 hastaya ulaşılamadı. Aranılan 67 hastaya psoriasis tanı süresi, diyabet tanı süresi, boy- kilo bilgileri, ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıkları, diyabet nedeniyle hastane yatışlarının olup olmadığı, diyabet tedavilerinde son bir yıldır değişiklik olup olmadığı ve sistemik psoriasis ilaçlarını ne kadar süredir kullandıkları soruldu. Kendi beyanlarıyla diyet uyumları sorgulandı. Buna göre hastalar diyet uyumlu ve uyumsuz olarak sınıflandırıldı. Egzersiz durumlarının sorgulanmasında haftanın en az 5 günü, en az 30 dk hızlı tempolu bir egzersiz yapıp yapmadığı sorgulandı. Buna göre hastalar egzersiz yapanlar ve yapmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Doldurulan katılımcı bilgi formu doğrultusunda dahil etme ve dışlama kriterlerini karşıladığı belirlenen 67 hastanın tamamı çalışmaya dahil edildi.

2019-2024 yılları arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastalar



30-60 yaş arasında, hem tip 2 diyabet hem psoriasis vulgaris tanıları olan, diyabet nedenli hastane yatış öyküsü olmayan

6504 hasta



Son 6 aydır aynı sistemik psoriasis tedavisini kullanan ve son bir yıldır diyabet tedavisinde değişiklik olmayan

74 hasta



Çalışmadan çıkarılanlar:

6 ay içinde 2 laboratuvar ölçümü olmayan (4 hasta)

Telefonla ulaşılamayan (3 hasta)

67 hasta



Biyolojik Ajan

DMARD

30 hasta

37 hasta



TNF-alfa inhibitörleri

IL17 inhibitörleri/ IL23 inhibitörleri

18 hasta

19 hasta

Dahil etme kriterleri

- 30-60 yaş aralığında olması
- T2DM ve psoriasis vulgaris tanısı olması
- En az 6 aydır sistemik psoriasis tedavisi alıyor olması
- 1 yıl içinde diyabet tedavisi değişmemiş olması
- Benzer beslenme ve egzersiz eğitimi almış olması
- 01.01.2019 ve 31.12.2024 tarihleri arasında 3-6 ay içerisinde en az 2 tane HbA1c, açlık glukozu ve lipit paneli bakılmış olması

Dışlama kriterleri

- Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı olması
- Her iki hastalığa yönelik düzensiz ilaç kullanması
- Uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanması
- Herhangi bir kanser tanısı almış olması
- Diyabet nedenli hospitalizasyonu olması

3.3. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Belirtilen dönem içinde dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan hastaların tamamı kaydedildi.

3.4. ETİK ONAYI

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 06.09.2024 tarihinde ve 63 sayılı karar no ile etik kurul onayı almıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov, Shapiro-Wilk Test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U Test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmaya 67 hasta (34 kadın, 33 erkek) dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 54.5 yıl olup cinsiyet dağılımı dengeli ve VKİ ortaması 30.8 kg/m²'dir. Hastaların çoğunluğunun psoriasis vulgaris ve T2DM tanı süreleri 5 yıldan uzun olup (sırasıyla ortalama 16.31 yıl ve 8.66 yıl) çoğunluğu (%70.1) diyete uyum gösterirken, düzenli egzersiz yapanların oranı %22.4'tür (Tablo 2).

Tablo 2: Katılımcıların Demografik ve Klinik Özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş (yıl)	39.0 - 64.0	56.0	54.5 ± 5.6
Cinsiyet	Kadın		34 %50.7
	Erkek		33 %49.3
VKI (kg/m ²)	21.2 - 45.8	29.5	30.8 ± 4.6
Psoriasis Süresi (yıl)	3 - 50	14	16.31 ± 10.90
Diyabet Süresi (yıl)	1 - 35	8	8.66 ± 6.01
Psoriasis Süresi (yıl)	≤5 Yıl		8 %11.9
	>5 Yıl		59 %88.1
Diyabet Süresi (yıl)	≤5 Yıl		15 %22.4
	>5 Yıl		52 %77.6
Diyete Uyum	(-)		20 %29.9
	(+)		47 %70.1
Düzenli Egzersiz	(-)		52 %77.6
	(+)		15 %22.4

Çalışma grubunun ortalama HbA_{1c} değeri 7.6, ortalama açlık plazma glukozu 145.1 mg/dl olup total kolesterol, HDL, LDL ve TG değerleri normal dağılım göstermemektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Katılımcıların Biyokimyasal Parametreleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
HbA1c (%)	5.8 - 11.6	7.4	7.6 ± 1.2
Glukoz (mg/dL)	86.5 - 311.5	138.5	145.1 ± 47.6
Total Kolesterol (mg/dL)	97.0 - 309.9	201.5	202.2 ± 41.2
HDL (mg/dL)	31.5 - 79.0	47.0	49.9 ± 12.4
LDL (mg/dL)	41.5 - 204.0	118.7	118.4 ± 32.3
Trigliserit (mg/dL)	54.0 - 486.5	156.0	176.8 ± 88.9

Çalışmaya dahil edilen hastaların psoriasis tedavisi için kullandıkları ilaçların kullanım dağılımı Tablo 4’te gösterilmektedir. Toplamda 37 hasta (%55,2) biyolojik ajan, 30 hasta (%44,8) ise DMARD tedavisi almaktadır. Biyolojik ajan kullanan hastalar içinde en yaygın kullanılan grup TNF-alfa inhibitörleri olup, 18 hastada bu ajanlar tercih edilmiştir. TNF-alfa inhibitörleri içinde en sık kullanılan ilaç etanersept iken, IL-17 grubunda sekukinumab ve IL-23 grubunda guselkumab en yaygın ajanlar olmuştur. DMARD grubunda ise en sık tercih edilen ajanlar asitretin ve metotreksat olmuştur.

Tablo 4: Katılımcıların Psoriasis Tedavisi İçin Kullandıkları Tedavi Ajanlarının Gruplandırılması

	n	%
Biyolojik Ajan	37	%55,2
IL-17 inhibitörleri	12	%32.4
Sekukinumab	8	%11.9
Iksekizumab	4	%6.0
IL-23 inhibitörleri	7	%18.9
Guselkumab	6	%9.0
Risankizumab	1	%1.5
TNF Alfa İnhibitörleri	18	%48.6
Adalimumab	5	%7.5
İnfliksimab	5	%7.5
Etanercept	8	%11.9
DMARD	30	%44.8
Asitretin	14	%20.9
Metotreksat	14	%20.9
Siklosporin	2	%3.0

