

La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?

L. Puig-Sanz

Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Desde hace tiempo se conoce la asociación epidemiológica de la psoriasis, especialmente en sus formas graves, con diversas enfermedades con las que comparte un sustrato patogénico común, con implicación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y diferente órgano diana (tales como artritis y enfermedad de Crohn, por ejemplo), así como con un aumento en el riesgo de cardiopatía coronaria y enfermedad cardiovascular oclusiva. En el paciente con psoriasis grave también se encuentra un aumento en la prevalencia de obesidad, dislipemia, diabetes mellitus del adulto, enolismo y tabaquismo, que contribuyen al incremento en el riesgo de mortalidad relacionada con la aterosclerosis. Recientemente se ha identificado el denominado síndrome metabólico, caracterizado por la asociación de obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa y un estado proinflamatorio y protrombótico como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y existen evidencias de que, tanto en la artritis reumatoide como en la psoriasis, la inflamación crónica tiene un papel patogénico en el síndrome metabólico y las comorbilidades asociadas, y su tratamiento adecuado podría contribuir a revertirlo. Constituye una obligación del dermatólogo reconocer los elementos del síndrome metabólico y proponer al paciente con psoriasis, además del tratamiento óptimo de la psoriasis, los cambios de hábitos de vida y el tratamiento farmacológico adecuado para reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

Palabras clave: psoriasis, comorbilidades, infarto de miocardio, aterosclerosis, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular.

PSORIASIS, A SYSTEMIC DISEASE?

Abstract. It has long been recognized the epidemiological association of psoriasis, especially the most severe forms, with several diseases that share a common pathogenic substrate involving TNF- α and different target organs (arthritis and Crohn's disease, for example), as well as an increased risk of coronary heart disease and occlusive cardiovascular disease. In the patient with severe psoriasis there is also an increased prevalence of obesity, dyslipemia, adult diabetes mellitus, alcohol abuse and tobacco habit which contribute to the increased risk of mortality associated with atherosclerosis. Recently it has been identified the so-called metabolic syndrome, characterized by the association of abdominal obesity, atherogenic dyslipemia, hypertension, insulin resistance with or without glucose intolerance and a proinflammatory and prothrombotic state as a risk factor for cardiovascular disease. There is evidence that in rheumatoid arthritis as well as in psoriasis, chronic inflammation has a pathogenic role in the metabolic syndrome and associated comorbidities, and its adequate treatment may contribute to revert it. The dermatologist should recognize the elements of the metabolic syndrome and propose the patient with psoriasis, in addition to the optimal dermatologic treatment, changes in life habits and appropriate drug therapy to reduce the risk of cardiovascular morbi-mortality.

Key words: psoriasis, comorbidities, myocardial infarction, atherosclerosis, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular disease.

Introducción

Recientemente se ha despertado un gran interés en el ámbito de diversas especialidades por la asociación de uno o varios trastornos con una determinada enfermedad (comorbilidad), generalmente multifactorial y con bases patogénicas comunes, a menudo relacionados con un trasfondo inflamatorio. A diferencia de los síndromes, en los

Correspondencia:
Luis Puig Sanz.
Correo electrónico: lpuigs@meditex.es

Aceptado el 26 de marzo de 2007.

que las diversas manifestaciones tienden a producirse de forma simultánea, las comorbilidades reflejan manifestaciones secundarias de enfermedad en uno o varios órganos, cuyo tiempo de aparición es variable, pero cuya repercusión desde el punto de vista sociosanitario puede ser incluso superior a la de la enfermedad «índice».

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a entre un 1 y un 2% de la población^{1,2}, con dos picos de edad de inicio que podrían representar diversas formas de la enfermedad³ y se caracteriza por su gran heterogeneidad clínica⁴, con periodos de remisión y exacerbación; en un 20% de los pacientes la gravedad de la enfermedad se considera moderada a grave⁵, y justifica el tratamiento sistémico. La etiología de la psoriasis se desconoce, aunque se considera que se trata de una enfermedad causada por la interacción de diversos genes con el sistema inmune y factores ambientales, que determina una activación de los linfocitos T cutáneos y los queratinocitos de la epidermis, con aumento en la expresión de citocinas T1 y factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros mediadores, que determinan un fenotipo cutáneo inflamatorio con alteraciones en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos y la vascularización cutánea. Aunque la mortalidad atribuible a la psoriasis es mínima, ésta conlleva una morbilidad significativa, con una gran afectación de la calidad de vida.

