



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



La piel en el contexto de la medicina y sus especialidades

Psoriasis y síndrome metabólico

Psoriasis and metabolic syndrome

José Carlos Ruiz Carrascosa* y Salvador Arias Santiago

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 25 de enero de 2010

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante, que afecta principalmente a la piel y sus anejos. Es un proceso poligénico de alta prevalencia pues afecta entre el 1-3% de la población, con más de 125 millones de personas con psoriasis en todo el mundo¹. Clínicamente se caracteriza por placas eritemato-descamativas bien delimitadas, localizadas principalmente en codos, rodillas o región glútea, que evolucionan por brotes. Aunque presenta otras formas clínicas menos frecuentes, como la psoriasis en gotas, eritrodérmica, pustulosa, invertida o ungueal. La gravedad es variable, desde formas leves o moderadas, hasta severas, con importante afectación de la superficie corporal. Histológicamente presenta una proliferación epidérmica con diferenciación anormal de los queratinocitos, y un infiltrado inflamatorio mediado principalmente por linfocitos T.

El impacto de la psoriasis sobre la calidad de vida es muy significativo. Los pacientes presentan depresión y ansiedad con mucha frecuencia^{2,3} y una baja puntuación en las escalas de calidad de vida, explicado por la morbilidad que ocasiona la propia enfermedad y la presencia de comorbilidades asociadas.

La enfermedad cardiovascular con sus tres vertientes, la cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica, constituyen una de las principales causas de mortalidad (30%) y de años potencialmente perdidos en los países desarrollados⁴. La ateroesclerosis, que subyace a todas estas enfermedades, es un proceso lento y silente, que suele estar avanzado cuando aparecen los

primeros síntomas, siendo entonces el tratamiento, en muchas ocasiones paliativo. En este sentido, los médicos tienen una labor muy importante, detectando aquellos sujetos en riesgo y fomentando medidas de prevención primaria y secundaria.

Recientemente, se ha prestado gran interés al incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis⁵, como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas, como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide. Sin embargo, no es nueva la asociación de la psoriasis con algunos factores de riesgo cardiovascular como la obesidad, el tabaquismo, la dislipemia e incluso un incremento de la mortalidad en pacientes hospitalizados graves⁶. El conocimiento en profundidad de la fisiopatología de la psoriasis, en la que están implicados los linfocitos Th1 y Th17, que liberan gran cantidad de citoquinas⁷ (TNF- α , IL8, IL6, IL17, IL1, IL23...) responsables de la formación de las lesiones de psoriasis, además de permitir el diseño de nuevos fármacos, que bloquean estas señales inflamatorias con muy buenos resultados clínicos, ha puesto de manifiesto que algunas de las citoquinas implicadas en la patogenia de la psoriasis también lo están en la enfermedad cardiovascular⁸.

El dermatólogo suele ser con frecuencia el único médico que atiende a los pacientes con psoriasis y tiene, por tanto, un papel muy importante en la estratificación del riesgo cardiovascular de sus pacientes. Debe identificar las situaciones de riesgo e iniciar tratamiento preventivo, antes de que se establezca la enfermedad cardiovascular.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jruizc@aedv.es (J.C. Ruiz Carrascosa).

Síndrome metabólico

Un porcentaje importante de las personas de más de 40 años, que viven en países desarrollados, padecen algunas de las enfermedades llamadas de la civilización: obesidad, diabetes, hipertensión arterial, o dislipemia. La mayor parte de estas enfermedades no se presenta de forma aislada, sino formando parte del síndrome metabólico (SM), antes llamado síndrome X. El nexo común de estas patologías es la obesidad abdominal y la insulinresistencia cuya consecuencia es la hiperinsulinemia. La importancia del SM es que confiere un riesgo cardiovascular mayor que la presencia de sus componentes individualmente⁹. Algunos estudios determinan, que los sujetos que cumplen criterios de SM según los parámetros de la ATP-III presentan un riesgo 2,59 veces mayor de tener un evento cardiovascular en los próximos 10 años¹⁰.

Existen varios grupos de criterios para el diagnóstico del SM, propuestos por diferentes organismos: la Organización Mundial de la Salud¹¹, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina¹² y el Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel On Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III)¹³ (tabla 1). De todos ellos, los más utilizados son los de ATP-III, por su facilidad de aplicación en la práctica clínica y porque algunos autores han descrito una mejor correlación con la presencia de enfermedad cardiovascular, que con los otros criterios¹⁴.

La prevalencia de SM tiene importantes variaciones según los distintos países, con cifras menores en los países en vías de desarrollo, aunque se está registrando un rápido incremento¹⁵. Además, su prevalencia aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 60 años¹⁶. En España, la prevalencia del SM según estudios realizados en Murcia y Albacete, es sobre el

20%^{17,18}. En otros países como Estados Unidos, la prevalencia es del 25%, frente al 10% de Francia o al 20% de Australia¹⁹.

Algunos autores han estimado que la prevalencia de SM en pacientes con psoriasis es mayor que en la población general. Gisondi²⁰, utilizando los criterios de la ATP-III, encuentra una prevalencia del 30,1%, en relación al 20,6% del grupo control, tras estudiar por edad y sexo. Sommer²¹, utilizando los criterios de la OMS establece una OR de 5,29 para los pacientes con psoriasis. Según nuestra experiencia, los pacientes con psoriasis, presentan en un 40% criterios de SM, según la ATP-III con una OR similar al estudio de Sommer. No se ha establecido una relación directa entre la severidad de la psoriasis y el SM, pero sí se asocia con la duración de la enfermedad, sobre todo a partir de los 40 años. A pesar de que algunos estudios no han encontrado una mayor prevalencia de SM en pacientes con psoriasis, sí lo relacionan con algunos de sus componentes como la obesidad, la diabetes, la dislipemia o la hipertensión^{22,23}.