Biyolojik ajan ve DMARD kullanan hastalar demografik ve klinik özellikler açısından benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Biyolojik Ajan ve DMARD Kullanan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Biyolojik Ajan (n=37)			DMARD (n=30)		P
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort. ±s s/n-%	Medyan		
Yaş (yıl)	54.0 ± 5.3	55.0	55.1 ± 5.9	57.0	0.290 ^m	
Cinsiyet	Kadın	16 %43.2	18 %60.0		0.172 ^{X₂}	
	Erkek	21 %56.8	12 %40.0			
VKI (kg/m2)	30.6 ± 4.9	29.4	31.1 ± 4.3	29.6	0.325 ^m	
Psoriasis Süresi (yıl)	18.14 ± 11.30	15.5	14.47 ± 10.23	11.5	0.283 ^{X₂}	
Diyabet Süresi (yıl)	8.06 ± 4.72	7.5	8.50 ± 5.57	7.5	0.312 ^{X₂}	
Psoriasis Süresi	≤5 Yıl	3 %8.1	5 %16.7		0.283 ^{X₂}	
	>5 Yıl	34 %91.9	25 %83.3			
Diyabet Süresi	≤5 Yıl	10 %27.0	5 %16.7		0.312 ^{X₂}	
	>5 Yıl	27 %73.0	25 %83.3			
Diyete Uyum	(-)	9 %24.3	11 %36.7		0.272 ^{X₂}	
	(+)	28 %75.7	19 %63.3			
Düzenli Egzersiz	(-)	26 %70.3	26 %86.7		0.109 ^{X₂}	
	(+)	11 %29.7	4 %13.3			

^m Mann-Whitney U Test / ^{X²} Ki-Kare Test (p<0.05)

Biyolojik ajan ve DMARD kullanan hastaların biyokimyasal parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6: Biyolojik Ajan ve DMARD Kullanan Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Biyolojik Ajan Grubu (n=37)		DMARD Grubu (n=30)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
HbA1c (%)	7.6 ± 1.3	7.3	7.5 ± 1.2	7.4	0.930 ^m
Glukoz (mg/dL)	148.2 ± 45.8	139.0	141.2 ± 50.2	135.3	0.500 ^m
Total Kolesterol (mg/dL)	201.3 ± 35.8	200.5	203.4 ± 47.6	203.5	0.837 ^t
HDL (mg/dL)	47.7 ± 11.2	45.0	52.5 ± 13.4	47.6	0.187 ^m
LDL (mg/dL)	118.7 ± 28.7	117.5	118.0 ± 36.8	119.5	0.932 ^t
Trigliserit (mg/dL)	182.2 ± 72.4	161.5	170.1 ± 106.9	126.5	0.101 ^m

^tBağımsız Örneklem T Test / ^mMann-Whitney U Test (p<0.05)

Biyolojik ajan kullanan hastaların cinsiyetlerine göre demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldığında kadın hastaların ortalama VKİ değeri erkek hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Bunun dışında yaş, psoriasis süresi, diyabet süresi ve diyetle uyum açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0.05). Düzenli egzersiz yapma oranı erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.045) (Tablo 7).

Tablo 7: Biyolojik Ajan Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Biyolojik Ajan	Kadın (n=16)		Erkek (n=21)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş (yıl)	54.9 ± 5.3	56.0	53.3 ± 5.4	54.0	0.363 ^m
VKI (kg/m ²)	33.7 ± 5.6	32.2	28.2 ± 2.5	28.3	0.000 ^t
Psoriasis Süresi	≤5 Yıl	1 %6.3	2 %9.5		1.000 ^{x²}
	>5 Yıl	15 %93.8	19 %90.5		
Diyabet Süresi	≤5 Yıl	5 %31.3	5 %23.8		0.614 ^{x²}
	>5 Yıl	11 %68.8	16 %76.2		
Diyete Uyum	(-)	3 %18.8	6 %28.6		0.490 ^{x²}
	(+)	13 %81.3	15 %71.4		
Düzenli Egzersiz	(-)	14 %87.5	12 %57.1		0.045 ^{x²}
	(+)	2 %12.5	9 %42.9		

^tBağımsız Örneklem T Test / ^mMann-Whitney U Test / ^{x²}Ki-Kare Test (Fischer test) (p<0.05)

Biyolojik ajan kullanan hastaların cinsiyetlerine göre biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; her iki grup HbA1c, açlık plazma glukozu, total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri açısından benzer bulunmuştur (p>0.05). Ancak HDL düzeyi kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.030) (Tablo 8).

Tablo 8: Biyolojik Ajan Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Biyolojik Ajan	Kadın (n=16)		Erkek (n=21)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Hba1c (%)	7.5 ± 1.5	7.1	7.7 ± 1.2	7.3	0.326 ^m
Glukoz (mg/dL)	156.2 ± 56.4	135.3	142.1 ± 36.1	139.0	0.771 ^m
Total Kolesterol (mg/dL)	210.0 ± 33.2	203.7	194.6 ± 37.1	198.5	0.198 ^t
HDL (mg/dL)	52.3 ± 12.9	52.3	44.3 ± 8.5	44.5	0.030 ^t
LDL (mg/dL)	123.3 ± 24.3	119.1	115.2 ± 31.8	114.0	0.402 ^t
Trigliserit (mg/dL)	182.0 ± 61.2	160.8	182.3 ± 81.3	165.0	0.991 ^t

^tBağımsız Örneklem T Test / ^mMann-Whitney U Test (p<0.05)

DMARD kullanan hastalarda cinsiyetlere göre yaş, VKİ, diyetle uyum ve düzenli egzersiz alışkanlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak psoriasis süresi ve diyabet süresi kadın hastalarda erkeklere göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur ($p=0.046$) (Tablo 9).

Tablo 9: DMARD Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

DMARD	Kadın (n=18)		Erkek (n=12)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş (yıl)	55.5 ± 6.2	57.0	54.6 ± 5.7	57.0	0.717 ^m
VKI (kg/m ²)	31.7 ± 5.1	29.5	30.2 ± 3.0	30.5	0.471 ^m
Psoriasis Süresi	≤5 Yıl	1 %5.6	4 %33.3		0.046 ^{x²}
	>5 Yıl	17 %94.4	8 %66.7		
Diyabet Süresi	≤5 Yıl	1 %5.6	4 %33.3		0.046 ^{x²}
	>5 Yıl	17 %94.4	8 %66.7		
Diyete Uyum	(-)	9 %50.0	2 %16.7		0.063 ^{x²}
	(+)	9 %50.0	10 %83.3		
Düzenli Egzersiz	(-)	17 %94.4	9 %75.0		0.274 ^{x²}
	(+)	1 %5.6	3 %25.0		

^m Mann-Whitney U Test / ^{x²} Ki-Kare Test (Fischer Test) ($p<0.05$)

DMARD kullanan hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında biyokimyasal parametreler açısından iki grup benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10: DMARD Kullanan Hastaların Cinsiyetlere Göre Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

