

Risk of cardiovascular diseases in psoriasis – the current state of knowledge

Ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w łuszczycy – obecny stan wiedzy

Anna Wójcik-Maciejewicz¹, Edyta Sawińska², Adam Reich²

¹Medicus Ltd., Wrocław, Poland

²Department of Dermatology, University of Rzeszow, Poland

¹Medicus Sp. z o.o., Wrocław, Polska

²Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2019, 106, 495–506

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.89997>

ABSTRACT

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
prof. dr hab. n. med. Adam Reich
Zakład i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Rzeszowski
Rzeszów, Polska
tel.: +48 605 076 722
e-mail: adi_medicalis@go2.pl

Psoriasis is a chronic recurrent inflammatory disease that may limit physical and psychosocial functioning as well as decrease the quality of life of the sick. Until recently, psoriasis has been considered a disease that involves the skin and joints only. Latest studies have showed that psoriasis is associated with a considerably higher risk of cardiovascular events, such as myocardial infarction or stroke. Moreover, a more frequent occurrence of risk factors specific for cardiovascular diseases, including arterial hypertension, diabetes, dyslipidaemia, obesity, and metabolic syndrome, is confirmed in a group of psoriatic patients. As a consequence, mortality rates in patients with psoriasis are higher, and their life expectancy is shorter as compared to the general population. Existing inflammation, dysfunctional adipokine secretion, insulin resistance, increased angiogenesis, and oxidative stress constitute a pathogenetic foundation for the link between psoriasis and cardiometabolic diseases. Given the above, patients with psoriasis should be screened for the metabolic syndrome and cardiovascular diseases, also modification of risk factors specific to these diseases should be aimed at.

STRESZCZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą, nawrotową chorobą zapalną skóry, która może ograniczać funkcjonowanie fizyczne i psychospołeczne oraz prowadzić do obniżenia jakości życia chorych. Do niedawna łuszczycyca uznawana była za schorzenie, które obejmuje tylko skórę i stawy. Wyniki ostatnich badań wykazały, że łuszczycyca wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca lub udar mózgu. Ponadto u chorych na łuszczycę częściej są obecne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, otyłość i zespół metaboliczny. W konsekwencji śmiertelność chorych na łuszczycę jest wyższa, a oczekiwana długość życia znacznie skrócona w porównaniu z populacją ogólną. Obecność stanu zapalnego, zaburzona sekrecja adipokin, oporność na insulinę, wzmożona angiogeneza i stres oksydacyjny stanowią patogenetyczne podłoże związku łuszczycy i chorób sercowo-metabolicznych. Z tego względu u chorych na łuszczycę zaleca

się skryning pod kątem występowania zespołu metabolicznego i chorób sercowo-naczyniowych oraz modyfikację czynników ryzyka.

Key words: diabetes, arterial hypertension, metabolic syndrome, cardiovascular risk, hypercholesterolaemia.

Słowa kluczowe: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zespół metaboliczny, ryzyko sercowo-naczyniowe, hipercholesterolemia.

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects about 2–3% of the population, and occurs more often in the white race. Genetic, immunological, and environmental factors play a role in its etiopathogenesis [1]. An intensified proliferation of epidermis, which is expressed by an increased number of cell divisions in the basal layer of epidermis and a shortened cycle of keratinocyte maturation, is the core of psoriasis. A consequence of incomplete epidermal cell keratinization is, among others, a phenomenon called parakeratosis, i.e. presence of nuclei in corneocytes of the corneum. Excessive exfoliation within psoriatic lesions is not only associated with abnormal keratinization, but also with inflammation present in the skin that shows a varying level of intensity [1].

Currently, the prevailing opinion states that excessive proliferation of epidermis in psoriasis is, first and foremost, a consequence of immunological disorders connected to abnormal T-cell activation and cytokines secreted by them, especially tumour necrosis factor- α (TNF- α) and interleukins (IL): IL-17, IL-22, IL-23, and IL-33 [1]. Activation of Th1 lymphocytes and overproduction of cytokines lead to an intensified proliferation of epidermal cells, and induce as well as maintain inflammation. Also Th17 lymphocytes, which are formed from naïve lymphocytes with participation of dendritic cells and macrophages present in the skin, produce proinflammatory cytokines, including IL-17 and TNF- α [1].

