



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LUIS CARLOS SILVA FERREIRA

COMORBILIDADES NA PSORÍASE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RICARDO VIEIRA**

FEVEREIRO/2015

COMORBILIDADES NA PSORÍASE

Luis Carlos Silva Ferreira

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina na FMUC – Faculdade de Medicina,
Universidade de Coimbra, Portugal

luis.ferreira.f7@gmail.com

Resumo

A psoríase é uma doença inflamatória sistêmica crônica e imuno-mediada que tem vindo a ser associada a diversas comorbilidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica. Consequentemente tem sido associada um aumento do risco cardiovascular, nomeadamente para a ocorrência de eventos cardiovasculares major como enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Esta associação tem sido relacionada com o estado de inflamação sistêmica crônica que caracteriza a doença, no qual tem sido atribuída especial relevância ao TNF- α . Neste sentido, os recentes fármacos biológicos inibidores do TNF- α têm evidenciado eficácia terapêutica na diminuição do risco cardiovascular. Esta revisão pretende abordar as comorbilidades cardiometabólicas associadas à psoríase, o papel da inflamação sistêmica crônica na fisiopatologia e a eficácia dos fármacos biológicos na diminuição do risco cardiovascular.

Palavras-Chave

Psoríase; Comorbilidades Cardiovasculares; Risco Cardiovascular; Inflamação Sistêmica.

Abstract

Psoriasis is a chronic systemic inflammatory and immune-mediated disease that has been associated with several comorbidities, such as hypertension, diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome. Consequently there has also been associated with increased cardiovascular risk, particularly for the occurrence of major cardiovascular events such as acute myocardial infarction and stroke. This association has been linked with a chronic systemic inflammatory status that characterizes the disease, particularly focused in TNF- α . In this sense, recent biologic anti-TNF- α drugs have shown therapeutic efficacy in reducing cardiovascular risk. This article review the association of cardiometabolic comorbidities and psoriasis, the role of chronic systemic inflammation in the pathophysiology and the impact of biologic drugs in reducing cardiovascular risk.

Keywords

Psoriasis; Cardiovascular Comorbidities; Cardiovascular Risk; Systemic Inflammation.

Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória crônica com uma prevalência que varia entre 2 e 3%, entre a população mundial.[1] Surgindo geralmente entre os 15 e os 35 anos de idade, é uma patologia que atinge a pele, o couro cabeludo, as unhas e ocasionalmente as articulações (artrite psoriática).[2] Caracteriza-se pelo surgimento de placas eritematosas e descamativas, muitas vezes associadas a prurido intenso, resultantes de um processo imuno-mediado que conduz a uma hiperproliferação anormal das células epiteliais, infiltração de células inflamatórias e vasodilatação capilar.[1, 2] Enquanto patologia com um curso crônico, apresenta períodos alternados de remissão e de exacerbação da doença, sendo que são raros os casos de remissão completa e espontânea.[1]

Existem várias formas de apresentação clínica, sendo a psoríase em placas a mais frequente (80% a 90% dos casos). Caracteriza-se pela existência de placas eritematosas bem definidas e descamativas localizadas geralmente no couro cabeludo, tronco, cotovelos e joelhos, tendo uma distribuição simétrica. Cerca de 80% dos doentes apresentam uma forma ligeira enquanto os restantes apresentam formas moderadas a graves, assim consideradas quando há envolvimento de mais de 10% da superfície corporal e necessidade de terapêutica sistêmica ou fototerapia.[1]

Tradicionalmente vista como uma doença dos queratinócitos, a psoríase é hoje considerada uma doença inflamatória sistêmica.[3] Deste modo, nos últimos anos são várias as publicações que têm vindo a demonstrar uma possível associação entre a psoríase e algumas condições que aumentam o risco cardiovascular, como obesidade, aterosclerose, resistência à insulina/diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, ou mesmo síndrome metabólica. Consequentemente, a um possível aumento do risco cardiovascular nestes doentes, a associação rapidamente progrediu para eventos

cardiovasculares major, ou seja, doença cardiovascular, como o enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.[4] De facto, durante esta revisão são vários os trabalhos citados que evidenciam um aumento da prevalência destas comorbilidades, bem como uma relação fisiopatológica muito estreita com a psoríase.

Com estas descobertas recentes na investigação desta enfermidade, bem como com o aparecimento de novos fármacos de ação sistémica, surgiram novos paradigmas no que diz respeito à terapêutica. A terapêutica farmacológica sistémica com compostos ditos “convencionais”, como o metotrexato e a ciclosporina, foi complementada pelos novos fármacos biológicos, como o infliximab e o etanercept, iniciando-se uma nova corrente terapêutica. Além disso, a maior prevalência de algumas comorbilidades e consequente aumento do risco cardiovascular, veio motivar novas investigações com o objetivo de aferir a eficácia destas terapêuticas sobre estes “novos” componentes da doença.[5] Também nesta revisão será abordada esta temática, com referência a alguns trabalhos que incidem sobre este potencial efeito terapêutico.

Face ao exposto, no presente trabalho pretende-se fazer uma revisão da literatura médica atual sobre as comorbilidades e risco cardiovasculares na psoríase, bem como alguns aspetos da terapêutica com os novos fármacos biológicos.

Materiais e Métodos

O material bibliográfico para este artigo de revisão foi obtido através da pesquisa na base de dados *PubMed* entre Abril e Outubro de 2014. Foram utilizadas as palavras-chave “psoríase”, “comorbilidades”, “cardiovascular” e “risco cardiovascular”. A pesquisa incluiu artigos científicos e artigos de revisão publicados entre 2004 e 2014 e em língua portuguesa ou inglesa, tendo sido complementada por algumas referências bibliográficas de alguns artigos já selecionados como relevantes. A seleção dos artigos para a realização desta revisão, baseou-se na relevância informativa dos artigos pesquisados e no fator de impacto das revistas onde foram publicados.

Além dos artigos originais e de revisão selecionados, foram ainda pesquisadas informações na plataforma *online* da Organização Mundial de Saúde (OMS), particularmente para a consulta de dados epidemiológicos.

Imunopatologia da Psoríase

Enquanto doença imuno-mediada, a psoríase é o protótipo de patologia inflamatória Th-1, caracterizando-se pela expansão e ativação de linfócitos Th-1, células apresentadoras de antígenos e citocinas Th-1. Entre as células apresentadoras de antígenos, as células dendríticas mieloides, componentes do sistema imunológico inato, apresentam uma enorme importância. Estas células encontram-se em estreita relação com os queratinócitos, pelo que qualquer fator desencadeante da doença (*stress* emocional, por exemplo) ativa ambas as células, fruto do facto de elas se influenciarem mutuamente. Consequentemente as células dendríticas produzem citocinas, como a IL-23 e o TNF- α , capazes de regular a ativação de linfócitos Th-1, componente do sistema imunológico adquirido. As células Th-1 ativadas interagem com queratinócitos, através da produção de inúmeras citocinas, contribuindo tanto para a manutenção como para a amplificação da inflamação que caracteriza a psoríase. Para além das células Th1, também as células Th-17 e Th-22, uma outra subclasse de células CD4+, parecem desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da psoríase, ao também segregarem algumas citocinas importantes, como o TNF- α , a IL-17 e a IL-22.[6-8] Esta ativação imunológica é a base fisiopatológica da resposta ao tratamento com imunossuppressores (ciclosporina, por exemplo).[7]

Frequentemente são encontrados em doentes com psoríase, níveis circulantes elevados de citocinas Th-1, particularmente TNF- α , moléculas de adesão, VEG-F e fatores angiogénicos como ICAM-1 e E-selectina.[6] Deste modo, a inflamação primariamente cutânea característica da psoríase é capaz de libertar diversas citocinas em circulação, que por sua vez vão interagir com diversos processos metabólicos, tal como se pode observar na figura 1. Assim, através de citocinas compartilhadas, o processo inflamatório apresenta efeitos pleiotrópicos em diversos processos metabólicos, tais como adipogénese, angiogénese,

sinalização da insulina, metabolismo lipídico e proliferação epidérmica, capazes de justificar as diferentes comorbilidades que têm sido associadas à psoríase.