DMARD	Kadın (n=18)		Erkek (n=12)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
HbA1c (%)	7.8 ± 1.3	7.4	7.1 ± 0.8	7.0	0.081 ^t
Glukoz (mg/dL)	148.1 ± 61.9	135.3	131.0 ± 23.1	133.4	0.916 ^m
Total Kolesterol (mg/dL)	211.9 ± 52.4	199.0	190.5 ± 37.9	206.3	0.735 ^m
HDL (mg/dL)	54.4 ± 14.4	49.5	49.6 ± 11.9	44.8	0.363 ^m
LDL (mg/dL)	124.8 ± 38.4	120.3	107.7 ± 33.1	116.8	0.217 ^t
Trigliserit (mg/dL)	168.9 ± 102.8	124.0	171.9 ± 117.4	142.8	0.472 ^m

^tBağımsız Örneklem T Test / ^m Mann-Whitney U Test ($p<0.05$)

IL-17 inhibitörleri/IL-23 inhibitörleri kullananlar ve TNF- α inhibitörleri kullananlar yaş, cinsiyet, VKİ, psoriasis süresi ve diyabet süresi açısından benzer

bulunmuştur ($p>0.05$). Ancak, IL-17 inhibitörleri/IL-23 inhibitörleri kullanan hastaların, TNF- α inhibitörü kullanan hasta grubuna göre diyete anlamlı derecede daha iyi uyum gösterdiği saptanmıştır ($p=0.044$). Düzenli egzersiz alışkanlıkları açısından ise her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.331$) (Tablo 11).

Tablo 11: IL17 İnhibitörleri / IL-23 İnhibitörleri Kullananlar ve TNF- α İnhibitörleri Kullananların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	IL17 inhibitörleri / IL-23 inhibitörleri kullananlar (n=19)		TNF- α inhibitörleri kullananlar (n=18)		p
	Ort. \pm ss/n-%	Medyan	Ort. \pm ss/n-%	Medyan	
Yaş (yıl)	54.6 \pm 5.3	56.0	53.3 \pm 5.4	54.0	0.393 ^m
Cinsiyet	Kadın	8 %42.1	8 %44.4		0.886 ^{x²}
	Erkek	11 %57.9	10 %55.6		
VKI (kg/m ²)	30.5 \pm 4.9	29.5	30.7 \pm 5.1	28.9	0.832 ^m
Psoriasis Süresi	\leq 5 Yıl	2 %10.5	1 %5.6		1.000 ^{x²}
	>5 Yıl	17 %89.5	17 %94.4		
Diyabet Süresi	\leq 5 Yıl	7 %36.8	3 %16.7		0.167 ^{x²}
	>5 Yıl	12 %63.2	15 %83.3		
Diyete Uyum	(-)	2 %10.5	7 %38.9		0.044 ^{x²}
	(+)	17 %89.5	11 %61.1		
Düzenli Egzersiz	(-)	12 %63.2	14 %77.8		0.331 ^{x²}
	(+)	7 %36.8	4 %22.2		

^mMann-Whitney U Test / ^{x²}Ki-Kare Test (Fischer Test) ($p<0.05$)

IL17 inhibitörleri/IL-23 inhibitörleri kullananlar ve TNF- α inhibitörleri kullananların biyokimyasal parametreleri benzer bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: IL17 İnhibitörleri / IL-23 İnhibitörleri Kullananlar ve TNF- α İnhibitörleri Kullananların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	IL17 inhibitörleri / IL-23 inhibitörleri kullananlar (n=19)		TNF- α inhibitörleri kullananlar (n=18)		p
	Ort. \pm ss	Medyan	Ort. \pm ss	Medyan	
HbA1c (%)	7.7 \pm 1.4	7.5	7.5 \pm 1.3	6.8	0.475 ^m
Glukoz (mg/dl)	148.5 \pm 46.2	129.0	147.9 \pm 46.8	139.5	0.867 ^m
Total Kolesterol (mg/dl)	208.6 \pm 36.6	208.5	193.6 \pm 34.3	194.5	0.280 ^t
HDL (mg/dl)	48.5 \pm 12.2	45.5	46.9 \pm 10.4	45.0	0.820 ^m
LDL (mg/dl)	121.8 \pm 27.8	119.5	115.4 \pm 30.0	108.5	0.509 ^t
Trigliserit (mg/dl)	203.8 \pm 72.8	196.5	159.4 \pm 66.4	151.7	0.061 ^t

^t Bağımsız Örneklem T test / ^m Mann-Whitney U test (p<0.05)

5. TARTIŞMA

Psoriasis, deri ve eklemleri etkileyen bir hastalık olmanın ötesinde diyabet, obezite, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozukluklarla sıkça ilişkilendirilen sistemik inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır. Kronik inflamasyonun özellikle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin (IL) 17 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışıyla metabolik disfonksiyonları tetikleyebileceği öne sürülmektedir [99].

İnflamatuvar yanıtın insülin direncinin gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. TNF- α , insülin sinyal yollarını bozarak glukoz homeostazında bozulmalara yol açabilirken, IL-17 ve IL-23 gibi sitokinlerin de adipogenez, lipid metabolizması ve vasküler inflamasyon üzerindeki etkileri gösterilmiştir [100].

Bu çalışmada sistemik tedavilerin metabolik parametreler üzerindeki etkisini araştırmamızın temel nedeni; psoriasisın sistemik tedavisinde kullanılan ajanların metabolik risk faktörleri üzerindeki etkisini ortaya koyarak hastalığın yönetimine katkı sağlamaktır.

Psoriasis tanı alma zamanı 20-30, 50-60 yaşlar arası olmak üzere iki pik yapar ve her iki cinsiyette görülme sıklığı eşittir [11]. Atakan ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli kesitsel ve gözlemsel bir çalışmada 3971 psoriasis tanılı hasta dahil edilmiş ve hastaların %52.3'ü (n=2076) erkek, %47.7'si (n=1895) kadın olup bu hastaların yaş ortalaması 42.4 ± 14.8 yıl ve yaş aralığı %15,6 <15, % 29,7 16-25, %22,7 25-36, %17,9 >45, % 14,1 36-45 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da hastaların yaşı 39-64 yaş aralığında ve ortalama yaş 54.5 ± 5.6 yıldır. Cinsiyet dağılımı dengeli olup, %50.7'si kadın, %49.3'ü erkektir.

Psoriasis ve obezite kısır bir döngü ile birbirine bağlıdır. Yüksek VKİ'nin genetik yatkın bireylerde psoriasis başlangıcını tetiklediği ve psoriasisın da adipoz doku üzerindeki etkileriyle obeziteye neden olduğu literatürde mevcuttur [103]. Yapılan çalışmalarda psoriastada obeziteye yol açan faktörün leptin seviyelerinin artması ve adiponektin seviyelerinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur [104]. Armstrong ve arkadaşları tarafından yapılan ve 16 yayın dahil edilen bir meta-analiz

çalışmasında mevcut literatüre göre psoriasis tanılı hastaların obezite oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir [105]. Bizim çalışmamızda hasta grubu mevcut literatürle uyumlu şekilde VKİ ortalaması 30.8 ± 4.6 kg/m² ile obez grubundadır.

Sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriasis olgularında endikedir. Sistemik tedavi gerekliliğini belirleyen faktörler arasında PASI skorunun 10'un üzerinde olması veya PASI 10'un altında olsa bile saçlı deri, yüz, el, tırnak, palmoplantar ya da genital bölge tutulumu gibi özel bölgelerin etkilenmesi yer almaktadır. Ayrıca, topikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen şiddetli semptomların bulunması ya da hastalığın yaşam kalitesi üzerinde belirgin olumsuz etkiler yaratması (DLQI ≥ 10) sistemik tedavi için bir endikasyon oluşturabilir. PASI skorundan bağımsız olarak aktif psöriyatik artrit varlığı sistemik tedavi gerektirebilir [106]. Bu bağlamda sistemik tedaviler için psoriasis tanı süresinin uzun olması beklenir. Bizim çalışmamızda da psoriasis tanı süresi >5 yıl olan hastalar biyolojik ajan kullanan grupta daha yüksek olmakla birlikte (biyolojik ajan %91.9, DMARD %83.3), gruplar arasında fark saptanmamıştır. Psoriasteste biyolojik tedavi kullanımı DMARD tedavisine dirençli hastalık veya DMARD tedavisinin kontraendike olduğu durumlarda endikedir. Bu nedenle biyolojik ajan kullanan hastalarda daha uzun psoriasis süresinin saptanması; basamaklı bir tedavi olması nedeniyle biyolojik ajanların ikinci basamak tedavi olarak kullanılıyor olması ve buna bağlı daha uzun tanı süresiyle ilişkili olabilir.

Psoriasis ve T2DM'nin ortak patogenetik yolları olduğu bilinmektedir. Psoriasis TNF- α , C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 gibi sitokinlerin aşırı üretimi sonucu, Th1 ve Th17 T hücrelerinin deri üzerinde artışı ve aktivasyonu ile karakterize edilen kronik bir enflamatuar hastalıktır. Benzer şekilde, diyabetin gelişiminde de enflamasyonun önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Düşük seviyeli enflamasyonun, insülin direncinden ve diyabetin ortaya çıkışından önce meydana geldiği ve bu süreçlerin habercisi olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda, IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuar sitokinlerin, insülin direnci ve T2DM gelişimiyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Psoriasis tanısından 1-2 yıl sonra sistemik komorbiditeler içerisinde diyabet de görülebilir [107]. Bu nedenle psoriasis tanı süresi gibi T2DM tanı süresinin de uzun olması beklenebilir. Bizim çalışmamızda da diyabet tanı süresi DMARD ve biyolojik ajan kullanan hastalar arasında karşılaştırıldığında diyabet süresi >5 yıl olan

hastaların oranı biyolojik ajan grubunda %73.0, DMARD grubunda %83.3 olup her iki grupta da diyabet tanı süresi yüksek bulunmuştur.

Başta diyet ve egzersiz olmak üzere yaşam tarzı değişiklikleri; psoriasis ve psoriazisin getirdiği metabolik sendrom, diyabet, kardivasküler hastalıklar gibi komorbiditelerin tedavisinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Sadece hastalık üzerindeki doğrudan olumlu etkisinin yanında psikolojik iyilik halini arttırdığı bilinmektedir [108]. Pellecani ve arkadaşlarının 303 fazla kilolu hasta ile yürüttüğü prospektif bir çalışmada, sistemik tedavinin yanında diyet ve egzersiz önerilen hastaların 20 hafta sonra PASI endekslerindeki azalma kaydedildi. Artan egzersiz ve diyete uyum ile psoriasis şiddetinde azalma gözlenmiştir [109]. Çalışmamızdaki hasta grubumuzun diyete uyumu biyolojik ajan alanlarda %75.7, DMARD alanlarda %63.3 oranında olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Düzenli egzersiz yapan bireylerin oranı ise biyolojik ajan grubunda (%29.7) DMARD grubuna (%13.3) kıyasla daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Hastaların diyete uyumları yüksek olsa da düzenli egzersiz yapanların oranı her iki grupta da düşük bulunmuştur. Hastaların yalnızca diyete uyum sağlamalarının yanı sıra düzenli egzersiz yapmaları durumunda, sistemik ajanların etkileri daha güçlü bir şekilde ortaya konabilirdi.

Literatürde, TNF- α inhibitörlerinin insülin duyarlılığını artırabileceği ve HbA1c düzeylerini iyileştirebileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi bazı çalışmalarda bu etkinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. Stanley ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede etanercept (TNF- α inhibitörü) tedavisinin açlık plazma glukozu ve insülin direncini düşürebileceği saptanmıştır [110]. Costa ve arkadaşlarının 210 hastayı içeren kohort çalışmasında, adalimumab ve etanercept (TNF- α inhibitörleri) tedavisinin, metotreksat (DMARD) ile karşılaştırıldığında metabolik parametreler (bel çevresi, trigliseritler, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve glukoz) üzerinde belirgin bir iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir [111]. Bu çalışmalardan farklı olarak Martinez-Abundis ve arkadaşlarının randomize, çift kör olarak yürütülen bir çalışmasında 12 psoriasis hastası çalışmaya dahil edilmiş ve 2 haftalık etanercept (TNF- α inhibitörü) tedavisinin insülin duyarlılığı ve sekresyonu üzerine etkisi saptanmamıştır [112]. Bununla birlikte, Kofoed ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 9 psoriasis tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada

12 haftalık adalimumab (TNF- α inhibitörü) tedavisi sonrasında insülin duyarlılığı ve açlık plazma glukoz seviyelerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı gözlenmiştir [113]. Bizim çalışmamızda da mevcut bulgularımız, biyolojik ajanların diğer sistemik tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında diyabet kontrolüne belirgin bir katkı sağlamadığına işaret etmektedir. Psoriasisin sistemik tedavisinde, DMARD tedavisi sonrası dirençli vakalarda ikinci basamak tedavisi olarak biyolojik ajanlar kullanıldığından; biyolojik ajan kullanan grubun psoriasis şiddetinin daha yüksek olduğu ve tedaviye dirençli olduğu göz önüne alınarak iki grup arasında glukoz ve lipit parametreleri açısından fark olmaması, biyolojik ajanların bu metabolik parametreler üzerinde daha etkin rol oynadığını gösterebilir. Her iki tedavi yöntemi ile metabolik parametreler arasındaki ilişkinin, klinik şiddet ve PASI skoru ile birlikte değerlendirilmesi halinde daha objektif bir sonuç elde edilebilir. Bizim çalışmamızda PASI skorunun retrospektif olarak her hastada kaydedilmemiş olması nedeniyle bu ilişki kurulamamıştır. Bunun yanı sıra, hasta sayısının sınırlı olması, tedavi süresinin değişkenlik göstermesi ve hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri bu çalışmada karşılaştırılmaması nedeniyle bu sonucun dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