Desde hace tiempo se conoce la asociación epidemiológica de la psoriasis, especialmente en sus formas graves, con diversas enfermedades con las que comparte un sustrato patogénico común con diferente órgano diana (artritis y enfermedad de Crohn, por ejemplo), así como con factores de riesgo comunes a la enfermedad cardiovascular oclusiva –identificada hace más de 30 años^{6,7}–, pero recientemente se ha definido el denominado síndrome metabólico⁸, caracterizado a grandes rasgos por la asociación de obesidad abdominal, la presencia de dislipemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa y un estado proinflamatorio y protrombótico como principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En pacientes con artritis reumatoide de larga evolución se ha identificado recientemente la presencia de síndrome metabólico como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, y se ha relacionado con la presencia de inflamación crónica persistente⁹. Por analogía, cabría esperar que los pacientes con psoriasis presentaran el mismo tipo de morbilidad, y recientemente se están acumulando datos epidemiológicos que confirman esta hipótesis¹⁰ y obligan a plantear la posibilidad de que el riesgo de enfermedad cardiovascular dependa de la gravedad de la psoriasis¹¹, aunque algunas de las alteraciones metabólicas detectadas, como por ejemplo la dislipemia¹², podrían deberse a una alteración intrínseca independiente de la duración de la enfermedad. La identificación de comorbilidades con un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular obliga al dermatólogo

a detectar los factores de riesgo y recomendar su tratamiento (obesidad, tabaquismo, dislipemia, etc.); si se confirma la probable hipótesis de que el tratamiento adecuado de la psoriasis, al reducir el componente inflamatorio que contribuye al síndrome metabólico disminuye el riesgo cardiovascular asociado al mismo¹³, existiría una justificación adicional del tratamiento sistémico de la psoriasis, además de la eficacia desde el punto de vista dermatológico, psicológico, socioeconómico y de calidad de vida, y aumentaría el beneficio desde el punto de vista farmacoeconómico en términos de años de vida ajustados a la calidad de vida.

Las comorbilidades asociadas a la psoriasis pueden clasificarse desde un punto de vista práctico siguiendo la tabla 1, que determinará el orden en que se discutirán en esta revisión.

Artritis psoriásica

La presencia de artritis en los pacientes con psoriasis fue reconocida por Alibert en 1818, 10 años después de que Willan independizara nosológicamente la entidad¹⁰. La prevalencia de artritis en los pacientes con psoriasis se estima tradicionalmente en un 7%, aunque probablemente sea mayor¹⁴; en un estudio efectuado sobre 936 pacientes hospitalizados en Italia por psoriasis, la prevalencia de artritis, de acuerdo con los criterios del *European Spondyloarthritis Study Group*, fue del 7,7%, y un porcentaje variable (del 1 al 12%) de pacientes refería parestesias, artralgiás, rigidez, tumefacción y anquilosis¹⁵, y en la mayoría de los pacientes las manifestaciones cutáneas precedían a la artritis¹⁶, por lo que se estima que la prevalencia

Tabla 1. Comorbilidades asociadas a la psoriasis

acumulada puede ser superior. Aunque una discusión extensa de la problemática de la artritis psoriásica queda fuera del ámbito de este artículo, la variabilidad fenotípica y genética de la artritis y la psoriasis, así como la ausencia de *loci* genéticos de susceptibilidad comunes a la psoriasis y la artropatía psoriásica sugieren que podrían tratarse de (varias) enfermedades independientes relacionadas por vínculos patogénicos o factores de susceptibilidad comunes.