Obesidad abdominal

Según los parámetros de la ATP-III, se considera cuando el perímetro abdominal es superior a 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres, aunque modificaciones recientes establecen que con valores inferiores, puede ya aparecer resistencia a la insulina (90–102 cm en los varones y 80–88 cm en las mujeres)²⁴. El excesivo perímetro abdominal, se ha definido como criterio imprescindible para considerar que existe SM. Este síndrome representa un verdadero problema de salud pública, donde en algunos países, como Estados Unidos, afecta a más de un tercio de la población²⁵. La grasa abdominal se considera como un verdadero órgano endocrino, que produce liberación de ácidos grasos libres y

Tabla 1 – Criterios de síndrome metabólico según el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel-III (ATP-III), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International diabetes Federation (FID)

ATP-III	OMS	FID
Tres o más criterios de los siguientes	Diabetes, o intolerancia hidrocarbonada o resistencia a la insulina más dos o más factores	Incremento del perímetro abdominal según la raza mas dos o más de los siguientes criterios
Obesidad abdominal >102 cm en varones y 88 cm en mujeres.	Perímetro cintura cadera >0,9 en hombre y 0,85 en mujeres o IMC >30 kg/m ²	Incremento del perímetro abdominal dependiendo de la raza
Triglicéridos >150 mg/dl o recibir tratamiento hipolipemiante	Triglicéridos >150 mg/dl	Triglicéridos >150 mg/dl o recibir tratamiento hipolipemiante
HDL-C <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres o tener tratamiento hipolipemiante	HDL-C <35 mg/dl en hombres y <39 mg/dl en mujeres	HDL-C <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres o tener tratamiento hipolipemiante
Sistólica >130 mmHg, Diastólica >85 mmHg o Recibir tratamiento hipotensor	>140/90 mmHg	Sistólica >130 mmHg, Diastólica >85 mmHg o Recibir tratamiento hipotensor
Glucosa >110 mg/dl o tener tratamiento de diabetes	Diabetes tipo 2 Intolerancia hidrocarbonada o glucemia basal alterada Microalbuminuria >30 mg albumina/g creatinina	Glucosa >100 mg/dl o tener tratamiento de diabetes

Los criterios diagnósticos de diabetes mellitus han sido expuestos en el texto. La intolerancia a la glucemia en ayunas se define como niveles de glucosa basales entre 100–125 mg/dl y la intolerancia hidrocarbonada cuando tras una prueba de sobrecarga de glucosa con 75 g la glucemia oscila entre 140–199 mg/dl.

citoquinas, relacionadas con la resistencia a la insulina, elemento clave en la patogenia del SM, promoviendo la inflamación y la disfunción endotelial.

Otra forma de determinar la obesidad es mediante el índice de masa corporal (IMC), que se calcula dividiendo el peso en kilogramos, entre la altura en metros al cuadrado. Se considera obesidad cuando el cociente es superior a 30 kg/m^2 . La obesidad y el aumento de perímetro abdominal se asocian al resto de los factores de SM (diabetes tipo 2, apnea del sueño, hipertensión, dislipemia, infarto agudo de miocardio...)²⁶ y demás a un incremento de la mortalidad²⁷. La asociación con la psoriasis ha sido puesta de manifiesto en diferentes estudios epidemiológicos y ensayos clínicos sobre los nuevos tratamientos, y afecta principalmente a mujeres que desarrollan formas más severas de psoriasis²⁸⁻³⁰. Nosotros hemos observado un incremento del perímetro abdominal en pacientes con psoriasis, que presentan valores medios superiores a 102 cm., tanto en hombres como mujeres, y que se correlaciona de forma positiva con el PASI. Se ha demostrado que el riesgo de padecer psoriasis se asocia con valores superiores de IMC²³, aunque otros estudios sugieren que la obesidad es secundaria y no precede al debut del psoriasis³¹, existiendo una correlación positiva entre los valores del BSA/PGA y el IMC³². Es posible que la depresión, conducta antisocial, los hábitos alimenticios, el sedentarismo y el consumo de alcohol favorezcan la obesidad, pero esta relación se explica fundamentalmente por la fisiopatología común de ambas enfermedades (IL-6, TNF- α , PAI-1)³³.

Estudios recientes demuestran un incremento de la prevalencia de hígado graso no alcohólico, en pacientes con psoriasis asociado a obesidad abdominal, SM y artritis psoriásica³⁴, con lo que en estos pacientes se incrementa el riesgo de hepatopatía, producida por metotrexate, desarrollando fibrosis hepática con dosis menores³⁵.

El tratamiento de la obesidad continúa siendo un auténtico reto para médicos y pacientes. Además de las conocidas medidas no farmacológicas, como la dieta y el ejercicio físico, se pueden utilizar algunos fármacos como la sibutramina (un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina) o el orlistat (un inhibidor de las lipasas) aunque estos no estarían exentos de efectos adversos. La cirugía bariátrica se reserva para aquellos casos de obesidad mórbida seleccionados y, generalmente, con IMC superior a 40 kg/m^2 . A pesar de que no hay estudios con series importantes de pacientes, se han documentado algunos casos de mejoría de la psoriasis solo modificando el estilo de vida y algunos parámetros del SM, como la obesidad³⁶.

Hipertensión

Los criterios de la ATP-III consideran hipertensión cuando las cifras son superiores a 130/85 mmHg o el paciente toma tratamiento antihipertensivo. Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el tratamiento cuando los cifras son superiores a 140/90 mmHg, sin embargo, en pacientes que asocian diabetes, como le sucede a muchos pacientes con psoriasis, se debe comenzar cuando los valores son superiores o iguales a 130/80 mmHg. Los pacientes tratados con retinoides orales o ciclosporina, deben de ser vigilados

estrechamente, porque tienen más riesgo de tener cifras de tensión arterial elevadas. Numerosos trabajos establecen una mayor prevalencia de hipertensión, en pacientes con psoriasis asociado a otros factores de riesgo cardiovascular, en el contexto del SM. Los pacientes con psoriasis severa presentan una prevalencia media de hipertensión del 20%, mientras que cuando la psoriasis es moderada, esta prevalencia sería del 15%^{37,21}. En nuestro estudio hemos observado unas cifras medias de tensión arterial sistólica y diastólica más elevadas, en hombres y mujeres, que en otros pacientes sin psoriasis (28 y 18 mmHg más altas respectivamente). Sin embargo, no todos los trabajos encuentran esta asociación²⁰.

El tratamiento de la hipertensión debe iniciarse de forma precoz. Cuanto mayores son las cifras medias de tensión arterial, mayor es el riesgo de infarto de miocardio, de enfermedad cerebrovascular o fracaso renal. Ensayos clínicos demuestran que el tratamiento correcto de la hipertensión arterial, disminuye el riesgo de insuficiencia cardíaca en más del 50%, el de infarto de miocardio en el 25% y el de enfermedad cerebrovascular en el 40%³⁸. En pacientes con hipertensión no complicada, se debe iniciar el tratamiento con diuréticos de tipo tiazídico, teniendo en cuenta que muchos pacientes requieren la asociación de dos fármacos para un correcto control³⁹. El uso de betabloqueantes se desaconseja en pacientes con psoriasis, porque puede agravar el cuadro cutáneo⁴⁰. Además, otros fármacos como los IECAS, ARA-II, o los propios diuréticos tiazídicos, se han asociado con empeoramiento de la psoriasis, con lo que su utilización debe ser cuidadosa⁴¹. A pesar de esto, algunos IECAS han demostrado ser beneficiosos, evitando la progresión de la placa de ateroma⁴². El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de una dieta adecuada y la realización de ejercicio físico. Es importante que los pacientes se sientan motivados para mejorar la adherencia al tratamiento, y en este aspecto, el dermatólogo tiene un papel importante que desarrollar.