TNF- α inhibitörlerinin lipit parametrelerinde iyileşme yaratabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi nötr etkili ya da lipit profilinde yükselme yapabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Paschoal Botello ve arkadaşlarının yaptığı 83 hastadan oluşan bir prospektif kohort çalışmasında TNF- α inhibitörlerinin toplam kolesterol ve LDL değerlerinde düşüş sağladığı tespit edilmiştir [114]. Bernstein ve arkadaşları tarafından yapılan 56 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise etanercept (TNF- α inhibitörü) tedavisi sonrasında HDL seviyelerinde azalma saptanmıştır [115]. Bunun aksine 2024 yılında Su ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir meta-analiz çalışmasında TNF- α inhibitörlerinin yüksek yoğunluklu lipit seviyelerini arttırdığı tespit edilerek bununla birlikte trigliserit seviyelerine etkileri ilaç kullanım sürelerine göre değişiklik göstermiş olup 3-6 aylık sürede TG seviyeleri artmış ve 6 aydan daha uzun gözlem yapıldığında TG seviyelerinde azalma saptanmıştır [116]. IL-17 ve IL-23 inhibitörleriyle yapılan bazı araştırmalar ise bu ajanların lipit profili üzerindeki etkilerinin nötr veya minimal düzeyde olduğunu göstermektedir. Ning Wang ve arkadaşları tarafından yapılan ve 99 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada sekunimumab (IL-17 inhibitörü) tedavisi sonrası

trigliserit seviyelerinde yükselme tespit edilmiştir [117]. Chiricozzi ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede ise guselkumabın (IL-23 inhibitörü) lipit veya glukoz metabolizması üzerinde herhangi bir etkisi saptanmamıştır [118]. Literatürdeki çalışmalarda bu konuda bir fikir birliği olmadığı görülmüş olup bizim çalışmamızda ise lipit profili açısından biyolojik ajan ve DMARD kullanan gruplar arasında LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol seviyeleri bakımından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızda belirgin bir fark olmaması, hasta sayısının sınırlı olması ve hasta grubumuzun VKİ ortalamasının 30.8 ile obez grubunda olması ile ilişkili olabilir.

Literatürde cinsiyetler arasındaki demografik ve klinik özellikleri karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. VKİ'nin cinsiyetlere göre farklılık gösterdiği çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir. Napolitano ve arkadaşlarının 3023 hastayı içeren kesitsel çalışmasında erkek cinsiyetin daha yüksek VKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır [119]. Buna karşın, Lindegård tarafından İsveç'te gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında kadın hastaların VKİ değerlerinin erkeklere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir [120]. Psoriasis başlangıç yaşına ilişkin yapılan incelemelerde ise hastalığın erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşta ortaya çıktığı belirtilmiştir [121]. Öte yandan, Kavli ve arkadaşlarının egzersiz ile psoriasis arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği çalışmada, hareketli bir işte çalışmanın kadın hastalarda psoriasis şiddetini azalttığı, ancak bu etkinin erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Düzenli egzersiz ile psoriasis şiddeti arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [122]. Çalışmamızda biyolojik ajan kullanan kadın ve erkek hastalar arasında demografik ve klinik özellikler (yaş, VKİ, psoriasis süresi, diyabet süresi, diyet uyum ve egzersiz) açısından farklılıklar değerlendirilmiş olup, VKİ ve düzenli egzersiz yapma oranları açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. Kadınlardaki VKİ yüksekliği düzenli egzersiz yapma durumunun kadın cinsiyette daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Egzersiz yapma durumuysa erkek cinsiyette biyokimyasal parametreleri olumlu etkileyecek bir sonuç ortaya koymamıştır.

Psoriasis tedavisinin cinsiyete bağlı farklılıklar gösterebileceği literatürde ele alınmıştır. Erkek hastalarda psoriasisın daha sık görüldüğü ve daha şiddetli seyretmeye eğilimli olduğu bilinmektedir [119]. Bununla birlikte, Koku Aksu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kadın hastalarda metabolik komorbiditelerin daha yaygın olduğu

saptanmıştır [123]. Ancak, Ng tarafından gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada, 226 hastanın verileri incelenmiş ve metabolik komorbiditelerin kadın ve erkek hastalar arasında benzer oranlarda görüldüğü bildirilmiştir [124]. Tedaviye yanıt açısından bakıldığında, erkek hastaların daha yüksek yanıt oranlarına sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [49]. Preis ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir incelemede, apremilast veya metotreksat (DMARD) kullanımının kadın hastalarda tedavi yanıtını olumsuz etkileyebileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, TNF- α inhibitörlerine erkek hastaların kadınlara kıyasla daha iyi yanıt verdiği bildirilmiştir [125]. Literatürde kadın cinsiyet tedaviye yanıt ve DMARD kullanımında dezavantajlı gibi görünse de bizim çalışmamızda biyokimyasal parametrelere (HbA1c, açlık plazma glukozu, LDL, trigliserit ve total kolesterol) herhangi bir fark yansımamıştır. Ancak biyolojik ajan kullanan hastalarda, kadın grubunda HDL seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu farklılık multifaktöriyel bir temele dayanabilir. İlk olarak, östrojenin HDL seviyelerini artırıcı etkisi nedeniyle yetişkin kadınlarda HDL düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir [126]. Çalışmamızda da bu fizyolojik farklılık belirleyici bir faktör olabilir. İkinci olarak, hastaların tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmadığından, başlangıç değerleri bu sonuç üzerinde etkili olmuş olabilir. Son olarak, literatürde psoriasis tedavisinde yanıtı genellikle PASI ve DLQI endeksleri üzerinden değerlendirilmektedir. Bu nedenle tedavilerin metabolik parametreler üzerindeki etkisinin cinsiyetlere göre karşılaştırılması net olarak aydınlatılamamıştır.

Psoriasis vulgaris tedavisinde kullanılan anti-TNF α , anti-IL-17 ve anti-IL-23 tedavilerinin metabolik parametreler üzerindeki etkilerini araştıran pek çok yayın literatürde mevcut olmasına karşın, bu tedavilerin birbirine üstünlüklerini karşılaştıran çalışma sayısı çok sınırlıdır. Marra ve arkadaşlarının yürüttüğü vaka serileri çalışmasında etanerseptin (anti-TNF α) aktif plak psoriasis olan diyabetli 9 hastada insülin duyarlılığını arttırdığı gözlenmiştir [127]. Başka bir çalışmada ise Wascher ve arkadaşları infliximab (anti-TNF α) tedavisi ile insülin direncinde anlamlı bir değişim saptamamıştır [128]. Gerdes ve arkadaşları sekunimumab (IL-17 inhibitörü) tedavisinin metabolik parametreler üzerindeki etkisini araştırdılar. Randomize kontrollü çalışmaların araştırmaya dahil edildiği çalışmada sekunimumabın lipit ve