Enfermedad de Crohn

Existen numerosos datos epidemiológicos, patogénicos y genéticos que apoyan la existencia de una asociación entre la enfermedad de Crohn y la psoriasis¹⁷. Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo relativo cercano a 3 de desarrollar enfermedad de Crohn, mientras que estos últimos tienen un riesgo 7 veces superior de desarrollar psoriasis que los controles¹⁸, aunque dada la baja prevalencia de la enfermedad de Crohn (un 0,1 a un 0,3 %) es poco probable que un dermatólogo pueda detectar esta asociación¹⁰. Por otra parte, en ambas enfermedades tiene un papel patogénico importante el TNF- α , como prueba la eficacia en ambas de los anticuerpos dirigidos contra el mismo, tales como infliximab o adalimumab, y existen numerosos datos que atestiguan la existencia de vías inflamatorias comunes a ambas enfermedades, con un órgano diana diferente¹⁷. Finalmente, existen conexiones genéticas entre ambas enfermedades, tales como el ligamiento a polimorfismos del promotor del TNF-3a o la presencia de *loci* de susceptibilidad muy próximos en 16q21^{10,17}.

Linfoma

Aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos efectuados indican que el riesgo de linfoma en los pacientes con psoriasis es comparable al de la población en general, recientemente han aparecido varios estudios que sugieren que existe un ligero aumento¹⁹⁻²²; en cualquier caso parece

limitado a los pacientes con formas más graves de la enfermedad, habiendo requerido ingresos hospitalarios repetidos¹⁹, tratamiento sistémico²⁰ o exposición a dosis acumuladas elevadas de metotrexato²³.

Síndrome metabólico

De acuerdo con la descripción original como «síndrome X»²⁴ el síndrome metabólico consiste en la asociación de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, alteración de la tolerancia a la glucosa o diabetes, hiperinsulinemia y dislipemia con triglicéridos elevados y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo, una constelación de factores de riesgo de cardiopatía coronaria para la que se han propuesto diversos criterios diagnósticos⁸. La presencia de síndrome metabólico triplica el riesgo de diabetes II y duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular²⁵.

La obesidad abdominal, la dislipemia aterogénica, la hipertensión y la resistencia a la insulina se correlacionan entre sí y se asocian con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, que aumenta cuando se presentan de forma conjunta. También se ha propuesto recientemente que el síndrome metabólico podría constituir un factor de riesgo para determinados tipos de cáncer, y existen estudios epidemiológicos que lo relacionan con el cáncer de colon²⁶. La definición clínica del *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*⁸ es muy práctica (tabla 2)^{8,27}.

Según esta definición, un 24 % de los adultos en EE.UU. padecen síndrome metabólico, aunque existen diferencias entre diversas subpoblaciones que probablemente reflejan factores étnicos y culturales²⁶.

La obesidad, y en especial la obesidad abdominal, es el principal factor patogénico del síndrome metabólico²⁸, pues el tejido adiposo abdominal funciona como un órgano endocrino liberando ácidos grasos libres, angiotensina II y adipocinas. Los ácidos grasos libres inhiben la captación de glucosa por los músculos contribuyendo a la resistencia a la insulina, y en combinación con la angiotensina II tienen un efecto lesivo sobre el páncreas; la angiotensina II produce hipertensión por su efecto vasoconstrictor; el TNF- α y otras citocinas disminuyen la eficacia de la insulina y pueden promover hipertensión. La hiperglucemia y los ácidos grasos libres elevados aportan el sustrato para el aumento en la producción hepática de triglicéridos, que a su vez disminuyen los niveles de HDL circulantes.

El síndrome metabólico se caracteriza asimismo por un estado proinflamatorio (con niveles elevados de proteína reactiva C) y protrombótico (concentraciones plasmáticas elevadas de inhibidor del activador del plasminógeno I y fibrinógeno, otro reactante de fase aguda) que probablemente están interconectados y relacionados con la presencia de

Tabla 2. Identificación clínica del síndrome metabólico⁸

HDL: lipoproteínas de alta de densidad.

niveles elevados de citocinas proinflamatorias, y en especial el TNF- α ²⁹. Aunque la obesidad y la resistencia a la insulina *per se* tienen un efecto proinflamatorio que se retroalimenta, existen factores genéticos (por ejemplo, el acúmulo de grasa abdominal en los hindúes en ausencia de aumento de los índices de masa corporal) capaces de modularlo.