Dislipemia

Dos son los criterios referidos en los parámetros del SM: uno de ellos es la hipertrigliceridemia ($>150\text{ mg/dl}$) y el otro, los valores bajos de HDL-C ($<40\text{ mg/dl}$ en el varón y $<50\text{ mg/dl}$ en la mujer). Numerosos estudios han relacionado la psoriasis, con valores elevados de LDL y colesterol total³⁷. La relación entre los niveles elevados de colesterol y la enfermedad cardiovascular está bien documentada, de manera que se produce un descenso importante del riesgo, cuando se disminuyen los niveles plasmáticos⁴³. Gisondi demostró que los pacientes con psoriasis, presentan valores más elevados de triglicéridos, sin diferencias en los niveles de HDL-C, con el grupo control²⁰. Sommer lo relacionó con cifras más elevadas de LDL-C²¹. Nosotros hemos observado un incremento en los valores medios de triglicéridos, con descenso en los valores de HDL-C, en los pacientes con psoriasis. Sharrett⁴⁴ determinó que la asociación de los niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL-C, con la presencia de placa de ateroma, no era muy importante, pero, sin embargo, se asociaban fuertemente con la enfermedad coronaria; así, todos estos estudios sugerían que los valores elevados de triglicéridos y los niveles

Tabla 2 – Recomendaciones de tratamiento hipolipemiante según los niveles de LDL colesterol y teniendo en cuenta los factores de riesgo cardiovascular del paciente

	< 2 factores de riesgo (mg/dl)	> 2 factores de riesgo (mg/dl)	Cardiopatía isquémica (mg/dl)
Tratamiento dietético	> 160	> 130	> 100
Tratamiento farmacológico	> 190	> 160	> 130
Niveles de LDL deseables	< 160	< 130	< 100

bajos de HDL-C, se relacionaban con la transición de ateroma a aterotrombosis y que, por tanto, el control de estos dos factores de riesgo cardiovascular, es fundamental en pacientes con enfermedad subclínica. Los valores máximos de LDL-C, a partir de los cuales se recomienda tratamiento en pacientes que no asocian otras comorbilidades, son de 160 mg/dl; sin embargo, como ocurre en la mayoría de los pacientes con psoriasis, cuando hay otros factores de riesgo concomitantes, como diabetes, tabaquismo, hipertensión, historia familiar de enfermedad cardiovascular o niveles bajos de HDL-C, se debe iniciar el tratamiento al superar los 130 mg/dl. Cuando hay antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, el tratamiento debe ser iniciado a partir de los 100 mg/dl (tabla 2). Los fármacos que mejor reducen los niveles de LDL-C son los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), aunque el primer escalón del tratamiento, deben ser los cambios en el estilo de vida. En aquellos casos en que las estatinas estén contraindicadas o agraven el psoriasis⁴⁵, se podrán utilizar otros fármacos como los fibratos, el ácido nicotínico, el ezetimibe, o los quelantes de ácidos biliares. Además, algunos estudios con series cortas de pacientes han demostrado que las estatinas *per se* (simvastatina 40 mg) mejoran el psoriasis, reduciendo el PASI un 47% debido a la inhibición del antígeno leucocitario (LFA-1) y a la disminución de citoquinas producidas por los linfocitos Th1⁴⁶. El uso de estatinas ha demostrado que disminuyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en pacientes con enfermedad coronaria, mejoran la distensibilidad arterial y reducen la incidencia de ictus, debido a su acción antiinflamatoria ejercida a través de la inhibición de la actividad de los macrófagos y el descenso en la liberación de citoquinas (factor tisular, metaloproteinasas de la matriz, amiloide A...) ^{47,48}.

Diabetes

Tradicionalmente se ha considerado criterio de SM, la presencia de niveles de glucemia basales superiores a 110 mg/dl. Recientemente se ha rebajado esta cifra a 100 mg/dl²⁴. Sin embargo, el diagnóstico de diabetes se debe hacer cuando en dos determinaciones, los valores de glucemia basal son superiores a 126 mg/dl, o una determinación al azar mayor a 200 mg/dl junto con los síntomas clásicos (polidipsia, poliuria, polifagia) o una respuesta anómala al test de sobrecarga oral de glucosa⁴⁹ (tabla 3). Varios estudios asocian la diabetes tipo 2 y la intolerancia hidrocarbonada en el contexto del SM, con la psoriasis^{50,51}. Algunos trabajos

Tabla 3 – Diagnóstico de diabetes tipo 2

- Glucemia basal > 126 mg/dl tras un periodo de ayuno de 8 h
- Glucemia al azar > 200 mg/dl y sintomatología típica de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso)
- Glucemia > 200 mg/dl tras dos horas de test de tolerancia de glucosa con 75 g

establecen una prevalencia de diabetes del 12% para pacientes con psoriasis grave, y del 10% para moderada, frente al 4% de los controles⁵². Nuestros pacientes, aunque no presentan mayor porcentaje de diabetes, tienen valores de glucemia en ayunas próximos a los 100 mg/dl y superiores al grupo de sujetos sin psoriasis. La inflamación crónica y la liberación de citoquinas de los pacientes con psoriasis, que activan el sistema inmune, se relacionan con la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina (elemento previo a la diabetes tipo 2). El tratamiento precoz de la diabetes es fundamental para evitar todas las complicaciones micro (neuropatía, nefropatía y retinopatía) y macrovasculares (infarto de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica), derivadas de esta enfermedad. El tratamiento de la diabetes es complejo y se basa en tres escalones fundamentalmente: la dieta y el ejercicio físico, los antidiabéticos orales y la insulina. La utilización de los niveles plasmáticos de la HbA1c, que debe ser inferior al 7% será de gran utilidad para el control del tratamiento. Algunos fármacos como las tiazolidinedionas, parecen mejorar tanto los niveles de glucemia, como la propia psoriasis, mediante la inhibición de la vía común de la inflamación, activada en las dos enfermedades⁵³. Finalmente, los pacientes con psoriasis y en tratamiento con fármacos sistémicos como el metotrexate, la ciclosporina o el acitretino, deben controlarse más estrechamente los niveles de glucemia, ya que la enfermedad se asocia con mayor riesgo de hiperglucemia, progresión de la diabetes e intolerancia hidrocarbonada^{54,55}.

Otros factores de riesgo cardiovascular

La relación de la psoriasis con los principales factores de riesgo cardiovascular, que constituyen el SM, está bien establecida; sin embargo, la psoriasis se ha asociado a otros muchos factores de riesgo, que el dermatólogo debe de reconocer y tratar (tabla 4).