açlık plazma glukozu üzerine etkisi saptanmamıştır [129]. Egeberg ve arkadaşlarının iksekizumab (IL-17 inhibitörü) tedavisinin metabolik parametreler üzerindeki etkisinin araştırılmasında, iksekizumabın kolesterol, LDL, HDL, trigliseritler ve açlık plazma glukozu üzerine etkisi görülmemiştir [130]. 106 psoriasis tanılı hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada Timis ve arkadaşları hastalara guselkumab (IL-23 inhibitörü), sekukinumab (IL-17 inhibitörü), iksekizumab (IL-17 inhibitörü), sertolizumab (anti-TNF α), risankizumab (IL-23 inhibitörü) veya adalimumab (anti-TNF α) tedavilerini vererek, tedavilerin açlık plazma glukozu, trigliserit ve HDL üzerindeki etkileri araştırmışlardır. Bu araştırmanın sonucunda açlık plazma glukozu ve trigliserit üzerinde anlamlı bir etki gözlenmezken HDL üzerinde anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir [131]. Literatürde biyokimyasal parametrelerde anlamlı iyileşmelerin gözlemlendiği çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, genel görüş, anti-IL-17/IL-23 ve anti-TNF- α tedavileri arasında lipit parametreleri üzerinde anlamlı bir fark olmadığı yönündedir. Çalışmamızda da bu yaygın görüşle uyumlu olarak, IL-17 ve IL-23 inhibitörlerinin TNF- α inhibitörleriyle karşılaştırıldığında açlık plazma glukozu, HbA1c, LDL, HDL ve total kolesterol gibi biyokimyasal parametreler üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak diyet ve fiziksel aktivitenin metabolik parametreler üzerinde önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda yaşam tarzı faktörleri (beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi) hasta beyanına dayalı olarak değerlendirilmiştir. Yaşam tarzı değişkenleri objektif olarak ölçülmediği için bu faktörlerin biyolojik ajanların metabolik etkilerini ne ölçüde etkilediği tam olarak belirlenememiştir.

Hastaların ilaç kullanım öncesi ve sonrası biyokimyasal değerleri karşılaştırılmadığı için, tedavinin metabolik parametreler üzerindeki doğrudan etkisi değerlendirilememiştir. Bu durum, ilaçların etkisini kesin olarak belirlemeyi sınırlayan bir faktördür.

Hastaların menopoz sürelerinin bilinmemesi östrojenin HDL üzerindeki etkilerini değerlendirmekte sınırlılık oluşturacak bir faktördür.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma, psoriasis ve T2DM tanısı olan hastalarda biyolojik ajanlar ve DMARD kullanımının metabolik parametreler üzerindeki etkilerini karşılaştırmayı amaçlamıştır. Retrospektif ve kesitsel tasarıma sahip olan çalışmada, 2019-2024 yılları arasında Aile Hekimliği ve Dermatoloji polikliniklerine başvuran hem psoriasis vulgaris hem de T2DM tanıları olan hastaların verileri analiz edilmiştir. Hastalar demografik, klinik ve biyokimyasal (HbA1c, glukoz, LDL, HDL, trigliserit ve total kolesterol) olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgularımız klinik anlam açısından değerlendirildiğinde; biyolojik ajanlar ile DMARD gruplarının tedavide kullanılmalarının; diyabetli psoriasis hastalarının glukoz ve lipit metabolizması üzerinde kısa vadede belirgin bir fark yaratmadığı yönündedir. Ancak mevcut literatürde ise biyolojik ajanların insülin duyarlılığı, inflamasyon ve lipit metabolizması üzerindeki etkileri ile ilgili farklı sonuçlar da bildirilmiştir.

Gelecekte prospektif tasarımı daha geniş örneklem grupları ile yürütülecek çalışmalar, biyolojik ajanların metabolik parametreler üzerindeki uzun vadeli etkilerini daha net ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Benhadou, F., D. Mintoff, and V. Del Marmol, Psoriasis: keratinocytes or immune cells– which is the trigger? *Dermatology*, 2019. 235(2): p. 91-100.
2. Kalkan, G., Psoriazide komorbiditeler: Psoriazisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. *Turkish Archives of Dermatology & Venerology/Turkderm*, 2017. 51(3).
3. Tsalamandris, S., et al., The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *European cardiology review*, 2019. 14(1): p. 50.
4. Mamizadeh, M., Z. Tardeh, and M. Azami, The association between psoriasis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2019. 13(2): p. 1405-1412.
5. Takahashi, H. and H. Iizuka, Psoriasis and metabolic syndrome. *The Journal of dermatology*, 2012. 39(3): p. 212-218.
6. Davidovici, B.B., et al., Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *Journal of Investigative Dermatology*, 2010. 130(7): p. 1785-1796.
7. Pannu, S. and D. Rosmarin, Psoriasis in patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes mellitus: treatment challenges. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2021. 22: p. 293-300.
8. Raharja, A., S.K. Mahil, and J.N. Barker, Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine*, 2021. 21(3): p. 170-173.
9. Sabat, R., et al., Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental dermatology*, 2007. 16(10): p. 779-798.
10. Stokar, E. and G. Goldenberg. The history of psoriasis. in *Psoriasis Forum*. 2014. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
11. Gudjonsson, J.E. and J.T. Elder, Psoriasis: epidemiology. *Clinics in dermatology*, 2007. 25(6): p. 535-546.
12. Henseler, T. and E. Christophers, Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1985. 13(3): p. 450-456.
13. Tsoi, L.C., et al., Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci. *Nature communications*, 2015. 6(1): p. 7001.
14. AlShobaili, H.A., et al., Genetic background of psoriasis. *International journal of health sciences*, 2010. 4(1): p. 23.
15. Ogawa, K. and Y. Okada, The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *Journal of dermatological science*, 2020. 99(1): p. 2-8.

16. Capon, F., The genetic basis of psoriasis. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(12): p. 2526.
17. Griffiths, C.E., et al., Psoriasis. *The Lancet*, 2021. 397(10281): p. 1301-1315.
18. Vičić, M., et al., Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. 22(21): p. 11574.
19. Rendon, A. and K. Schäkel, Psoriasis pathogenesis and treatment. *International journal of molecular sciences*, 2019. 20(6): p. 1475.
20. Menter, A., et al., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008. 58(5): p. 826-850.
21. Griffiths, C.E. and J.N. Barker, Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*, 2007. 370(9583): p. 263-271.
22. Genovese, G., et al., Pustular psoriasis: from pathophysiology to treatment. *Biomedicines*, 2021. 9(12): p. 1746.
23. Langley, R., G. Krueger, and C. Griffiths, Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases*, 2005. 64(suppl 2): p. ii18-ii23.
24. Singh, R.K., et al., Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*, 2016: p. 93-104.
25. Tan, E.S., W.-S. Chong, and H.L. Tey, Nail psoriasis: a review. *American journal of clinical dermatology*, 2012. 13: p. 375-388.
26. Mease, P.J., Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011. 70(Suppl 1): p. i77-i84.
27. Gladman, D.D., Psoriatic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1998. 24(4): p. 829-844.
28. Raychaudhuri, S.K., E. Maverakis, and S.P. Raychaudhuri, Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews*, 2014. 13(4-5): p. 490-495.
29. Kimmel, G.W. and M. Lebwohl, Psoriasis: overview and diagnosis. *Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment*, 2018: p. 1-16.
30. Lowes, M.A., A.M. Bowcock, and J.G. Krueger, Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 2007. 445(7130): p. 866-873.
31. Nickoloff, B.J. and F.O. Nestle, Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation*, 2004. 113(12): p. 1664-1675.
32. BRASIE, F.R.A., Psoriyazisde dermatopatolojik özellikler. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005. 1(13): p. 16-21.
33. Greaves, M.W. and G.D. Weinstein, Treatment of psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 1995. 332(9): p. 581-589.
34. Gelmetti, C., Therapeutic moisturizers as adjuvant therapy for psoriasis patients. *Am J Clin Dermatol*, 2009. 10 Suppl 1: p. 7-12.