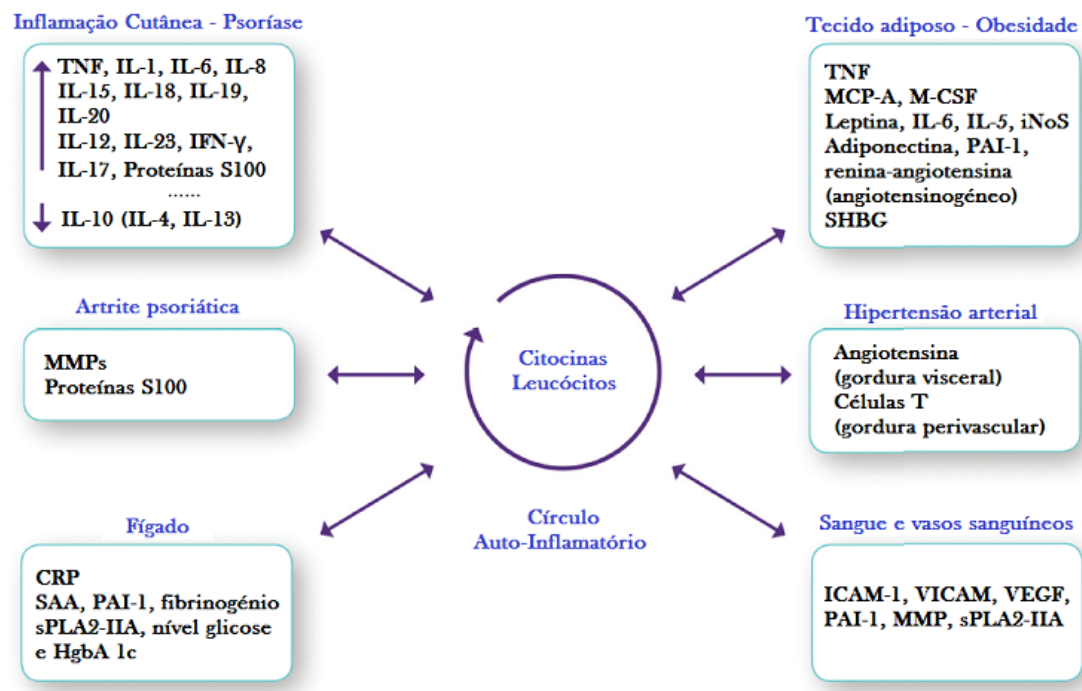


Figura 1: Ciclo vicioso da inflamação sistêmica. Os mediadores inflamatórios produzidos e libertados em circulação por diferentes tecidos contribuem para a aumento do risco de inflamação de outros tecidos. Adaptado de: Davidovici, B.B., et al., *Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions*. J Invest Dermatol, 2010. 130(7): p. 1785-96.

Tal como referido anteriormente, a psoríase é uma patologia assente num estado inflamatório crónico e numa hiperproliferação epidérmica. Neste contexto, a angiogénese desempenha um papel crucial na sua fisiopatologia. Tanto as citocinas circulantes como os queratinócitos da pele dos doentes com psoríase produzem fatores angiogénicos, como o VEG-F, promovendo a formação de novas redes de microcirculação e ativando as células endoteliais. Assim, este processo metabólico contribui não só para a manutenção e desenvolvimento das lesões dermatológicas que caracterizam a doença, como também para uma disfunção endotelial e conseqüente inflamação sistêmica responsáveis por muitas das suas comorbilidades.[7]

Apesar de ainda não totalmente esclarecida, a importância dos linfócitos T na fisiopatologia é indiscutível. No entanto, estas células só podem desempenhar o seu papel patogénico quando existe um ambiente suscetível para o desenvolvimento da doença. Neste contexto, o componente genético apresenta uma quota-parte de responsabilidade no aumento do risco para o desenvolvimento da doença. Na verdade, são vários os *loci* associados a uma suscetibilidade para desenvolver a doença, estando alguns deles também associados a outras patologias como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II e outras doenças metabólicas. Além disso, é evidente o maior risco de desenvolvimento de psoríase nos indivíduos com história familiar da doença, o que demonstra o seu carácter hereditário.[7, 8]

Psoríase, uma doença inflamatória sistémica

Na última década tem-se demonstrado que a inflamação na psoríase não é exclusivamente cutânea, mas sim sistémica, especialmente nos doentes com formas mais graves de doença.[1, 3] Neste sentido, a psoríase tem sido associada a uma maior prevalência de aterosclerose, fruto de uma maior predisposição para a formação de placa ateromatosa.[9-12]

Nos períodos ativos de doença observa-se a presença de citocinas inflamatórias em níveis elevados não só na pele, mas também na circulação sistémica. Dentro dessas citocinas encontram-se: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-20, IL-22 e IFN- γ . Estes mediadores inflamatórios desempenham um papel fundamental na patogénese através do recrutamento de células T para a pele, promovendo a angiogénese e a hiperproliferação epidérmica que caracteriza a doença. Do mesmo modo, atendendo à sua presença na circulação sistémica, podem alterar a função do endotélio, o processo de sinalização da insulina, a adipogénese, o metabolismo lipídico ou a fisiologia do leucócito. Deste modo, este perfil inflamatório

sistémico evidencia potencial para influenciar e promover outras patologias/fatores de risco, tais como obesidade, diabetes mellitus, trombose e aterosclerose.[7] De facto o processo inflamatório presente na psoríase demonstra inúmeras semelhanças com a fisiopatologia aterosclerótica: ambas partilham características histológicas, com o envolvimento de células T, macrófagos, monócitos e mastócitos e apresentam um perfil de citocinas pró-inflamatórias que desempenham um papel patogénico central.[13] Toda esta desregulação local que conduz a uma maior predisposição para a formação da placa aterosclerótica pode ser justificada pela evidência nestes doentes de uma ativação plaquetar excessiva e de um estado pró-coagulante. Por um lado, os doentes com psoríase apresentam elevação de alguns marcadores de ativação plaquetar quando comparados com indivíduos saudáveis. Entre esses marcadores, a agregabilidade plaquetar espontânea, o volume plaquetar, os níveis séricos de β -tromboglobina e o fator plaquetar 4 encontram-se especialmente elevados. A ativação plaquetar parece resultar de uma maior libertação de ácido araquidónico, fruto da ação das citocinas pró-inflamatórias circulantes. O metabolismo do ácido araquidónico leva à formação de, entre outros compostos, tromboxano A_2 , um potente vasoconstritor e agregador plaquetar. Deste modo, a inflamação sistémica conduz a uma hiperagregação plaquetar. Por outro lado, as citoninas inflamatórias, particularmente o TNF- α e a IL-1, parecem induzir uma sobreprodução de moléculas de adesão celular ao endotélio (ICAM-1, por exemplo). Estas são fundamentais para a migração dos leucócitos através do endotélio, processo denominado por diapedese. Além disso, estas citocinas parecem modular fatores pró-trombóticos, diminuindo os níveis séricos do ativador do plasminogénio e aumentando os do seu inibidor-1. Consequentemente, a via fibrinolítica encontra-se inibida, contribuindo para a formação da placa aterosclerótica.[7] Assim, a inflamação sistémica desempenha um papel crucial na formação de aterosclerose, não só pelo impacto local a nível dos vasos sanguíneos, como