Polkalainen et al⁵⁶ determinaron, que los pacientes hospitalizados por psoriasis, tenían un consumo más

Tabla 4 – Puntos clave de los principales factores de riesgo cardiovascular asociados a la psoriasis

Síndrome metabólico	<ul style="list-style-type: none"> Prevalencia en psoriásicos del 30% frente al 20% del grupo control Se asocia con la duración de la psoriasis sobre todo a partir de los 40 años
Obesidad abdominal	<ul style="list-style-type: none"> Incremento del perímetro abdominal asociado a valores superiores de PASI La grasa abdominal produce múltiples citoquinas implicadas en la patogenia de la psoriasis (IL-6, TNF-α)
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> Prevalencia en psoriasis grave del 20% Se asocia con mayor incidencia de infarto
Dislipemia	<ul style="list-style-type: none"> Psoriásicos presentan niveles elevados de LDL-C y triglicéridos Asociación con aterotrombosis
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> Prevalencia en psoriásicos graves del 12% Utilidad de la Hb1Ac para control de evolución
Alcoholismo	<ul style="list-style-type: none"> Prevalencia en psoriasis del 18% frente al 2% del grupo control Incrementa la mortalidad cardiovascular
Tabaquismo	<ul style="list-style-type: none"> 30% de los pacientes con psoriasis grave son fumadores. El abandono de este hábito mejora la calidad de vida y la propia psoriasis
Homocisteina	<ul style="list-style-type: none"> Niveles más elevados en pacientes psoriásicos que se correlaciona con valores inferiores de ácido fólico Factor protrombótico
Reactantes de fase aguda e insulina	<ul style="list-style-type: none"> Reflejan el grado de actividad de la enfermedad cardiovascular y psoriasis. Se asocian <i>per se</i> a un mayor riesgo cardiovascular
Hiperuricemia	<ul style="list-style-type: none"> Asociado a una rápida proliferación de células epidérmicas Mayor riesgo de gota y morbilidad cardiovascular
Ateromatosis carotídea	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de calcificaciones arteriales, un grosor íntima-media mayor y alteraciones de la distensibilidad Mayor prevalencia de placa de ateroma
Infarto de miocardio	<ul style="list-style-type: none"> Más frecuente en pacientes más jóvenes y con psoriasis severo Aumento de la mortalidad

elevado de alcohol y que esto se relacionaba con una mayor mortalidad. Se ha descrito una prevalencia de alcoholismo del 18%, con un mayor riesgo de cirrosis en los pacientes con psoriasis, frente al 2% observado en pacientes con otras dermatosis⁵⁵. Otros estudios determinan que los sujetos que consumen alcohol, tienen un riesgo 2,55 veces mayor de tener psoriasis⁵⁷. Se sabe que si el consumo moderado de alcohol puede tener un cierto papel cardioprotector, pero

cuando hay un exceso, se produce un incremento de la enfermedad cardiovascular y mortalidad por estas causas⁵⁸. En nuestra experiencia los pacientes con psoriasis consumen más alcohol que otros pacientes sin psoriasis (42% vs. 32% respectivamente).

El consumo de tabaco también es mayor en los pacientes con psoriasis, con una OR de 2,29⁵⁷, aunque no todos los autores encuentran diferencias⁵¹. Neumann³⁷, en una serie

importante de pacientes, establece una prevalencia de tabaquismo para los pacientes con psoriasis grave del 30,1%, del 28% para el psoriasis moderado y del 21,3% para los controles, cifras similares a las observadas en nuestros pacientes (36% en pacientes con psoriasis grave). La nicotina altera la respuesta inmune innata y adaptativa⁵⁹, incrementa la secreción de citoquinas tipo Th-1 por las células dendríticas⁶⁰ y acelera la diferenciación de los queratinocitos⁶¹. En cualquier caso, se ha demostrado que el dejar de fumar aumenta la esperanza de vida⁶² y que, el simple hecho de que el médico recomiende a sus pacientes que abandone el hábito tabáquico, aumenta la tasa de abandono hasta en un 30%⁶³. Además podemos recomendar tratamiento con terapia sustitutiva de nicotina en forma de parches, chicles o inhaladores nasales, o antidepresivos como el bupropion, que parece tener buenos resultados.

Los niveles elevados de homocisteína, son un factor de riesgo cardiovascular independiente⁶⁴, por ser un elemento protrombótico, que incrementa el riesgo de trombosis (venosa, infarto de miocardio, ictus) y embolia pulmonar, sobre todo asociado a otros factores aterogénicos como el tabaco, la hipertensión o la hiperlipidemia. Mallerba⁶⁵ en un estudio con 40 pacientes con psoriasis determinó valores más elevados de homocisteína, que se correlacionaban con los valores del PASI y asociado a cifras inferiores de ácido fólico. Cakmak⁶⁶ no encuentra diferencias en los niveles de homocisteína ni ácido fólico, pero si una correlación positiva entre el PASI y valores más elevados.

Los valores inferiores de ácido fólico y de vitamina B6, B12, explicarían los niveles más elevados de homocisteína en pacientes con psoriasis. Estos valores pueden deberse a un déficit en la absorción, debido a cambios inflamatorios de la mucosa digestiva⁶⁷ o por un incremento del gasto como el que se puede dar asociado al recambio celular acelerado⁶⁸ o al propio tratamiento con metotrexate. Otros autores sugieren, que el incremento de homocisteína en estos pacientes, se debe a una liberación mayor por parte de las células del estrado germinativo⁶⁹. Nosotros hemos encontrado niveles más elevados de homocisteína en los pacientes con psoriasis, asociado a valores normales de ácido fólico. Esto nos conduce a pensar que la elevación en los niveles de homocisteína, puede ser debida a una mayor producción por parte de las células germinativas. A pesar de que la utilización de ácido fólico en pacientes con psoriasis es controvertida, sobre todo en aquellos en tratamiento con metotrexate, porque puede reducir sus efectos⁷⁰, algunos estudios demuestran que disminuye el riesgo cardiovascular de los sujetos con cifras elevadas de homocisteína. Este hecho debería ser tenido en cuenta en estos pacientes, sobre todo, si asocian otros factores de riesgo cardiovascular⁷¹.

Los parámetros de inflamación aguda, como el fibrinógeno⁷², el dímero D o la PCR, están más elevados en los pacientes con psoriasis. Esto se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Además, los pacientes que presentan ateromatosis carotídea o SM, también tienen elevados los reactantes de fase aguda. Se ha comprobado como la inflamación crónica, puesta de manifiesto en este caso por el incremento de reactantes de fase aguda, juega un papel importante en la disfunción endotelial, el SM y la resistencia a la insulina que, además de ser un elemento clave en la

patogenia del SM, de la obesidad abdominal y la diabetes, es por sí misma un factor de riesgo cardiovascular, encontrado con frecuencia en pacientes psoriásicos⁷³.