35. Lebwohl, M., The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*, 1999. 38(1): p. 16-24.
36. Armstrong, A.W. and C. Read, Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama*, 2020. 323(19): p. 1945-1960.
37. Augustin, M., et al., Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D₃ analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014. 12(8): p. 667-82.
38. Wang, C. and A. Lin, Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 2014. 18(1): p. 8-14.
39. Dodd, W.A., TARS. Their role in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin*, 1993. 11(1): p. 131-5.
40. Lapolla, W., et al., A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011. 64(5): p. 936-949.
41. Racz, E. and E.P. Prens, Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatologic clinics*, 2015. 33(1): p. 79-89.
42. Gasparro, F.P., The role of PUVA in the treatment of psoriasis: Photobiology issues related to skin cancer incidence. *American journal of clinical dermatology*, 2000. 1: p. 337-348.
43. Lebwohl, M. and S. Ali, Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001. 45(5): p. 649-664.
44. Maza, A., et al., Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011. 25: p. 19-27.
45. Lee, C.S. and K. Li, A review of acitretin for the treatment of psoriasis. *Expert opinion on drug safety*, 2009. 8(6): p. 769-779.
46. Torres, T. and L. Puig, Apremilast: a novel oral treatment for psoriasis and psoriatic arthritis. *American Journal of clinical dermatology*, 2018. 19: p. 23-32.
47. Brownstone, N.D., et al., Biologic treatments of psoriasis: an update for the clinician. *Biologics: Targets and Therapy*, 2021: p. 39-51.
48. Rongioletti, F., M. Burlando, and A. Parodi, Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis. *American journal of clinical dermatology*, 2010. 11(Suppl 1): p. 35-37.
49. Fiocchi, M., E. Zagni, and D. Colombo, PSORIASIS, BIOLOGICAL THERAPIES AND GENDER PERSPECTIVE. *ADVANCES IN MEDICINE AND BIOLOGY*: p. 1.
50. Carvalho, A.V.E.d., et al., Psoriasis comorbidities: complications and benefits of immunobiological treatment. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2016. 91: p. 781-789.
51. Laws, P.M. and R.B. Warren, Ustekinumab for the treatment of psoriasis. *Expert review of clinical immunology*, 2011. 7(2): p. 155-164.
52. Langley, R.G., et al., Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine*, 2014. 371(4): p. 326-338.

53. Korman, N., Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *British Journal of Dermatology*, 2020. 182(4): p. 840-848.
54. Abdel-Moneim, A., H.H. Bakery, and G. Allam, The potential pathogenic role of IL-17/Th17 cells in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018. 101: p. 287-292.
55. Girolomoni, G., et al., The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2017. 31(10): p. 1616-1626.
56. Wu, J., et al., Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2022. 36(6): p. 797-806.
57. Loft, N., et al., Adverse events with IL-17 and IL-23 inhibitors for psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of phase III studies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020. 34(6): p. 1151-1160.
58. Association, A.D., *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*, 2012. 36(Supplement_1): p. S67-S74.
59. Kirchof, M., N. Popat, and J. Malowany, A historical perspective of the diagnosis of diabetes. *University of Western Ontario Medical Journal*, 2008. 78(1): p. 7-11.
60. Allan, F.N., Diabetes before and after insulin. *Medical history*, 1972. 16(3): p. 266-273.
61. Rydén, L. and J. Lindsten, The history of the Nobel prize for the discovery of insulin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2021. 175: p. 108819.
62. Forouhi, N.G. and N.J. Wareham, Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 2019. 47(1): p. 22-27.
63. Guariguata, L., et al., Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*, 2014. 103(2): p. 137-149.
64. Maraschin, J.d.F., Classification of diabetes. *Diabetes: An old disease, a new insight*, 2013: p. 12-19.
65. Prasad, R.B. and L. Groop, Genetics of type 2 diabetes—pitfalls and possibilities. *Genes*, 2015. 6(1): p. 87-123.
66. DeFronzo, R.A. and D. Tripathy, Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2009. 32(Suppl 2): p. S157.
67. Özkaya, M.O. and K. SA, Gestasyonel diyabet: Güncel durum. *Perinatoloji Dergisi*, 2014. 22(2): p. 105-109.
68. Antal, Z., Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic causes, clinical characteristics, considerations for testing, and treatment options. *Endocrines*, 2021. 2(4): p. 485-501.
69. Chen, N., et al., The complex exocrine–endocrine relationship and secondary diabetes in exocrine pancreatic disorders. *Journal of clinical gastroenterology*, 2011. 45(10): p. 850-861.

70. Emmer, M., P. Gorden, and J. Roth, Diabetes in association with other endocrine disorders. *Medical Clinics of North America*, 1971. 55(4): p. 1057-1064.
71. Chang, A.Y. and A.R. Diani, Chemically and hormonally induced diabetes mellitus, in *The diabetic pancreas*. 1985, Springer. p. 415-438.
72. Shi, D., et al., Genetic syndromes with diabetes: a systematic review. *Obesity Reviews*, 2021. 22(9): p. e13303.
73. Ramondetti, F., et al., Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry. *Diabetic medicine*, 2012. 29(6): p. 761-766.
74. Inzucchi, S.E. and B. Lupsa, Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. UpToDate. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-evaluation-of-diabetes-mellitus-in-adults>, 2021.
75. Group, N.D.D., et al., Diabetes in America. 1995: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive
76. Atkinson, M.A., G.S. Eisenbarth, and A.W. Michels, Type 1 diabetes. *The lancet*, 2014. 383(9911): p. 69-82.
77. Melendez-Ramirez, L.Y., R.J. Richards, and W.T. Cefalu, Complications of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2010. 39(3): p. 625-640.
78. DeFronzo, R.A., et al., Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 2015. 1(1): p. 1-22.
79. Rewers, A., Acute metabolic complications in diabetes. 2021.
80. Fowler, M.J., Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*, 2008. 26(2): p. 77-82.
81. Petersmann, A., et al., Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2019. 127(S 01): p. S1-S7.
82. Association, A.D., Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2014. 37(Supplement_1): p. S81-S90.
83. Serlin, D.C. and R.W. Lash, Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *American family physician*, 2009. 80(1): p. 57-62.
84. Fowler, M.J., Diagnosis, classification, and lifestyle treatment of diabetes. *Clinical diabetes*, 2010. 28(2): p. 79-86.
85. Levetan, C., Oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 2007. 23(4): p. 945-952.
86. Scheen, A.J. and P.J. Lefèbvre, Oral antidiabetic agents: a guide to selection. *Drugs*, 1998. 55(2): p. 225-236.
87. Chaudhury, A., et al., Clinical review of antidiabetic drugs: implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in endocrinology*, 2017. 8: p. 6.