também pela desregulação de processos metabólicos (adipogénese, por exemplo) que por si só estão relacionados com um aumento da aterosclerose.

Ao longo dos últimos anos são vários os estudos que demonstram o impacto subclínico desta inflamação sistémica. Yiu et al[12], num estudo com doentes chineses portadores de psoríase tipo placa, demonstraram um aumento da prevalência e extensão de aterosclerose subclínica coronária e carotídea nestes doentes em comparação com um grupo controle, sugerindo que esta relação seria independente dos fatores de risco cardiovasculares convencionais. Outro trabalho veio ainda apoiar o conceito de aterosclerose na psoríase, demonstrando nestes doentes uma deficiência da função endotelial e da dilatação dependente do músculo liso, e também um aumento da espessura da íntima-média das artérias carotídeas. Para os autores, tal fato ajuda a corroborar a ideia de que a presença de psoríase é um fator de risco independente para aterosclerose subclínica.[9]

Em suma, a psoríase está associada a um potencial pró-aterosclerótico resultante da inflamação sistémica que a caracteriza, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular independentemente de outros fatores cardiovasculares.

Psoríase e Doença Cardiovascular

Desde a década de 70 que a psoríase tem vindo a ser associada a doença cardiovascular, com inúmeros trabalhos a procurar esclarecer esta relação. De facto, esta dermatose tem sido relacionada com um aumento da mortalidade de causa cardiovascular.[14-16] Abuabara et al[14] já demonstraram que as formas severas de psoríase estão relacionadas com um maior risco de mortalidade, sendo a doença cardiovascular a etiologia mais comum. Também Mehta et al[15] num trabalho de 2010 e publicado pela Sociedade Europeia de Cardiologia, concluíram que doentes com formas severas têm um risco aumentado de

mortalidade cardiovascular, independentemente dos fatores de risco cardiovasculares convencionais.

Estas conclusões corroboram uma forte associação entre formas graves de psoríase e doença cardiovascular, o que associado a um potencial pró-aterosclerótico comprovado, motivou a investigação mais aprofundada nesta área.[2, 17] Neste sentido, surgiu na última década uma grande quantidade de estudos populacionais que comprovam um aumento da prevalência não só de enfarte agudo do miocárdio, mas também de doença cerebrovascular e doença vascular periférica.[4, 16, 18-25]

Gelfand et al[21] demonstraram, num estudo prospetivo de coorte de base populacional, um risco relativo para enfarte agudo do miocárdio aumentado em doentes jovens com formas moderadas a severas de doença psoriática, considerando-a um fator de risco independente para enfarte agudo do miocárdio. Os mesmos autores, num trabalho semelhante, comprovaram a psoríase como um fator de risco independente para acidente vascular cerebral.[20] Mais recentemente Xu e Zhang[25], numa meta-análise de estudos de coorte, sugeriram um risco significativamente aumentado de acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio, considerando também eles a psoríase como um fator de risco independente.

A forte associação com eventos cardiovasculares major não se restringiu ao enfarte agudo do miocárdio e ao acidente vascular cerebral. De facto, a psoríase também tem sido relacionada com doença vascular periférica, particularmente arterial, fruto do enorme potencial pró-aterosclerótico que apresenta. Neste contexto, é importante salientar que a doença vascular periférica apresenta implicações clínicas locais e sistémicas. Por um lado, esta condição diminui a perfusão sanguínea periférica, podendo culminar na ocorrência de isquémia ou mesmo gangrena. Por outro lado, tendo em consideração a aterosclerose como

base fisiopatológica, a doença vascular periférica poderá ser uma fonte embolígena para a ocorrência de acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio, condições com maiores índices de morbidade e mortalidade. Prodanovich et al[16] evidenciaram a associação não só com eventos cardiovasculares major, mas também com doença vascular periférica.

Este aparente risco aumentado de doença cardiovascular em doentes com patologia psoriática poderá ser explicado por diversos mecanismos. Se por um lado o potencial pró-aterosclerótico resultante de um estado inflamatório sistémico pode condicionar o leito ideal para um evento cardiovascular major, por outro lado a elevada prevalência de múltiplos fatores de risco convencionais (dislipidémia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, entre outros) deverão ser equacionados. Estes fatores de risco ou comorbilidades cardiovasculares constituem a conhecida síndrome metabólica.[1]

Também os fármacos mais frequentemente utilizados na terapêutica da doença podem contribuir para o aumento do risco cardiovascular. De facto, o uso terapêutico de metotrexato está associado a uma hiper-homocisteinémia, um fator de risco para doença cardiovascular comprovado.[2] Finalmente, e não menos importante, existem mecanismos genéticos sobreponíveis, nomeadamente entre psoríase e diabete mellitus, o que poderá desempenhar um papel importante no risco cardiovascular. Tais mecanismos incluem semelhantes polimorfismos funcionais em genes de citocinas e em genes que codificam proteínas reguladoras do sistema imunitário que aumentam a suscetibilidade tanto para a psoríase como para doença cardiovascular.[2]

Comorbilidades Cardiovasculares associadas à Psoríase

Tal como referido anteriormente, a psoríase está comprovadamente relacionada com uma maior prevalência de doença cardiovascular e a uma maior mortalidade relacionada com eventos cardiovasculares. Esta associação levanta algumas questões em relação à causa deste aumento de risco cardiovascular. É duvidoso que o potencial pró-aterosclerótico que a psoríase induz seja o único fator responsável pelo despoletar de eventos cardiovasculares major. Nesse sentido, um nova corrente de investigação procurou estudar condições patológicas há muito comprovadas como fatores de risco cardiovascular. Entre essas comorbilidades cardiovasculares convencionais encontram-se: a hipertensão arterial, a dislipidemia, a obesidade, o tabagismo e a resistência à insulina/diabetes mellitus. Algumas delas constituem critérios para a definição da síndrome metabólica. Deste modo, serão detalhadas de seguida as comorbilidades referidas e abordados possíveis mecanismos de ligação responsáveis pela associação.