Por otra parte, existen evidencias epidemiológicas crecientes de que los estados de inflamación crónica, como por ejemplo en enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, son capaces de inducir o potenciar el síndrome metabólico³⁰. De hecho, empiezan a aparecer publicaciones que indican que el tratamiento con bloqueadores del TNF- α se asocia con una disminución en la incidencia de enfermedad cardiovascular, al menos en pacientes con artritis reumatoide³¹, y se ha descrito una mejoría del riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide tratadas con metotrexato¹³. Si se confirma este efecto del tratamiento sobre la comorbilidad relacionada con el síndrome metabólico y se extiende a otras enfermedades como la psoriasis, las implicaciones con respecto a la mortalidad y morbilidad asociadas a la enfermedad cardiovascular para la que estos pacientes presentan un mayor riesgo serían enormes, aunque desde el punto de vista de la salud pública aún sería más importante el papel del dermatólogo identificando los criterios del síndrome metabólico en sus pacientes y aconsejándoles con respecto a los hábitos de vida saludables y a las medidas dietéticas y farmacológicas que podrían tener una repercusión favorable sobre los componentes del síndrome metabólico y el riesgo asociado de enfermedad cardiovascular.

Hace casi 30 años, McDonald y Calabresi⁷, empleando datos de tres estudios, fueron de los primeros en identificar un aumento en el riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes hospitalizados para el tratamiento de psoriasis grave. En un estudio de población sueco en el que se incluyeron 372 pacientes ingresados por psoriasis se observó un riesgo elevado de hipertensión e infarto de miocardio³². En otro estudio se analizaron los datos de más de 42.000 pacientes ingresados en un servicio de Dermatología alemán, de los que 2.941 habían sido diagnosticados de psoriasis, y se compararon con los demás (previo ajuste de edad y sexo), identificándose un aumento en la frecuencia de obesidad, hipertensión, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus³³. Recientemente se han confirmado estos datos en un estudio basado en la revisión de los historiales de 753 pacientes de una clínica dermatológica universitaria estadounidense³⁴, confirmándose un diagnóstico de comorbilidad en el 73 % de los pacientes; los diagnósticos más frecuentes fueron hipertensión, dislipemia, diabetes y cardiopatía coronaria. En otro estudio de pacientes hospitalizados por psoriasis se ha confirmado un aumento en la prevalencia de diabetes mellitus II, hipertensión arterial, hiperlipidemia y cardiopatía coronaria, en comparación con pacientes intervenidos por melanoma localizado y es-

tratificados por edad y sexo, siendo los correspondientes *odds ratio* de 2,48, 3,27, 2,09 y 1,95, respectivamente³⁵. Aparentemente este incremento del riesgo sólo se observa en los pacientes con formas graves de psoriasis, pues no se ha detectado en los pacientes ambulatorios^{11,36}. Los criterios de hospitalización varían en diferentes sistemas sanitarios, y tal vez en nuestro medio no serían idóneos para determinar la gravedad de la psoriasis, pero en un estudio sueco se ha observado un incremento de la mortalidad de causa cardiovascular en pacientes hospitalizados por psoriasis en comparación con la población general, que aumentaba con el número de ingresos y era máximo (tasa de mortalidad estandarizada, 2,62) en los pacientes jóvenes (edad comprendida entre 20 y 39 años en el primer ingreso)¹¹.