PSORIASIS AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Until recently, psoriasis has been considered a disease that affects the skin and joints only; now, it is treated as a systemic disease. There exists evidence that psoriasis is tightly connected to cardiovascular diseases (CVDs), diabetes mellitus (DM), metabolic syndrome (MS), and obesity [2–4]. It has been proved that patients suffering from moderate or severe psoriasis are more often affected by arterial hypertension, dyslipidaemia, diabetes, and obesity. Patients with moderate to severe psoriasis have a 5-year shorter

WPROWADZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, która występuje u około 2–3% populacji, częściej u osób rasy białej. W jej etiopatogenezie uczestniczą czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe [1]. Istotę łuszczycy stanowi wzmożona proliferacja naskórka, która wyraża się zwiększeniem liczby podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka i skróconym cyklem dojrzewania keratynocytów. Skutkiem niepełnego rogowacenia komórek naskórka jest m.in. zjawisko parakeratozy, czyli obecność jąder komórkowych w korneocytach warstwy rogowej naskórka. Nadmierne złuszczenie w obrębie zmian łuszczycowych wiąże się nie tylko z nieprawidłowym procesem keratynizacji, lecz także z obecnym w skórze stanem zapalnym o różnym stopniu nasilenia [1].

Obecnie przeważa pogląd, że nadmierna proliferacja naskórka w łuszczyce jest przede wszystkim skutkiem zaburzeń immunologicznych związanych z nieprawidłową aktywnością limfocytów T i wydzielanych przez nie cytokin, głównie czynnika martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor- α* – TNF- α) oraz interleukin (IL): IL-17, IL-22, IL-23 i IL-33 [1]. Aktywacja limfocytów Th1 oraz nadprodukcja cytokin prowadzi do nasilonej proliferacji komórek naskórka oraz indukuje i podtrzymuje stan zapalny. Również limfocyty Th17, które powstają z limfocytów naiwnych przy udziale komórek dendrytycznych oraz makrofagów obecnych w skórze, produkują cytokiny prozapalne, takie jak IL-17 oraz TNF- α [1].

ŁUSZCZYCA A RYZYKO ROZWOJU CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Do niedawna łuszczyca była postrzegana jako choroba, która obejmuje jedynie skórę i stawy, obecnie traktowana jest jako schorzenie ogólnoustrojowe. Istnieją dowody na ścisłe powiązanie łuszczycy z chorobami sercowo-naczyniowymi (*cardiovascular diseases* – CVD), cukrzycą (*diabetes mellitus* – DM), zespołem metabolicznym (*metabolic syndrome* – MS) i otyłością [2–4]. Stwierdzono, że u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego częściej występują nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca i otyłość. Pacjenci z łuszczycą o nasi-

lifespan than healthy individuals, and the main causes of death in this group are thromboembolic events and myocardial infarction (MI). Furthermore, strokes and peripheral artery diseases occur in these patients [2, 5]. It is estimated that the risk of CVD occurrence is about four times higher than in the general population; whereas the risk of arterial hypertension incidence is two or three times higher. Then, the risk of developing obesity and diabetes in this group is over two times higher.

A study conducted in the Korean population including 197 patients with psoriasis and 401 individuals from the control group showed a greater incidence of MS (17.8%, $p = 0.021$), CVD (4.6%, $p = 0.044$), hypertension (32.5%, $p < 0.001$), and hyperlipidaemia (22.3%, $p = 0.025$) in psoriatic patients as compared with the control group. Seventy-three (37%) psoriatic patients had an increased level of LDL cholesterol fraction. In order to reach a normal LDL level, 25.3% of patients suffering from psoriasis had to change their lifestyle, whereas 11.7% required a drug therapy [4].

The following factors are of importance in etiopathogenesis of both psoriasis and CVD: chronic systemic inflammation that intensifies oxidative stress, genetic connections, often common dysfunctional immunological pathways, and numerous bioactive substances secreted by the adipose tissues, such as cytokines, growth factors, hormones, or adipokines [6]. Counted among adipokines, numerous cytokines, enzymes, and peptide hormones serve multidirectional biological functions, including participation in appetite regulation, carbohydrate and fat metabolism, regulation of vascular and energy haemostasis, arterial pressure, as well as inflammatory and immunological processes. In obese patients, co-ordination of these processes is upset. Disorders in adipose secretion that predispose to development of insulin resistance, hypertension, and inflammation occur [6].