Hipertensão arterial

A hipertensão arterial, definida como pressão sanguínea superior a 140/90 mmHg, é uma condição extremamente frequente na população mundial, sendo amplamente reconhecida como um fator de risco para doença cardiovascular.[26] Na verdade, foi já demonstrado em diversos trabalhos um aumento da prevalência de hipertensão arterial em doentes com psoríase.[22, 27-31]

Num estudo caso-controle recente, Shapiro et al demonstraram que a psoríase é um fator de risco independente para hipertensão arterial quando comparada com outras afeções dermatológicas.[30] Um outro trabalho espanhol, evidenciou um aumento da prevalência de

hipertensão arterial em doentes com psoríase.[27] Um estudo de base populacional realizado no Reino-Unido envolvendo 131 560 indivíduos demonstrou também um aumento da prevalência de hipertensão arterial entre os doentes com psoríase.[28] Será importante referir que embora com resultados estatisticamente díspares, a maioria dos trabalhos não evidencia dúvidas quanto ao facto da hipertensão arterial apresentar uma associação independente com a psoríase, após ajuste das variáveis passíveis de enviesar os resultados (sexo, idade, obesidade, entre outros).

Os mecanismos que justificam esta associação ainda não se encontram totalmente determinados, existindo alguns trabalhos que evidenciam uma amplificação do sistema renina-angiotensina e ainda um aumento da produção de endotelina-1, um potente vasoconstritor sistémico. O tecido adiposo é a principal fonte extra-hepática de angiotensinogénio, o precursor da angiotensina I. Esta molécula, após conversão em angiotensina II, desempenha um papel fundamental na elevação da pressão arterial. Na psoríase, tal como abordado mais à frente, a célula adiposa está particularmente ativa na segregação de diversos mediadores, sendo que o angiotensinogénio não é exceção. Assim, a sua concentração sérica está particularmente elevada nestes doentes, contribuindo deste modo para a elevação da pressão arterial. Por outro lado, o estado inflamatório sistémico que caracteriza a psoríase permite o contato próximo entre as citocinas pró-inflamatórias circulantes e outro sistema especialmente ativo, o sistema endotelial. Esta proximidade permite a interação com o endotélio, influenciando as suas funções de regulação local da pressão arterial e de formação da placa aterosclerótica. Neste capítulo, na psoríase há evidência de um aumento da produção de endotelina-1 (produzida pelo endotélio), um potente vasoconstritor. Assim, estes doentes, para além de exibirem um potencial aterosclerótico comprovado, apresentam uma regulação positiva no sentido de aumentar a pressão arterial, através de níveis circulantes aumentados de angiotensinogénio e endotelina-1.[7]

Embora por esclarecer, estes poderão constituir importantes fatores responsáveis, pelo menos em parte, pelo aumento da prevalência de hipertensão arterial em doente com psoríase.[32, 33]

Obesidade

A obesidade é considerada há muito como um fator de risco cardiovascular importante, sendo inclusivamente considerada uma das principais epidemias à escala global. Segundo a Organização Mundial da Saúde [34], com base nas últimas estimativas dos países pertencentes à União Europeia, o excesso de peso e a obesidade afeta 30-70% e 10-30% dos adultos, respetivamente.

Nos últimos anos vários estudos têm associado a psoríase a uma maior prevalência de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e $< 30 \text{ Kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), considerando inclusivamente como uma das comorbilidades mais frequentes.[22, 28-30, 35, 36]

Num trabalho de base populacional recente realizado no Reino Unido, observou-se entre os doentes com psoríase uma prevalência de obesidade de 38%, valor superior ao observado no grupo controlo de 31%. Adicionalmente demonstrou uma correlação direta com o grau de severidade de doença, referindo um risco de aumentado de 14% para formas ligeiras, 34% para formas moderadas e 66% para as formas graves de psoríase.[36]

Até ao momento, e apesar da relação estar comprovada, é ainda difícil compreender se a obesidade é a causa ou a consequência de psoríase. Por um lado, há estudos que apoiam uma corrente defensora de que a obesidade é um fator de risco independente para o desenvolvimento de psoríase [32, 37], associando inclusivamente o aumento do IMC ao grau de severidade da doença. Por outro lado, o estado pró-inflamatório característico da psoríase

poderá influenciar os processos metabólicos do tecido adiposo, condicionando uma maior propensão ao ganho ponderal. De qualquer das formas, é sobejamente reconhecido o papel de algumas citocinas inflamatórias, como o TNF- α , a IL-2 e a IL-6 em ambas as patologias, existindo inclusivamente semelhanças fisiopatológicas. O tecido adiposo, para além do armazenamento de energia e da síntese lipídica, é um sistema endócrino ativo que segrega adipocinas (leptina e adiponectina, por exemplo) e citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α , por exemplo). Estas moléculas, ao serem libertados em circulação, contribuem para a amplificação do estado inflamatório sistémico já por si só característico da psoríase. Além disso, o tecido adiposo é hoje reconhecido como componente do sistema imune inato, desempenhando as adipocinas um papel importante na sua regulação. Embora os linfócitos não sejam um constituinte do tecido adiposo, muitas vezes existe uma proximidade física entre os dois (particularmente nos gânglios linfáticos) motivando a ocorrência de interações parácrinas mútuas. Deste modo, a segregação de adipocinas regula positivamente a resposta imune inata, contribuindo para a amplificação da reação imunológica típica da psoríase. Na figura 2 estão representadas as fontes de inflamação e as interações entre a epiderme/derme e o tecido adiposo que justificam a associação entre obesidade e psoríase.

Assim, apesar de não existir esclarecimento quanto à relação causa-efeito, é unânime que uma patologia influencia o desenvolvimento da outra, ocorrendo interações recíprocas entre o tecido adiposo, citocinas inflamatórias e tecido epitelial.[1, 33, 38]