La hiperuricemia también es un hallazgo frecuente en la psoriasis, asociado al aumento del catabolismo de las purinas, debido a la rápida proliferación de las células epidérmicas. Otros artículos asocian la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la obesidad y la alteración renal con la presencia de hiperuricemia en pacientes con psoriasis⁷⁴. Así, los pacientes que son tratados de la hiperuricemia, también mejoran de la psoriasis. Algunos fármacos usados para el tratamiento de psoriasis pueden incrementar los niveles de ácido úrico, como el acitretino⁷⁵. En cualquier caso, se debe hacer un screening de hiperuricemia en los pacientes con psoriasis porque, además del riesgo incrementado de gota, *per se*, asocia una mayor morbilidad cardiovascular⁷⁶.

La psoriasis se ha asociado además de con todos estos factores de riesgo cardiovascular, a artritis psoriasica, enfermedad de Crohn, linfoma cutáneo de células T, ansiedad, depresión, EPOC...^{77,78}.

Ateromatosis carotídea

La presencia de placa de ateroma carotídea y de un grosor íntima-media mayor a 1 mm se consideran factores de riesgo cardiovascular. Se asume una patogenia similar entre la ateromatosis coronaria y la cardiaca por lo que, la detección de placa de ateroma carotídea, siendo una técnica menos invasiva, predice el daño coronario⁴⁴.

Todos los factores de riesgo cardiovascular, que componen el SM, y otros, que también se asocian a la psoriasis, se relacionan con el de daño arterial y la formación de placa de ateroma, que es el paso previo al desarrollo del infarto, el ictus o la enfermedad arterial periférica.

Ludwig define un incremento de la calcificación de las arterias coronarias, realizado en 32 pacientes con psoriasis en relación al grupo control (59,4% vs. 28,1%), mediante la realización de un TAC sin contraste, como medida indirecta de ateromatosis carotídea, concluyendo, que el psoriasis es un factor de riesgo independiente, para el desarrollo de calcificaciones arteriales coronarias⁷⁹. Estudios posteriores han demostrado que la psoriasis es un factor de riesgo independiente para la presencia de infarto de miocardio, sobre todo, en pacientes más jóvenes y con formas más severas de la enfermedad cutánea⁸⁰.

Balci, en una serie con 43 pacientes, encontró diferencias significativas en el grosor íntima media carotídeo y la dilatación de la arteria braquial, en los pacientes con psoriasis en relación al grupo control. Concluye que los pacientes con psoriasis presentan una disfunción arterial funcional y un mayor grosor de la íntima-media⁸¹. Recientemente Gisondi y Soy^{82,83} han constatado que la velocidad de onda del pulso carótido-femoral es mayor en los pacientes con psoriasis, lo que indica una alteración precoz en la distensibilidad arterial y una susceptibilidad a la ateroesclerosis. También se han publicado trabajos que demuestran un incremento en el grosor íntima media en los pacientes con artritis psoriásica⁸⁴. Nuestra experiencia coincide con la de estos autores: los

pacientes con psoriasis presentan un grosor íntima media superior al grupo control y, además, la prevalencia de placa de ateroma, definida cuando el grosor íntima-media es mayor a 1,5 mm, es muy superior. Sin embargo, los pacientes con psoriasis y sin enfermedad cardiovascular, no presentan alteraciones de la perfusión miocárdica medida mediante SPECT, sugiriendo que los infartos de miocardio en estos pacientes se producen por una estenosis no crítica de las arterias coronarias⁸⁵.

Psoriasis e inflamación

A pesar de que la patogenia de la psoriasis no es del todo conocida, la activación de los linfocitos T, juega un papel muy importante en la estimulación de la proliferación de los queratinocitos y la hiperplasia epidérmica. Se liberan citoquinas del perfil Th1 como TNF- α , IL-2 o INF- γ , y los propios queratinocitos activados producen IL-8, IL6, factor de crecimiento transformante α y β ... Además el propio TNF- α induce nuevas citoquinas, la presencia de moléculas de adhesión y un incremento de la óxido nítrico sintetasa⁸⁶. El resultado de esta activación inflamatoria es la formación de la placa psoriásica y, por todo ello, las dos dianas terapéuticas más recientemente empleadas en el tratamiento de la psoriasis han sido los linfocitos T (efalizumab, alefacept) y el TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept). El conocimiento reciente del papel de otras citoquinas, ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos, como el ustekinumab, que bloquea la IL-12 y IL-23.

La patogenia del psoriasis, del SM y de la ateromatosis carotídea es común, al compartir una activación de los linfocitos Th1⁸⁷. La obesidad es el elemento clave en la patogenia del SM. El tejido adiposo se comporta como un verdadero órgano endocrino, que libera múltiples proteínas y citoquinas, promotoras de la inflamación y responsables de la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial. Por su parte, los pacientes con psoriasis, presentan una liberación similar de citoquinas, en relación con la patogenia de la propia enfermedad, que no solo se encuentran a nivel local, sino distribuidas de forma sistémica. Algunas de las citoquinas más importantes implicadas en ambos procesos son la IL-6, TNF- α , adiponectina, el factor activador del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) o la angiotensina II, que tiene un importante efecto hipertensivo, al producir una gran vasoconstricción. El TNF- α se relaciona con la resistencia a la insulina, al favorecer la liberación de ácidos grasos libres. También se relaciona con la hipertensión y la obesidad, pues incrementa sus niveles conforme lo hace el IMC, y facilita la adhesión de los monocitos-macrófagos, a las células endoteliales, iniciando el daño endotelial y, siendo el origen de la formación de las placas de ateroma. La resistencia a la insulina que produce el TNF- α se debe a que inhibe la tiroシンkina de la receptor de la insulina, promueve la proliferación epidérmica y modula la adipogénesis y el metabolismo de la glucosa, suprimiendo la secreción de adiponectina por los adipocitos. Junto con esto, hay un incremento del insulin-like growth factor II⁸⁸ en los pacientes con psoriasis, que promueve la proliferación epidérmica, además de estar implicado en la ateroesclerosis, la hipelipidemia y la diabetes.

demia y la diabetes. El papel del TNF- α en la patogenia de la psoriasis⁸⁹ ha quedado demostrado gracias a los buenos resultados que obtienen los fármacos que bloquean dicha citoquina. La IL-6, por su parte, se asocia también con la resistencia a la insulina, incrementa las moléculas de adhesión endoteliales y la adhesión plaquetaria, favoreciendo la ateroesclerosis y promoviendo la liberación hepática de reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno y la PCR. Algunos estudios relacionan los niveles elevados de IL-6 con mayor rigidez arterial⁹⁰. Sus niveles plasmáticos, junto con otras citoquinas como la IL-8 e IL-17, se encuentran más elevadas en pacientes que han tenido infarto de miocardio. En nuestro estudio hemos observado que los pacientes con psoriasis y ateromatosis carotídea presentan niveles más elevados de IL-6 y TNF- α .