88. Thakare, V., et al., Role of conventional oral antidiabetic drugs in management of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2017. 5(3): p. e749.
89. Tran, L., et al., Pharmacologic treatment of type 2 diabetes: oral medications. *Annals of Pharmacotherapy*, 2015. 49(5): p. 540-556.
90. Trujillo, J.M. and W. Nuffer, GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2014. 34(11): p. 1174-1186.
91. Doupis, J. and A. Veves, DPP4 inhibitors: a new approach in diabetes treatment. *Advances in therapy*, 2008. 25: p. 627-643.
92. Vallon, V., The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annual review of medicine*, 2015. 66(1): p. 255-270.
93. Petznick, A., Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician*, 2011. 84(2): p. 183-190.
94. Perkins, B.A., J.L. Sherr, and C. Mathieu, Type 1 diabetes glycemic management: Insulin therapy, glucose monitoring, and automation. *Science*, 2021. 373(6554): p. 522-527.
95. Ahmad, K., Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *Journal of traditional Chinese medicine*, 2014. 34(2): p. 234-237.
96. Home, P. and B. Itzhak, Is insulin therapy safe? *American Journal of Therapeutics*, 2020. 27(1): p. e106-e114.
97. Hodish, I., Insulin therapy, weight gain and prognosis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2018. 20(9): p. 2085-2092.
98. Pozzuoli, G.M., et al., Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. *Acta diabetologica*, 2018. 55: p. 67-73.
99. Gisondi, P., A. Ferrazzi, and G. Girolomoni, Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta dermatovenerologica Croatica*, 2010. 18(4): p. 0-0.
100. Azfar, R.S. and J.M. Gelfand, Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Current opinion in rheumatology*, 2008. 20(4): p. 416-422.
101. Owczarczyk-Saczonek, A. and R. Nowicki, Pathophysiology of the relationship of psoriasis and metabolic disorders. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 2013. 100(2): p. 125-131.
102. Branisteanu, D.E., et al., Metabolic comorbidities of psoriasis. *Experimental and therapeutic medicine*, 2022. 23(2): p. 1-7.
103. Paroutoglou, K., et al., Deciphering the association between psoriasis and obesity: current evidence and treatment considerations. *Current obesity reports*, 2020. 9: p. 165-178.
104. Coimbra, S., et al., Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2010. 24(12): p. 1386-1394.

105. Armstrong, A., C. Harskamp, and E. Armstrong, The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition & diabetes*, 2012. 2(12): p. e54-e54.
106. Gisondi, P., M. Del Giglio, and G. Girolomoni, Treatment approaches to moderate to severe psoriasis. *International journal of molecular sciences*, 2017. 18(11): p. 2427.
107. Branisteanu, D.E., et al., Metabolic comorbidities of psoriasis. *Experimental and therapeutic medicine*, 2022. 23(2): p. 179.
108. Schmitt-Egenolf, M., Physical activity and lifestyle improvement in the management of psoriasis. 2016, Blackwell Publishing Ltd Oxford, UK. p. 452-453.
109. Naldi, L., et al., Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 2014. 170(3): p. 634-642.
110. Stanley, T.L., et al., TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(1): p. E146-E150.
111. Costa, L., et al., Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clinical rheumatology*, 2014. 33: p. 833-839.
112. Martínez-Abundis, E., et al., Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Archives of dermatological research*, 2007. 299: p. 461-465.
113. Kofoed, K., et al., Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on body composition and insulin sensitivity in patients with psoriasis. *Archives of dermatology*, 2012. 148(9): p. 1089-1091.
114. Botelho, K.P., et al., Prevalence of metabolic syndrome among patients with psoriasis treated with TNF inhibitors and the effects of anti-TNF therapy on their lipid profile: a prospective cohort study. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2020. 18(3): p. 154-160.
115. Bernstein, L.E., et al., Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Archives of internal medicine*, 2006. 166(8): p. 902-908.
116. Su, L., et al., Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on lipid profiles in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 2024. 15: p. 1354593.
117. Wang, H.N. and Y.H. Huang, Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2020. 11: p. 2040622320944777.
118. Chiricozzi, A., P. Gisondi, and G. Girolomoni, The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019. 20(7): p. 863-872.

119. Napolitano, M., et al., Sex-and gender-associated clinical and psychosocial characteristics of patients with psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2020. 45(6): p. 705-711.
120. Lindegård, B., Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatology*, 1986. 172(6): p. 298-304.
121. Hägg, D., et al., Severity of psoriasis differs between men and women: a study of the clinical outcome measure psoriasis area and severity index (PASI) in 5438 Swedish register patients. *American journal of clinical dermatology*, 2017. 18: p. 583-590.
122. Kavli, G., et al., Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 291(6501): p. 999-1000.
123. Aksu, A., et al., Age and gender differences in Framingham risk score and metabolic syndrome in psoriasis patients: a cross-sectional study in the Turkish population. *Anatolian Journal of Cardiology*, 2017. 17(1).
124. Ng, C., AB1161 RACIAL AND GENDER-BASED DIFFERENCES IN THE PREVALENCE OF METABOLIC COMORBIDITIES AMONG PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2023. 82: p. 1811.
125. Preis, S., et al., A systematic review of sex and gender differences in treatment outcome of inflammatory skin diseases: Is it time for new guidelines? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2024.
126. Semmens, J., et al., Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. *Metabolism*, 1983. 32(5): p. 428-432.
127. Marra, M., et al., Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2007. 20(4): p. 731-736.
128. Wascher, T.C., et al., Chronic TNF- α neutralization does not improve insulin resistance or endothelial function in "healthy" men with metabolic syndrome. *Molecular medicine*, 2011. 17: p. 189-193.
129. Gerdes, S., et al., Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020. 34(3): p. 533-541.
130. Egeberg, A., et al., Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018. 79(1): p. 104-109. e8.
131. Timis, T.-L., et al., Prevalence of metabolic syndrome and chronic inflammation in psoriasis before and after biologic therapy: a prospective study. *Medicine and Pharmacy Reports*, 2023. 96(4): p. 368.