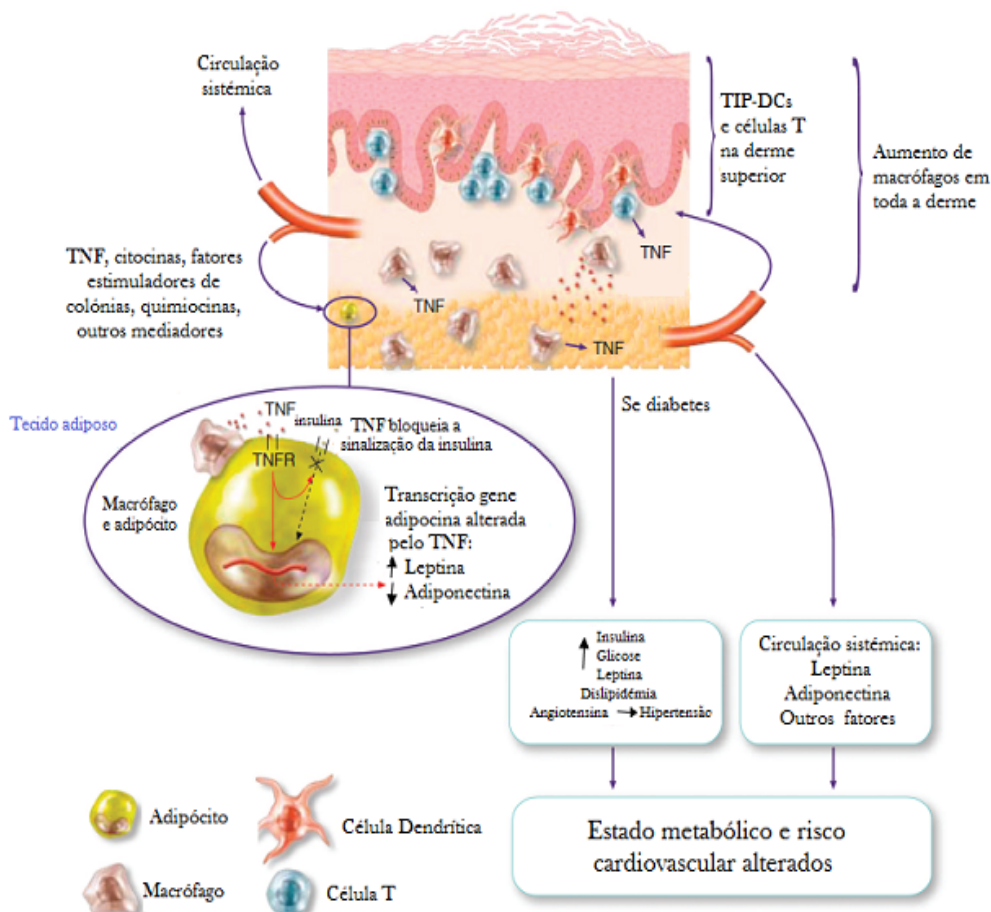


Figura 2 - Psoríase e obesidade: esquema da interação entre a inflamação sistêmica e a célula adiposa. Adaptado de: Davidovici, B.B., et al., *Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions*. *J Invest Dermatol*, 2010. 130(7): p. 1785-96.

Dislipidemia

A psoríase tem vindo a ser associada a alterações adversas do perfil lipídico e no desequilíbrio entre substâncias oxidante e antioxidantes.[2, 39, 40] Inúmeros estudos têm demonstrado a ocorrência de uma dislipidemia aterogénica com aumento dos níveis séricos de colesterol total, triglicéridos, LDL e lipoproteína A, e uma diminuição de HDL e apolipoproteína B.[2, 33, 40] Além disso, os estudos populacionais mais recentes subscrevem o aumento da prevalência de dislipidemia entre os psoriáticos.[22, 28-31, 35]

A fisiopatologia que alicerça esta relação ainda não se encontra muito bem estabelecida, pelo facto de a psoríase estar associada a obesidade e aumento de tecido

adiposo, o que também contribui para dislipidemia. No entanto sabe-se que o excesso de produção de algumas citocinas inflamatórias, como o TNF- α , IL-6 e leptina, características da psoríase, induzem alterações do perfil lipídico.[32] Tal resulta não só da influência destas citocinas sobre a célula adiposa, desregulando o seu processo de segregação, como também do facto de esta desempenhar um papel importante enquanto componente do sistema imunológico inato. Além disso, a psoríase está amplamente associada a outras condições patológicas que contribuem para a instituição de dislipidemia. Está largamente demonstrada a estreita relação da desregulação do perfil lipídico com a obesidade e a resistência à insulina. Esta última parece resultar do facto de um aumento da libertação de ácidos gordos livres no sangue, fruto do défice de sensibilização à insulina sobre a célula adiposa e consequente diminuição dos níveis intracelulares de glicose.[7]

Assim, na psoríase ocorrem alterações do perfil lipídico que podem ser associadas não só à interação da célula adiposa com citocinas pró-inflamatórias, como também a um aumento da prevalência de obesidade e resistência à insulina que caracteriza estes doentes. Neste capítulo a influência genética sobre a predisposição para a ocorrência de dislipidemia não está esclarecida, existindo correntes que projetam uma relação entre dislipidemia e alterações genéticas. Mallbris et al[39], num dos seus trabalhos, apoiam a hipótese de que a dislipidemia possa ser mais determinada geneticamente do que adquirida. Apesar das divergências quanto à causalidade, pode-se aferir um maior risco de alterações do perfil lipídico nos doentes com psoríase.

Resistência à Insulina e Diabetes Mellitus

Resistência à insulina define-se por uma condição em que uma quantidade normal de insulina é insuficiente para produzir uma resposta à insulina adequada nas células.

As doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide por exemplo, têm vindo a ser associadas, de há alguns anos a esta parte, à ocorrência de algum grau de resistência à insulina.[33] Desta feita, também o grupo dos doentes com psoríase tem sido sugerido com portador de uma maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2. De facto, Cheng et al numa meta-análise recente [41] concluíram que indivíduos com psoríase apresentam um risco 1,42 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 do que indivíduos sem psoríase.

Embora a associação da doença à resistência à insulina esteja amplamente demonstrada, os potenciais mecanismos que a sustentam permanecem ainda um pouco obscuros. A resistência à insulina tem particular influência no metabolismo das células adiposa, muscular e hepática. No tecido adiposo, a falta de glicose intracelular conduz à hidrólise de triglicéridos armazenados, levando ao aumento de ácidos gordos livres no sangue e conseqüente alteração do perfil lipídico. Na célula muscular, o défice de absorção de glicose direciona o metabolismo energético para a degradação do glicogénio armazenado. No hepatócito a resistência à insulina provoca um défice na supressão da produção intracelular de glicose. Assim, o aumento sérico de ácidos gordos livres, a diminuição de utilização de glicose e a não supressão da produção hepática de glicose, contribuem para o aumento da glicemia destes doentes.

O papel do TNF- α na regulação da sensibilização à insulina foi já demonstrado [33, 42, 43], tendo sido inclusivamente encontrada uma sobreprodução desta citocina em estudos *in vitro* de doentes obesos e/ou com resistência à insulina. De facto, o TNF- α tem-se revelado um importante regulador no processo de resistência à insulina, através da sua capacidade de interação com a atividade da tirosina cinase, inibindo a fosforilação do recetor da insulina.[28] Deste modo, sendo o TNF- α uma das principais citocinas pró-inflamatórias da psoríase, é fácil extrapolar este mecanismo para os doentes com psoríase. Neste contexto, Mehta et al [44] evidenciaram que um estado inflamatório por si só induz resistência

sistêmica à insulina, o que veio potencializar a relação da psoríase, enquanto doença inflamatória crônica, com resistência à insulina.

Num outro estudo, Neimann et al [28] demonstraram que a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 é mais elevada entre psoriáticos, mais concretamente entre as formas graves, em comparação com a população em geral, mesmo após ajuste do IMC. Assim, a resistência à insulina pode ser por si só um fator de risco cardiovascular, independentemente da influência de outras variáveis, como por exemplo a obesidade. Também Boehncke [45] apresentou conclusões relevantes numa das suas investigações, ao evidenciar que o nível de resistência à insulina está correlacionado com o PASI (índice de severidade e área da psoríase). Estes trabalhos, à semelhança de outros, demonstram uma forte associação da resistência à insulina/diabetes mellitus tipo 2 não só com a psoríase, como também com o seu grau de severidade. Tal conclusão permite aferir um maior risco cardiovascular nos doentes com formas severas da doença, pelo que a classe médica deverá estar particularmente alerta a estes doentes.

Também aqui alguns trabalhos genéticos têm revelado semelhanças entre alguns *loci* de suscetibilidade para diabetes mellitus e psoríase, o que alimenta o conceito de a psoríase se apresentar por si só um fator de risco de base para o desenvolvimento de diabetes mellitus.[1]

Em suma, são vários os trabalhos já anteriormente citados que evidenciam uma prevalência aumentada de resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 entre os doentes com psoríase, nomeadamente entre as formas severas, o que sustenta uma associação consistente. Quanto à fisiopatologia da relação, são várias as hipóteses sugeridas para mecanismos causais. Porém, o estado inflamatório crónico e o papel amplamente divulgado do TNF- α parecem ser a linha atualmente mais aceite.