Los diversos componentes del síndrome metabólico podrían ser el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. En un estudio poblacional efectuado en el Reino Unido³⁷ sobre más de 127.000 pacientes con psoriasis y más de 3.800 con psoriasis grave se ha observado asimismo una mayor prevalencia de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y tabaquismo en los pacientes con psoriasis leve (*odds ratio* respectivas: 1,13, 1,03, 1,16, 1,27, 1,31), y de diabetes, obesidad y tabaquismo en los pacientes con psoriasis grave (*odds ratio* respectivas: 1,62, 1,79 y 1,31), siendo más prevalentes las dos primeras en los pacientes con psoriasis grave que en los pacientes con psoriasis leve (*odds ratio* respectivas: 1,39, 1,47). En otro estudio basado en un registro de una organización proveedora de servicios sanitarios en Israel, efectuado sobre más de 46.000 pacientes, se ha confirmado la asociación de la psoriasis con la presencia de aterosclerosis (enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica) y diabetes mellitus³⁸. El análisis multivariante indica una asociación de la primera con el empleo de fototerapia y de la segunda con el tratamiento corticosteroide tópico potente y el tratamiento sistémico.

Los datos de algunos estudios sugieren que la psoriasis se asocia a algunos factores de riesgo independientes del desarrollo completo del síndrome metabólico. En un estudio efectuado en individuos no obesos se observó que la resistencia a la insulina en los pacientes con psoriasis es más frecuente que en los controles normales, especialmente en los pacientes con psoriasis de tipo II (inicio posterior a los 40 años), de los que un 40 % presentan intolerancia a la sobrecarga oral de glucosa³⁹. Por otra parte, las alteraciones en los lípidos se observan desde el principio de la enfermedad en pacientes con psoriasis generalmente leve y sin correlación con el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)¹². En un estudio muy extenso efectuado en el Reino Unido sobre más de 127.000 pacientes con psoriasis leve, 3.800 con psoriasis grave y 557.000 controles, se ha identificado la psoriasis como un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio, siendo el riesgo relativo ma-

yor en los pacientes jóvenes con psoriasis grave⁴⁰; en un estudio radiológico efectuado sobre 32 pacientes y el mismo número de controles equiparados por edad y sexo se ha identificado la psoriasis como factor de riesgo independiente para la presencia de calcificaciones de las arterias coronarias⁴¹.

El aumento en el riesgo de mortalidad por cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y embolia pulmonar identificado en pacientes hospitalizados por psoriasis¹¹ podría deberse a otros factores protrombóticos además del síndrome metabólico; los niveles elevados de homocisteína en plasma favorecen la aterosclerosis y la trombosis vascular por su efecto sobre la coagulación y las células endoteliales, y el déficit de ácido fólico es una causa conocida de hiperhomocisteinemia⁴², y en un estudio efectuado sobre 40 pacientes con psoriasis y 30 controles se ha identificado una elevación de la homocisteína plasmática que se correlaciona directamente con el PASI e inversamente con los niveles de ácido fólico (probablemente debidos a un aumento en el consumo o una disminución en la absorción)⁴².

Otros factores que pueden contribuir a la comorbilidad en los pacientes con psoriasis son el alcoholismo y el tabaquismo. El alcoholismo y la cirrosis son más frecuentes en los pacientes con psoriasis, llegando la prevalencia del primero al 18 %, en comparación con un 2 % en pacientes con otras dermatosis¹⁸, y en un estudio finlandés se identificó el alcoholismo como una causa significativa del aumento en el riesgo de mortalidad en pacientes previamente hospitalizados por psoriasis⁴³. En un estudio transversal efectuado en Utah se detectó una prevalencia aumentada de obesidad y tabaquismo en los pacientes psoriásicos en comparación con la población normal⁴⁴. Un estudio reciente de casos-contrroles efectuado en Italia ha identificado asimismo una asociación del tabaquismo con la psoriasis, especialmente las formas pustulosas⁴⁵; en el mismo estudio se ha identificado una relación entre los acontecimientos estresantes y el desarrollo de psoriasis, y es bien conocida la asociación de la psoriasis con puntuaciones altas de depresión y ansiedad, obsesividad y dificultades con la verbalización de emociones (especialmente rabia)⁴⁶, así como la asociación de la psoriasis grave con depresión clínica e ideación suicida en hasta un 7,2 % de los pacientes ingresados y un 2,5 % de los pacientes ambulatorios, comparable con la de los pacientes médicos en general (un 2,4 a un 3,3 %)⁴⁷. Probablemente la comorbilidad psicológica relacionada con la psoriasis contribuya al sedentarismo, alcoholismo y tabaquismo que aumentan el riesgo de otras comorbilidades en estos pacientes.