Psoriasis is an independent risk factor for MI, especially in young individuals with a severe form of the disease. Then, MS affects 15–24% of the general population, and an estimate of 40–60% of psoriatic patients. Abdominal obesity and dyslipidaemia are the most significant factors leading to more frequent MS incidence in individuals suffering from this disease, and the MS incidence increases with the severity and duration of psoriasis [7, 8].

Frequent MS incidence and an increased risk of developing arteriosclerosis in psoriatic patients were showed in numerous studies. In a study including six dermatological centres, Kothiwala *et al.* [7] assessed MS and arteriosclerosis incidence in psoriatic patients as compared with the control group, and estimated a correlation between MS incidence and intensity of psoriasis. One hundred and forty of healthy individuals and 140 psoriatic patients were examined. Intensity of psoriasis

umiarkowanym do ciężkiego żyją średnio o 5 lat krócej niż osoby zdrowe, a główną przyczyną zgonów w tej grupie są incydenty zakrzepowo-zatorowe i zawał serca (*myocardial infarction* – MI). Częściej występują u nich również udary mózgu i choroby tętnic obwodowych [2, 5]. Ocenia się, że ryzyko wystąpienia CVD jest około 4-krotnie, a nadciśnienia tętniczego 2–3-krotnie większe u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej. Ryzyko rozwoju otyłości i cukrzycy jest w tej grupie ponad 2-krotnie wyższe.

W badaniu przeprowadzonym w populacji koreańskiej, w którym wzięło udział 197 pacjentów z łuszczycą i 401 osób w grupie kontrolnej, wykazano wyższą częstość występowania MS (17,8%, $p = 0,021$), CVD (4,6%, $p = 0,044$), nadciśnienia tętniczego (32,5%, $p < 0,001$) i hiperlipidemii (22,3%, $p = 0,025$) u pacjentów z łuszczycą niż w grupie kontrolnej. Siedemdziesięciu trzech (37%) pacjentów z łuszczycą miało podwyższone stężenie frakcji LDL cholesterolu. Aby utrzymać prawidłową wartość LDL, 25,3% pacjentów z łuszczycą potrzebowało zmian w stylu życia, a 11,7% terapii lekowej [4].

W etiopatogenezie zarówno łuszczycy, jak i CVD, znaczenie mają przewlekły, ogólnoustrojowy proces zapalny, nasilający zjawisko stresu oksydacyjnego, a także powiązania genetyczne, często wspólne zaburzone szlaki immunologiczne i liczne bioaktywne substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową, takie jak cytokiny, czynniki wzrostu, hormony i adipokiny [6]. Zaliczane do adipokin liczne cytokiny, enzymy i hormony peptydowe pełnią różne funkcje biologiczne, m.in. uczestniczą w regulacji łaknienia, metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, regulacji hemostazy naczyniowej i energetycznej, ciśnienia tętniczego, procesów zapalnych i immunologicznych. U pacjentów otyłych koordynacja tych procesów ulega rozregulowaniu. Dochodzi do zaburzeń w wydzielaniu adipokin, co predysponuje do rozwoju m.in. oporności na insulinę, nadciśnienia i stanu zapalnego [6].

Łuszczyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia MI, zwłaszcza u osób młodych z ciężką postacią choroby. Z kolei MS występuje u 15–24% populacji ogólnej, a wśród chorych na łuszczycę szacunkowo u 40–60% osób. Otyłość brzuszna i dyslipidemia to najistotniejsze czynniki ryzyka wystąpienia MS u osób z łuszczycą, a częstość występowania MS wzrasta wraz z ciężkością i czasem trwania tej choroby [7, 8].