Tabagismo

O consumo de tabaco tem vindo a ser identificado como um fator de risco para o desenvolvimento e para o grau de severidade de psoríase.[46] Num trabalho recente, demonstrou-se que o risco de desenvolvimento de psoríase está aumentado em mulheres que fumam ou com fumaram no passado, estando inclusivamente relacionado com a duração e intensidade do tabagismo.[47]

De facto são vários os estudos que demonstram um aumento da prevalência de tabagismo entre estes doentes.[2, 28, 30, 31] Contudo essa prevalência aumentada pode ser justificada pelo estado de ansiedade e depressão que se associa frequentemente às agudizações da psoríase [1], estabelecendo o tabagismo como consequência e não como fator de risco para o desenvolvimento da doença. No entanto, recentemente foi demonstrado que o fumo do cigarro induz uma sobreprodução de TNF- α , o que também se observa na psoríase como referido anteriormente.[33] Deste modo, este aumento de citocinas inflamatórias, pode explicar parcialmente esta associação, ao contribuir para o estado pró-inflamatório que caracteriza a psoríase. De qualquer modo, sendo o tabagismo um fator de risco cardiovascular amplamente comprovado, o aumento da sua prevalência justifica a elevação do risco cardiovascular nos doentes com psoríase.

Síndrome Metabólica

Depois de vários anos de controvérsia em torno de um pressuposto “síndrome X”, a Organização Mundial de Saúde definiu em 1999 a síndrome metabólica como um conjunto de condições patológicas que aumentam o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e de diabetes mellitus.[32] Essas condições incluem a obesidade, a hipertensão arterial, a

intolerância à glicose e a dislipidemia. Entre uma panóplia de critérios de diagnóstico de síndrome metabólica, o mais aceite e conseqüentemente o mais utilizado é o da “Adult Treatment Panel III”, que o define como a presença de pelo menos 3 das seguintes condições: elevação nos níveis séricos de triglicérides (≥ 150 mg/dl ou em tratamento), obesidade abdominal (perímetro da cintura > 102 cm nos homens e > 88 cm nas mulheres), diminuição dos níveis séricos do colesterol HDL (< 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres, ou em tratamento), elevação da pressão arterial (pressão arterial sistólica > 130 mmHg e pressão arterial diastólica > 85 mmHg, ou em tratamento) e aumento da glicemia em jejum (> 110 mg/dl ou em tratamento).[37]

Num estudo caso-controlo de base hospitalar, Gisondi et al demonstraram que os doentes com psoríase não submetidos a terapêutica sistémica apresentavam uma maior prevalência de síndrome metabólica (30,1 % vs 20,6 %) quando comparados com o grupo controlo, após ajuste para o sexo e idade. No entanto, ao observar individualmente os diferentes componentes desta síndrome, verificou-se que apenas a hipertrigliceridemia e a obesidade abdominal seriam significativamente mais prevalentes nos doentes com psoríase.[35] Também Sommer et al evidenciaram um maior risco de desenvolver síndrome metabólica entre os doentes com formas graves de psoríase, quando comparados com o grupo controlo.[31] Deste modo, com estes dois exemplos podemos aferir o maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica entre os doentes com psoríase, nomeadamente entre as formas graves desta doença. Esta conclusão vem corroborar a ideia de que as formas graves da doença merecem particular atenção no que ao risco cardiovascular diz respeito.

Muitos estudos avaliam individualmente a prevalência dos diferentes componentes, evidenciando a maior suscetibilidade destes doentes a estas condições. Langan et al [36] num trabalho relacionado com esta associação, reportaram, para além da maior prevalência desta síndrome, uma forte associação entre a incidência de obesidade, hipertrigliceridemia e

hiperglicemia e o grau de severidade da psoríase, independentemente de presença ou não dos outros componentes.

Quando se investigam os elos de ligação desta associação, as conclusões são unânimes responsabilizando o estado de inflamação sistémica como promotor desta relação. De facto, tanto a psoríase como a síndrome metabólica partilham um estado pró-inflamatório, evidenciando níveis aumentados de TNF- α , IL-6, PCR e leptina, e diminuição de alguns anti-inflamatórios como a adiponectina.[1, 32] Neste capítulo, a leptina parece desempenhar um papel crucial, já que foi observado que os doentes com psoríase apresentam níveis séricos elevados de leptina, independentemente de outros fatores de risco, como a obesidade ou mesmo a síndrome metabólica.[48] Esta proteína de produção específica pelo tecido adiposo, que diminui o apetite e aumento o gasto energético, estimula a proliferação dos queratinócitos e, simultaneamente, acompanha a secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias da psoríase. Além disso, ela própria parece ser fator de risco independente para distúrbios cardiovasculares, incluindo doença coronária.[7, 32, 49] No que diz respeito à adiponectina, são vários os estudos que demonstram uma correlação negativa entre os diversos componentes que constituem a síndrome metabólica e os seus níveis séricos. Simultaneamente, em doentes com psoríase foram encontrados níveis séricos diminuídos desta proteína, tendo mesmo sido estabelecida uma correlação negativa com a gravidade desta doença.[7, 32, 49]

Deste modo, a associação da psoríase a esta síndrome ganha sustentação e reforça o conceito de que esta patologia é mais do que uma doença limitada à pele, apresentando um rebato sistémico capaz de influenciar vias metabólicas preponderantes e com importância no desenvolvimento de condições que aumentam o risco cardiovascular.

Outras comorbilidades associadas à Psoríase

Para além das comorbilidades cardiovasculares densamente exploradas nesta revisão, e que mantêm um contributo inegável para o aumento do risco cardiovascular, outras comorbilidades têm vindo a ser associadas a doentes com psoríase. Um estudo recente documentou a associação destes doentes a condições patológicas como: insuficiência cardíaca congestiva, falência renal, úlcera péptica, asma e patologia hepática.[50] Também a nível psiquiátrico, a psoríase parece ter impacto significativo nos doentes. De facto, estes doentes exprimem uma marcada redução da qualidade de vida, o que aumenta em certa medida o risco de desenvolvimento de patologias deste foro. Desta forma, é compreensível a associação a certas condições, como depressão, distúrbios do comportamento ou distúrbios relacionados com o *stress*. [29]

Assim, cabe ao médico estar dotado do conhecimento para avaliar todas estas comorbilidades, avaliando-as tendo em conta o doente enquanto individualidade. Deste modo, a prevenção e tratamento de todas estas comorbilidades, terá um impacto significativo na morbidade e mortalidade associadas a esta doença.

Papel das terapêuticas sistémicas nos doentes com Psoríase e o seu impacto nas comorbilidades cardiovasculares

No tratamento de doentes com psoríase existem várias opções para a realização de uma terapêutica farmacológica sistémica que incluem a ciclosporina, o metotrexato, os retinoides e os fármacos biológicos. Dentro do grupo das terapêuticas biológicas, o infliximab, o etanercept e o adalimumab, são de longe os mais utilizados. Embora a sua eficácia no tratamento das lesões dermatológicas da psoríase e da artrite psoriática esteja amplamente demonstrada, o efeito destas terapêuticas sistémicas nas comorbilidades

cardiovasculares e conseqüentemente no risco cardiovascular permanece sem resultados conclusivos.