Los niveles elevados del PAI-1 incrementados por el TNF- α alteran los procesos fisiológicos de la fibrinólisis, favoreciendo la formación de trombosis, sobre todo cuando se asocian con otros factores de riesgo^{25,91}. La adiponectina, por el contrario, tiene una acción opuesta a estas moléculas y, por tanto, protectora del sistema cardiovascular. Sus niveles se correlacionan de forma inversa con el IMC o el índice cintura-cadera. Disminuye la producción de TNF- α , la adhesión de los monocitos a las células endoteliales y la transformación a células espumosas, además de aumentar la sensibilidad a la insulina. Los pacientes con obesidad abdominal, presentan cifras más bajas de adiponeptina²⁵ y esto se ha relacionado un mayor riesgo de infarto en varones⁹².

Se han encontrado unos niveles más elevados de leptina en pacientes con psoriasis²². Se trata de una hormona producida por los adipocitos que, además de regular la ingesta y la masa corporal, se relaciona con la inflamación crónica regulando el equilibrio de los linfocitos Th1 y 2. Los niveles sanguíneos elevados de esta hormona, que depende en parte de la estimulación de ciertas citoquinas que intervienen en la patogenia del psoriasis, como la IL-1 y la IL-6⁹³, se correlaciona también con una incidencia mayor de SM y de infarto de miocardio⁹⁴.

Otras moléculas de adhesión como ICAM-1, E-selectina y factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEG-F), están elevados en la obesidad, la enfermedad coronaria y la psoriasis⁹⁵. Este último factor se relaciona con la severidad de la psoriasis y además, con la hiperinsulinemia que subyace al SM. Se ha de tener en cuenta también que la inflamación crónica, en el contexto de la psoriasis, altera las vías del metabolismo oxidativo, generando especies reactivas de oxígeno, como el anión superóxido, que favorece el daño arterial⁹⁶.

Recientemente se han implicado a los Th17 en la patogenia de la psoriasis. Los Th17 se relacionan, con la producción de ciertas citoquinas como la IL-17 y la IL-22, que activan la inflamación en numerosos órganos y sistemas. Además, se han observado niveles elevados de estas IL en pacientes con enfermedad coronaria inestable⁹⁷.

Los aspectos de la inflamación crónica, angiogénesis y proliferación epidérmica asociada al psoriasis tienen un gran impacto en otros procesos como la diabetes, trombosis y ateroesclerosis y a su vez las moléculas inflamatorias producidas en ciertas condiciones como la obesidad, la diabetes y la ateroesclerosis tienen su influencia en la

patogenia del psoriasis aumentando la susceptibilidad al psoriasis o favoreciendo que ésta sea más severa.

Finalmente, de igual forma que la genética juega un papel importante en la patogenia del psoriasis, también lo puede hacer en la enfermedad metabólica, así algunos de los genes relacionados con la psoriasis como el PSORS 2, PSORS 3 y PSORS 4 se asocian también con más susceptibilidad al SM, la diabetes tipo 2, la hiperlipemia y la enfermedad cardiovascular⁹⁸. A su vez, otros genes como el Apo E4, que se relaciona con mayor riesgo cardiovascular, son más prevalentes en pacientes con psoriasis que en controles⁹⁹.

Influencia de los tratamientos biológicos en la enfermedad cardiovascular

La presencia de comorbilidades en pacientes con psoriasis, afecta al manejo de ambas enfermedades de forma bidireccional. Hemos comprobado como los fármacos sistémicos clásicos, como la ciclosporina, el acitretino o el metotrexate, pueden agravar diferentes factores del SM y, por tanto, han de manejarse con precaución. Sin embargo, se ha descrito una mejoría del riesgo cardiovascular, en pacientes con psoriasis tratados con metotrexate¹⁰⁰. Por otra parte, los nuevos fármacos, dirigidos específicamente frente a dianas terapéuticas comunes del psoriasis y del SM, deberían mejorar ambos aspectos. Algunos trabajos han demostrado que los bloqueantes del TNF- α , reducen los niveles de reactantes de fase aguda, como la VSG o PCR, en pacientes con artritis reumatoide^{101,102}.

La psoriasis y el SM comparten una etiopatogenia común, con un aumento de la actividad de los linfocitos Th1. Los pacientes con SM, presentan valores más elevados del TNF- α y de su receptor, y esto, se relaciona con la obesidad, la alteración en el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina. Por tanto, la asociación de psoriasis y del SM se explica por la disfunción de las células Th1^{103,104}. A pesar de que los nuevos fármacos biológicos, que actúan bloqueando el TNF- α , producen respuestas clínicas espectaculares en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, los efectos sobre los componentes del SM no son claros.

El infliximab se ha asociado con un incremento del peso y el IMC al terminar el tratamiento. Gisondi¹⁰⁵, en un estudio comparativo con metotrexate, observa un incremento medio de 2,5 kg y de 0,8 kg/m² en el IMC; además el 25% de los pacientes, incrementaron su peso entre 4 y 10 kg. Saraceno también constató este incremento de peso, sin diferencias entre hombres y mujeres¹⁰⁶. Este incremento de peso, sin embargo, no se ha asociado con un aumento del perfil lipídico (LDL-C, TG, colesterol total o descenso del HDL-C)¹⁰⁵. En un caso aislado, un paciente con hipertrigliceridemia conocida, empeoró con el tratamiento con infliximab, volviendo a sus valores normales, tras suspender el tratamiento¹⁰⁷. No se han publicado datos sobre los efectos de infliximab en la resistencia a la insulina, aunque se ha comunicado un caso de un paciente con artritis psoriásica y diabetes mellitus, que mejoró de la diabetes durante el tratamiento y empeoró al suspenderlo¹⁰⁸.

El etanercept al igual que el infliximab, también se ha asociado con un incremento de peso y del IMC, iniciándose a partir de la semana 12, y persistiendo hasta la semana 48, con un mayor incremento en los pacientes más delgados^{105,106}. En relación a la dislipemia, el tratamiento con etanercept, no modifica los valores de colesterol total, triglicéridos, LDL-C o HDL-C, según los estudios publicados^{105,106}. Parece que etanercept mejora la resistencia a la insulina, con un descenso de la insulina en ayunas¹⁰⁹.

El adalimumab, al igual que los otros anti-TNF- α , produce un incremento del peso y del IMC, que se hace patente en la semana 12, y se mantiene hasta la semana 48, según los estudios publicados. Sin embargo, hay una tendencia a la pérdida de peso, a partir de la semana 78¹⁰⁶. Tampoco se han detectado cambios en los niveles basales de triglicéridos, LDL-C, HDL-C y colesterol total, hasta la semana 48 de tratamiento¹⁰⁶. Solo se ha publicado un caso de un paciente con artritis psoriásica, en el que se produjo una elevación del colesterol total y los triglicéridos, a partir de la semana 8, con descenso de las cifras tras suspender el tratamiento¹¹⁰. En relación a la resistencia a la insulina, no se han publicado trabajos. No obstante, hay un caso publicado de un paciente con diabetes bien controlada que, tras iniciar el tratamiento con adalimumab realizaba episodios de hiperglucemias, y mejoró con la retirada del fármaco¹¹¹.