Las comorbilidades relacionadas con efectos adversos del tratamiento de la psoriasis son bien conocidas y no serán objeto de discusión en este artículo, pero sí merece la pena recordar la relevancia de algunos problemas relacionados con el síndrome metabólico (hipertensión, dislipemia, intolerancia a la glucosa) que pueden empeorar con los trata-

mientos sistémicos tradicionales, y llamar la atención sobre la reciente tendencia a relativizar el efecto hepatotóxico del metotrexato, que se postuló originalmente a partir de estudios efectuados en pacientes escandinavos con una elevada ingesta enólica⁴⁸.

En conclusión, aunque la morbilidad de la psoriasis grave es por sí sola significativa y justifica el mejor tratamiento disponible, recientemente se ha identificado una comorbilidad relacionada con la presencia del síndrome metabólico y el desarrollo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, que globalmente se estima que constituye la causa del 30 % de todas las muertes⁴⁹. La identificación y el tratamiento de los factores de riesgo modificables podría determinar una reducción en la morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedad cardiovascular, y, conceptualmente, el control efectivo de la inflamación (y los niveles de TNF- α que tienen un papel patogénico en el síndrome metabólico) en la psoriasis con el tratamiento adecuado podría producir una mejoría en las correspondientes comorbilidades. Por el momento, el dermatólogo tiene la responsabilidad de orientar al paciente con psoriasis mejorando los hábitos de vida (obesidad, tabaquismo, ingesta enólica, dieta no mediterránea, posible déficit de ácido fólico, etc.), identificando a aquellos pacientes con un mayor riesgo de comorbilidades (paciente joven con enfermedad grave) y remitiéndoles al especialista competente para el tratamiento farmacológico de la dislipemia, la diabetes, la hipertensión, la comorbilidad psicológica o las manifestaciones de aterosclerosis si ya se han presentado.

Conflicto de intereses

Declaro no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.
2. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141:1537-41.
3. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:450-6.
4. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol*. 2007;156:258-62.
5. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:704-8.

6. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med.* 1973;288:912.
7. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol.* 1978;99:469-75.
8. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109:433-8.
9. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:286-92.
10. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(s2):52-5.
11. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekblom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:225-30.
12. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:614-21.
13. 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.
14. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:108-13.
15. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2005;15:279-83.
16. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, Eisen D, Amy Xia H, Asare C, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:279-87.
17. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48: 805-21; quiz 822-4.
18. 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.
19. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* 2000;114:587-90.
20. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778-83.
21. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425-9.
22. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194-201.
23. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1132-5.
24. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
25. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12: 295-300.
26. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006;169:1505-22.
27. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.
28. Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation.* 2007;115: e32-5.
29. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111:1448-54.
30. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* 1999;26:2562-71.
31. 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.
32. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica.* 1986;172:298-304.
33. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982-6.
34. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balakrishnan R, Fleischer AB Jr, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:319-23.
35. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenhalm M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-8.
36. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. *J Invest Dermatol.* 1988; 91:197-201.
37. Neimann 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. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:629-34.
39. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:517-22.
40. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296(14):1735-41.
41. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for deve-

- lopment of coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156:271-6.
42. 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.
 43. 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.
 44. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527-34.
 45. 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.
 46. Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:833-42.
 47. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;139:846-50.
 48. Zachariae H. Have methotrexate-induced liver fibrosis and cirrhosis become rare? A matter for reappraisal of routine liver biopsies. *Dermatology.* 2005;211:307-8.
 49. Strong K, Mathers C, Leeder S, Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet.* 2005;366:1578-82.