No que diz respeito à ciclosporina, alguns dos seus numerosos efeitos colaterais bem conhecidos, como a elevação da pressão arterial e alteração do metabolismo lipídico, aparentemente podem contribuir para um aumento do risco cardiovascular.[17] Quanto aos retinoides, há trabalhos que mostram uma alteração dos perfis lipídicos e uma redução da sensibilidade à insulina nos doentes com psoríase, o que será nefasto para o risco cardiovascular destes doentes.[17]

Também o metotrexato apresenta resultados díspares. Se por um lado há evidência de que este aumenta os níveis séricos de homocisteína, um conhecido promotor de aterosclerose e trombose vascular, outros trabalhos demonstram que, quando em doses baixas, reduz o risco cardiovascular, um efeito decorrente do seu efeito anti-inflamatório.[17] Um trabalho recente comparou a incidência de enfarte agudo do miocárdio entre doentes com psoríase sob terapêutica com metotrexato e doentes sob outros fármacos sistêmicos não biológicos, não encontrando diferenças significativas no risco de ocorrência destes eventos.[51]

Deste modo, quanto às opções farmacológicas sistêmicas ditas “convencionais”, não colocando em causa a sua eficácia nas lesões dermatológicas características dos doentes com psoríase, o seu rebate a nível do cardiovascular permanece inconclusivo, existindo resultados contraditórios a esse respeito.

Com o surgimento nos últimos anos dos fármacos biológicos inibidores do TNF- α , a terapêutica sistêmica dos doentes com psoríase entrou numa nova era, nomeadamente pelo impacto positivo sobre o risco cardiovascular que estes doentes muitas vezes apresentam. Tal impacto pode ser justificado pelo papel central que o TNF- α parece desempenhar no aumento do risco cardiovascular. Na verdade, são vários os estudos que demonstram que a sua

utilização diminui, tanto a curto como a longo prazo, a incidência de comorbidades e diminui o risco cardiovascular.[1] Num estudo de Strober et al, foi demonstrado que os doentes com formas moderadas a graves de psoríase apresentam um aumento da inflamação sistémica evidenciada pelo aumento dos níveis séricos da PCR, e que o tratamento com etanercept diminui esses níveis, diminuindo assim a inflamação sistémica.[52] Também Montaudié et al evidenciaram um impacto importante das terapêuticas sistémicas, neste caso quer das “convencionais” quer das biológicas, sobre alguns parâmetros inflamatórios, particularmente sobre a PCR e a VS.[53]

Na realidade, o impacto dos fármacos biológicos permanece atualmente por comprovar. Duas revisões recentes [54, 55] não são esclarecedoras, evidenciando porém alguns efeitos benéficos sobre o risco cardiovascular. No entanto, as conclusões não são convincentes, particularmente pela falta de trabalhos que incidam sobre esta temática em doentes com psoríase. A divergência pode ser observada, por exemplo, pela análise dos artigos apresentados de seguida. Boehncke et al documentaram uma diminuição dos biomarcadores de risco cardiovascular em doentes com psoríase, quando submetidos a terapêuticas sistémicas “convencionais” e biológicas contínuas.[5] Em contrapartida, Abuabara et al não encontraram nenhuma redução relevante entre um grupo de doentes com psoríase submetidos a terapêutica sistémica e outro grupo submetido a fototerapia.[56]

Importante será esclarecer que a eficácia destes fármacos biológicos não é isenta de riscos. De Gannes et al evidenciaram, como uma complicação rara destas terapêuticas, a exacerbação da Psoríase. Esta situação parece estar relacionada com um aumento da produção de interferão- α a nível da pele, resultante da inibição da ação do TNF- α , regulador dos níveis de interferão- α , o que conduz a uma sobreprodução de citocinas pró-inflamatórias com consequente desenvolvimento das lesões típica da doença.[57] Também Mahé et al

observaram um aumento de peso relevante em doentes com psoríase severa submetidos a terapêutica com infliximab.[58]

Em suma, a unanimidade sobre esta matéria está longe de ser alcançada. Numa perspetiva futura deverão ser realizados trabalhos no sentido de procurar desmistificar os efeitos das terapêuticas biológicas sobre o risco cardiovascular na psoríase, já que existe um aparente potencial terapêutico importante para um problema que comprovadamente aumenta a morbilidade e mortalidade destes doentes.

Discussão e Conclusão

Nos últimos anos a psoríase deixou de ser considerada uma doença exclusivamente cutânea, sendo hoje vista como uma doença inflamatória sistêmica, fruto da intensa investigação da sua fisiopatologia, nomeadamente do papel patogénico das células Th1.

Este novo conceito da doença motivou a realização de diversos trabalhos que procuraram justificar a associação com várias comorbilidades cardiovasculares. De facto, a psoríase está associada a uma maior prevalência de diversas condições patológicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica. Além disso, há evidência de que o aumento da prevalência é diretamente proporcional com o grau de gravidade da psoríase. Embora muitos dos mecanismos fisiopatológicos que justificam estas associações ainda estejam por esclarecer, tanto as citocinas inflamatórias como algum grau de suscetibilidade genética desempenham um papel fundamental no desenvolvimento destas comorbilidades.

A inflamação sistêmica crónica, particularmente induzida pelo TNF- α , pelo IFN- γ e por outras citocinas, parece aumentar a suscetibilidade ao desenvolvimento de aterosclerose, o que por si só representa um fator de risco cardiovascular. Adicionalmente, a associação com a prevalência aumentada de comorbilidades cardiovasculares predispõe os doentes com psoríase a um maior risco cardiovascular, nomeadamente de enfarte agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral.

Pelo facto do TNF- α desempenhar um papel central na doença, os fármacos biológicos inibidores do TNF- α apresentam um potencial terapêutico importante, não só sobre as lesões dermatológicas, como também na redução do risco cardiovascular. Apesar de promissores, os resultados não são unânimes, muito por falta de trabalhos exclusivamente direcionados para doentes com psoríase. Deste modo, o potencial teórico que estes fármacos evidenciam para

um problema que comprovadamente aumenta a morbidade e mortalidades destes doentes, justifica a realização de trabalhos futuros nesta temática.

Assim, os doentes com psoríase devem ser seguidos por uma equipa multidisciplinar de forma a monitorizar a evolução da doença do ponto de vista dermatológico e cardiovascular. Deste modo, a classe médica deve estar preparada para identificar precocemente alterações no perfil cardiovascular dos doentes, e consequentemente prevenir a ocorrência de complicações, como eventos cardiovasculares major. Para tal, os doentes devem ser aconselhados a adotarem um estilo de vida saudável e devem ser ajustadas as terapêuticas farmacológicas de modo a reduzir o risco cardiovascular.