A pesar de la asociación entre la psoriasis y el SM, explicada en parte por una fisiopatología común, en la que participan citoquinas como el TNF- α , se esperaba que los antagonistas del TNF- α para el tratamiento de la psoriasis, redujiesen el riesgo cardiovascular de los pacientes. Sin embargo, aún son pocos los estudios publicados para obtener conclusiones certeras. Algunos trabajos sobre estos fármacos, utilizados en artritis reumatoide, si muestran una clara mejoría de la resistencia a la insulina, relacionada con la disfunción endotelial, y la diabetes mellitus tipo 2, tras el tratamiento con el anti-TNF- α , sobre todo con infliximab, pero habría que extrapoluar con precaución estos resultados. No parece que estos fármacos modifiquen en principio el perfil lipídico, aunque la mayoría de los estudios tiene factores de confusión, como otros tratamientos concomitantes. Finalmente, si parece claro un incremento del peso y del IMC. A pesar de ello, mejora el metabolismo de la glucosa, en los pacientes en tratamiento con este grupo de fármacos¹¹². Además, otros estudios han comprobado que los anti-TNF- α disminuyen los niveles de homocisteína, mejoran la función endotelial, reducen la incidencia de eventos cardiovasculares y disminuyen los niveles de reactantes de fase aguda, como la PCR y la IL-6^{102,113-115}.

Las comorbilidades debe tenerse presente en la prescripción de fármacos en los pacientes con psoriasis. En algunos casos, la presencia de depresión o alcoholismo, disminuirá la tasa de adherencia al tratamiento. En los casos de obesidad, algunos fármacos que no están ajustados por peso, pueden ver disminuida su eficacia e incluso, el tratamiento con los nuevos anti TNF- α pueden empeorar la obesidad. En otros pacientes, la presencia de enfermedad hepática, hiperlipoproteinemia o intolerancia hidrocarbonada, limitará la utilización de fármacos clásicos, como el metotrexate o acitretino. En el caso de presentar hipertensión o alteración de la función renal, estará contraindicada la ciclosporina.

Tabla 5 – Estudio y abordaje terapéutico de las principales comorbilidades asociadas al psoriasis

Factor de riesgo	Diagnóstico	Tratamiento
Obesidad abdominal	Medición del perímetro abdominal y cálculo del IMC (kg/m^2)	<ul style="list-style-type: none"> Considerar incremento por tratamiento con anti-TNF-α Inicio cambio de estilo de vida (dieta y ejercicio físico) Tratamiento farmacológico (orlistat, sibutramina)
Diabetes	Glucemia basal Control de evolución con HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> Considerar fármacos hiperglucemiantes (metotrexate, ciclosporina, acitretino) Dieta y ejercicio físico Antidiabéticos orales Insulina
Hipertensión	Medición de la TA en reposo en repetidas ocasiones	<ul style="list-style-type: none"> Considerar fármacos que incrementan la tensión arterial (ciclosporina...) Dieta y ejercicio físico Tiazidas e IECAs
Dislipemia	Monitorizar niveles de LDL-C, Triglicéridos y HDL-C	<ul style="list-style-type: none"> Considerar fármacos que incrementan los lípidos (acitretino, metotrexate) Seguir las recomendaciones de tratamiento según las cifras de LDL Dieta y ejercicio físico Estatinas (además reducción del PASI en 47%)
Tabaquismo y alcoholismo	Cuantificar en cigarrillos/día y gramos de alcohol/día	<ul style="list-style-type: none"> Explicar a los pacientes el incremento del riesgo cardiovascular asociado a estos hábitos. Recomendar el abandono. Ayuda farmacológica
Hiperhomocisteinemia	Solicitar en pacientes con factores de riesgo de trombosis	<ul style="list-style-type: none"> Considerar tratamiento con ácido fólico
Hiperuricemia	Niveles plasmáticos de ácido úrico	<ul style="list-style-type: none"> Considerar fármacos hiperuricemiantes (acitretino) Tratamiento si produce síntomas

El dermatólogo debe diagnosticar y orientar el tratamiento de estas enfermedades y remitir al especialista competente en casos de difícil control o de asociación de múltiples patologías.

Conclusiones

La asociación entre la psoriasis y los factores de riesgo cardiovascular ha sido recientemente comprobada por numerosos autores, especialmente en pacientes jóvenes y con formas severas de psoriasis. Esta situación supone un cambio en la consideración de la psoriasis como enfermedad exclusivamente cutánea o articular, pasando a tener al consideración de una enfermedad inflamatoria crónica con afectación sistémica. El dermatólogo no debe de limitarse a tratar exclusivamente la sintomatología cutánea sino que ha

de identificar a aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo cardiovascular e iniciar tratamiento precoz cuando sea necesario. Pensamos que la incorporación de los criterios de SM en la práctica diaria del dermatólogo ayudará a estratificar el riesgo cardiovascular de sus pacientes y determinar que fármacos sistémicos para el tratamiento de la psoriasis son los más adecuados sin incrementar el perfil de riesgo cardiovascular (tabla 5). Es posible que los nuevos fármacos biológicos, que bloquean el TNF- α , reduzcan el riesgo cardiovascular, al ser una citoquina común en la patogenia de la psoriasis y del SM, sin embargo aún son necesarios más estudios que confirmen los datos preliminares.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F Í A

1. National Psoriasis Foundation. Psoriasis Statistics. Available at: <http://www.psoriasis.org/about/stats>.
2. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer Jr AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:401-7.
3. Schon MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1899-912.
4. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet*. 2005;366:1578-82.
5. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. Results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143:1493-9.
6. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol*. 1978;99:469-75.
7. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:94-100.
8. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol*. 2008;159(Suppl 2):10-7.
9. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2906-12.
10. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(Suppl 2):S11-6.
11. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for de WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part I, Dianosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
12. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from de WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
13. Expert Panel On Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP-III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
14. Choi KM, Kim SM, Kim YE, Choi DS, Baik SH, Lee J, International Diabetes Federation. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population. *Metabolism*. 2007;56:552-8.
15. Du G, Reynolds K, Wu X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet*. 2005;365:1398-405.
16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Circulation*. 2005;112:e285-90.
17. Martínez Candela J, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gallardo Martín A, López Yépes ML. Predictive capacity of the diagnostic criteria of metabolic syndrome on the insulin-resistance and the coronary risk. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:601-6.
18. Calbo Mayo JM, Terrancle de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). *Rev Clin Esp*. 2007;207:64-8.
19. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-28.
20. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68-73.
21. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-8.
22. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*. 2008;144:1571-5.
23. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125:61-7.
24. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive Summary. *Circulation*. 2005;112:e285-90.
25. Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:295-304.
26. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.
27. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large cohort of persons 50-71 years old. *N Engl J Med*. 2006;355:763-78.
28. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982-6.
29. Krueger G, Papp K, Stough D, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN, Alefacept Clinical Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:821-33.
30. Mease P, Goffe B, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2000;356:385-90.
31. Herron M, Hinckley B, Hoffman M, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141:1527-34.
32. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:140-4.
33. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*. 2007;157:649-55.
34. Miele L, Vallone S, Cefalo C, Torre GL, Stasi CD, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-

- alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:778–86.
35. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:1395–401.
 36. Saraceno R, Ruzzetti M, De Martino MU, Di Renzo L, Cianci R, De Lorenzo A, et al. Does metabolic syndrome influence psoriasis? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2008;12:339–41.
 37. Neumann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:829–35.
 38. Neal B, MacMahon S, Chapman S. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs. *Lancet.* 2000;356:1955–64.
 39. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560–72.
 40. Yilmaz MB, Turhan H, Akin Y, Kisacik HL, Korkmaz S. Beta-blocker-induced psoriasis: a rare side effect—a case report. *Angiology.* 2002;53:737–9.
 41. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Alt M, Lipsker D, Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;147:617–8.
 42. Halkin A, Keren G. Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med.* 2002;112:126–34.
 43. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 2000;355:675–87.
 44. Sharrett AR, Sorlie PD, Chambliss LE, Folsom AR, Hutchinson RG, Heiss G, et al. Relative importance of various risk factors for asymptomatic carotid atherosclerosis versus coronary heart disease incidence: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 1999;149:843–52.
 45. Jacobi TC, Hight A. A clinical dilemma while treating hypercholesterolaemia in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;149:1305–6.
 46. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:529–31.
 47. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352:20–8.
 48. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1571–5.
 49. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFrongo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160–7.
 50. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145:379–82.
 51. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2008;159:1331–7.
 52. Gulliver W, Tomi Z, Alaghebandan R. Prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities among psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(Suppl. 2):AB191.
 53. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between use of thiazolidinediones or other oral antidiabetics and psoriasis: a population based case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:421–9.
 54. Buckingham BA, Sandborg CI. A randomized trial of methotrexate in newly diagnosed patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol.* 2000;96:86–90.
 55. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:309–19.
 56. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:1490–3.
 57. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Maksimovic N. Risk factors for psoriasis: A case-control study. *J Dermatol.* 2009;36:328–34.
 58. Criqui MH. The role of alcohol in the epidemiology of cardiovascular diseases. *Acta Med Scand Suppl.* 1987;717:73–85.
 59. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:372–7.
 60. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2003;107:604–11.
 61. Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol.* 1996;107:412–8.
 62. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. DHHS Publication no. (CDC) 90-8416. Washington, DC: Government Printing Office; 1990.
 63. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz RE, et al. Treating Tobacco Use and Dependence. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2000.
 64. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277:1775–81.
 65. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155:1165–9.
 66. Cakmak SK, Güll U, Kılıç C, Gönlü M, Soylu S, Kılıç A. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:300–3.
 67. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol.* 2000;27:1241–6.
 68. Fry L, Macdonald A, Almeyda J, Griffin CJ, Hoffbrand AV, et al. The mechanism of folate deficiency in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1971;84:539–44.
 69. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:510–20.
 70. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154:1169–74.
 71. Peterson JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocystinaemia. *Lancet.* 1998;351:263.
 72. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Yandi YE, Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2003;328:71–82.

73. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157:1249-51.
74. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol.* 2000;6:6-9.
75. Gajardo J. Clinical experience with etretinate (Tigason) in 26 patients with psoriasis. *Rev Med Chil.* 1989;117:516-22.
76. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:240.
77. Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:396-402.
78. Dreher J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2008;159:956-60.
79. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156:271-6.
80. Gelfand J, Neumann A, Shin D, Neumann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735-41.
81. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1-6.
82. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, Valbusa F, Marino F, Zamboni M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology.* 2009;218:110-3.
83. Soy M, Yildiz M, Sevki Uyanik M, Karaca N, Güfer G, Piskin S. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:96-9.
84. Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2008;35:877-82.
85. Yalcin H, Balci DD, Ucar E, Ozcelik N, Tasci C, Seyfeli E, et al. Myocardial perfusion is preserved in patients with psoriasis without clinically evident cardiovascular disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:798-802.
86. Gotthlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol.* 2005;175:2721-9.
87. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:347-54.
88. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2276-83.
89. Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, et al. Correlated increases of tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and granulocyte monocyte colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients-relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:383-7.
90. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation.* 1996;94:874-7.
91. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol.* 2006;64:355-65.
92. Pischon T, Girman C, Hotamisligil G, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291:1730-7.
93. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J.* 2001;15:2565-71.
94. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, López-Jiménez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.* 2007;100:234-49.
95. Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-71.
96. Solak Tekin N, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Meditors Inflamm.* 2007;2007:1-5.
97. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:699-706.
98. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:741-52.
99. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol.* 2006;154:345-52.
100. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:262-7.
101. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy. Results from the British Society for rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905-12.
102. Hürliemann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002;106:2184-7.
103. Wysocki J, Skoczynski S, Strozik A, Hochul B, Zyguła M. Metabolic or immunometabolic syndrome? *Wiad Lek.* 2005;58:124-7.
104. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12:255-69.
105. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:341-4.
106. Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, et al. Effect of antitumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res.* 2008;57:290-5.
107. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, Kritikos HD, Bouros D, Siafakas NM, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:23-8.
108. Yazdani-Biuki B, Mueller T, Brezinschek HP, Hermann J, Graninger W, Wascher TC. Relapse of diabetes after interruption of chronic administration of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab: a case observation. *Diabetes Care.* 2006;29:1712-3.
109. Marra M, Campanati A, Testa R, Sirolla C, Bonfigli AR, Franceschi C, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity

- in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20:731-6.
110. Stinco G, Piccirillo F, Patrone P. Hypertriglyceridaemia during treatment with adalimumab in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2007;157:1273-4.
111. Wu JJ, Tsai TF. Recurrent hyperglycemia during adalimumab treatment in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2008;144:1403-4.
112. Channual J, Wu JJ, Dann FJ. 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;22:61-73.
113. Memon RA, Grunfeld C, Moser AH, Feingold KR. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology.* 1993;132:2246-53.
114. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1213-8.
115. Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med.* 2006;166:902-8.