Agradecimentos

Agradeço ao meu Orientador Dr. Ricardo Vieira pela disponibilidade e apoio prestado na elaboração deste trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Torres, T., et al., *[Psoriasis and cardiovascular disease]*. Acta Med Port, 2013. 26(5): p. 601-7.
2. Kremers, H.M., et al., *Heart disease in psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 2007. 57(2): p. 347-54.
3. Jacobi, A., et al., *Comorbidities, metabolic risk profile and health-related quality of life in German patients with plaque-type psoriasis: a cross-sectional prospective study*. Int J Dermatol, 2013. 52(9): p. 1081-7.
4. Mehta, N.N., et al., *Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events*. Am J Med, 2011. 124(8): p. 775 e1-6.
5. Boehncke, S., et al., *Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. 25(10): p. 1187-93.
6. Boyman, O., et al., *The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis*. Trends Immunol, 2007. 28(2): p. 51-7.
7. Davidovici, B.B., et al., *Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions*. J Invest Dermatol, 2010. 130(7): p. 1785-96.
8. Schon, M.P. and W.H. Boehncke, *Psoriasis*. N Engl J Med, 2005. 352(18): p. 1899-912.
9. Balci, D.D., et al., *Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. 23(1): p. 1-6.
10. Ludwig, R.J., et al., *Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification*. Br J Dermatol, 2007. 156(2): p. 271-6.

11. Shapiro, J., et al., *The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study*. J Am Acad Dermatol, 2007. 56(4): p. 629-34.
12. Yiu, K.H., et al., *Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis*. J Intern Med, 2013. 273(3): p. 273-82.
13. Spah, F., *Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach*. Br J Dermatol, 2008. 159 Suppl 2: p. 10-7.
14. Abuabara, K., et al., *Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K.* Br J Dermatol, 2010. 163(3): p. 586-92.
15. Mehta, N.N., et al., *Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database*. Eur Heart J, 2010. 31(8): p. 1000-6.
16. Prodanovich, S., et al., *Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality*. Arch Dermatol, 2009. 145(6): p. 700-3.
17. Vena, G.A., M. Vestita, and N. Cassano, *Psoriasis and cardiovascular disease*. Dermatol Ther, 2010. 23(2): p. 144-51.
18. Ahlehoff, O., et al., *Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study*. J Intern Med, 2011. 270(2): p. 147-57.
19. Brauchli, Y.B., et al., *Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis*. Br J Dermatol, 2009. 160(5): p. 1048-56.
20. Gelfand, J.M., et al., *The risk of stroke in patients with psoriasis*. J Invest Dermatol, 2009. 129(10): p. 2411-8.

21. Gelfand, J.M., et al., *Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis*. JAMA, 2006. 296(14): p. 1735-41.
22. Kaye, J.A., L. Li, and S.S. Jick, *Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis*. Br J Dermatol, 2008. 159(4): p. 895-902.
23. Kimball, A.B., et al., *Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis*. Am J Med, 2010. 123(4): p. 350-7.
24. Li, W.Q., et al., *Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study*. Br J Dermatol, 2012. 166(4): p. 811-8.
25. Xu, T. and Y.H. Zhang, *Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies*. Br J Dermatol, 2012. 167(6): p. 1345-50.
26. Federman, D.G., et al., *Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk*. Br J Dermatol, 2009. 160(1): p. 1-7.
27. Armesto, S., et al., *Psoriasis and hypertension: a case-control study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. 26(6): p. 785-8.
28. Neimann, A.L., et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis*. J Am Acad Dermatol, 2006. 55(5): p. 829-35.
29. Schmitt, J. and D.E. Ford, *Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. 24(8): p. 885-92.
30. Shapiro, J., et al., *Psoriasis and cardiovascular risk factors: a case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis*. J Am Acad Dermatol, 2012. 66(2): p. 252-8.
31. Sommer, D.M., et al., *Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis*. Arch Dermatol Res, 2006. 298(7): p. 321-8.

32. Takahashi, H. and H. Iizuka, *Psoriasis and metabolic syndrome*. J Dermatol, 2012. 39(3): p. 212-8.
33. Wakkee, M., et al., *Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients*. Atherosclerosis, 2007. 190(1): p. 1-9.
34. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>.
35. Gisondi, P., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study*. Br J Dermatol, 2007. 157(1): p. 68-73.
36. Langan, S.M., et al., *Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom*. J Invest Dermatol, 2012. 132(3 Pt 1): p. 556-62.
37. Azfar, R.S. and J.M. Gelfand, *Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology*. Curr Opin Rheumatol, 2008. 20(4): p. 416-22.
38. Kim, N., B. Thrash, and A. Menter, *Comorbidities in psoriasis patients*. Semin Cutan Med Surg, 2010. 29(1): p. 10-5.
39. Mallbris, L., et al., *Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease*. J Am Acad Dermatol, 2006. 54(4): p. 614-21.
40. Rocha-Pereira, P., et al., *Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease*. Clin Chim Acta, 2001. 303(1-2): p. 33-9.
41. Cheng, J., et al., *Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis*. Arch Dermatol Res, 2012. 304(2): p. 119-25.
42. Liu, S., et al., *A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of postmenopausal women*. Arch Intern Med, 2007. 167(15): p. 1676-85.

43. Spranger, J., et al., *Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study*. *Diabetes*, 2003. 52(3): p. 812-7.
44. Mehta, N.N., et al., *Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans*. *Diabetes*, 2010. 59(1): p. 172-81.
45. Boehncke, S., et al., *Psoriasis patients show signs of insulin resistance*. *Br J Dermatol*, 2007. 157(6): p. 1249-51.
46. Fortes, C., et al., *Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis*. *Arch Dermatol*, 2005. 141(12): p. 1580-4.
47. Setty, A.R., G. Curhan, and H.K. Choi, *Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II*. *Am J Med*, 2007. 120(11): p. 953-9.
48. Chen, Y.J., et al., *Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome*. *Arch Dermatol*, 2008. 144(12): p. 1571-5.
49. Gerdes, S., M. Rostami-Yazdi, and U. Mrowietz, *Adipokines and psoriasis*. *Exp Dermatol*, 2011. 20(2): p. 81-7.
50. Yang, Y.W., J.J. Keller, and H.C. Lin, *Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study*. *Br J Dermatol*, 2011. 165(5): p. 1037-43.
51. Chen, Y.J., et al., *Association between systemic antipsoriatic drugs and cardiovascular risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: a nationwide cohort study*. *Arthritis Rheum*, 2012. 64(6): p. 1879-87.
52. Strober, B., et al., *Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis*. *Br J Dermatol*, 2008. 159(2): p. 322-30.
53. Montaudie, H., et al., *Impact of systemic treatment of psoriasis on inflammatory parameters and markers of comorbidities and cardiovascular risk: results of a*

- prospective longitudinal observational study.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. 28(9): p. 1186-91.
54. Channual, J., J.J. Wu, and F.J. Dann, *Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis.* Dermatol Ther, 2009. 22(1): p. 61-73.
55. Vena, G.A., M. Vestita, and N. Cassano, *Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities?* Dermatol Ther, 2010. 23(2): p. 181-93.
56. Abuabara, K., H. Lee, and A.B. Kimball, *The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study.* Br J Dermatol, 2011. 165(5): p. 1066-73.
57. Christophers, E., *Comorbidities in psoriasis.* Clin Dermatol, 2007. 25(6): p. 529-34.
58. Mahe, E., et al., *Evaluation of risk factors for body weight increment in psoriatic patients on infliximab: a multicentre, cross-sectional study.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012.