W wielu badaniach stwierdzono częstsze występowanie MS i zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy u chorych na łuszczycę. Kothiwala i wsp. [7] w badaniu obejmującym 6 ośrodków dermatologicznych ocenili częstość występowania MS i miażdżycy u chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną oraz korelację częstości występowania MS z nasileniem łuszczycy. Przebadano 140 zdrowych osób i 140 chorych na łuszczycę. Nasilenie łuszczycy określono jako łagodne, umiarkowane lub ciężkie na podstawie *Psoriasis Area and Severity*

riasis was determined as mild, moderate, and severe on the basis of Psoriasis Area and Severity Index (PASI < 10, 10–14, and > 15 points respectively); given the disease duration, patients were divided into the ones with short-term, medium-term, or long-term psoriasis (< 1 year, 1–3 years, and > 3 years respectively). All patients and healthy individuals had their body mass index (BMI) determined, blood pressure taken, and waist measured; moreover, lipid panels and glucose concentration in blood serum were assessed. Metabolic syndrome was diagnosed when one of the following criteria was met: type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, fasting abnormal glycaemia, or insulin resistance, and at least two of the following criteria: central obesity – waist-hip ratio (WHR) > 0.9 in men and > 0.85 in women and/or BMI > 30 kg/m², dyslipidaemia, arterial hypertension, or microalbuminuria. Furthermore, 30 patients and 30 individuals from the control group underwent electrocardiography, echocardiography, and had their intima-media complex of the internal carotid artery assessed. It was concluded that MS incidence was considerably higher in patients suffering from psoriasis as compared with the control group (39.3% vs. 17.1%, odds ratio = 3.13) [7]. The connection between psoriasis and a more frequent MS incidence was also confirmed in Asian, Chinese, Indian, and English populations as well as in Thailand [4, 9–11]. A higher risk of MS development does not regard adults only, but also children affected by psoriasis [12]. Psoriatic patients showed a significantly higher incidence of developing hypertension, abdominal obesity, and diabetes. It was also noticed that incidence of metabolic syndrome, arterial hypertension, and type 2 diabetes increase with duration and intensity of psoriasis.

Psoriatic patients had a greater thickness of the intima-media complex of the internal carotid artery than the control group (0.61 ± 0.01 mm vs. 0.37 ± 0.01 mm) [7]. Then, Bańska-Kisiel *et al.* [13] concluded that the severity of psoriasis measured by means of PASI showed a significant correlation with the values of intima-media complex of the internal carotid artery. Naik *et al.* [14] used positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and showed that psoriatic patients undergo a more intensified inflammation within the aorta, and there exists a dependency between severity of psoriasis and the level of inflammation in the vessels. Additionally, improvements in psoriatic skin lesions led to reduction in intensity of this inflammation [14, 15].

Epidemiological studies conducted by primary care physicians on a large group of patients in Great Britain showed that the risk of MI is greater in patients suffering from psoriasis, and it is proportionally greater in patients with severe psoriasis [16]. Other authors have also confirmed a significantly higher risk of MI and other CVDs in patients affected by psoriasis and psoriatic arthritis [17–21]. Studies conducted on Dan-

Index (odpowiednio, PASI < 10, 10–14 i > 15 punktów), a na podstawie czasu trwania choroby pacjentów podzielono na chorujących na łuszczycę o krótkim, średnim i długim czasie trwania (odpowiednio < 1 roku, 1–3 lat i > 3 lat). U wszystkich osób wyznaczono wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), zmierzono ciśnienie krwi i obwód talii, oceniono również lipidogram i stężenie glukozy w surowicy. Zespół metaboliczny rozpoznawano, gdy zostało spełnione jedno z następujących kryteriów: cukrzyca typu 2, upośledzona tolerancja glukozy, nieprawidłowa glikemia na czczo lub insulinooporność, oraz co najmniej dwa kryteria spośród następujących: otyłość centralna – wskaźnik WHR (*waist-hip ratio* – stosunek obwodu talii do obwodu bioder) > 0,9 u mężczyzn lub > 0,85 u kobiet i/lub BMI > 30 kg/m², dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze lub mikroalbuminuria. Ponadto u 30 chorych i 30 badanych z grupy kontrolnej wykonano elektrokardiogram, echokardiografię i oceniono kompleks intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej. Stwierdzono, że częstość występowania MS była znacząco wyższa u chorych na łuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną (39,3% vs 17,1%, iloraz szans = 3,13) [7]. Związek między łuszczycą a częstszym występowaniem MS został również potwierdzony w populacji azjatyckiej, chińskiej, indyjskiej, angielskiej oraz w Tajlandii [4, 9–11]. Wyższe ryzyko rozwoju MS dotyczy nie tylko dorosłych, lecz także dzieci chorujących na łuszczycę [12]. U chorych na łuszczycę znacznie częściej występowały nadciśnienie, otyłość brzuszna i cukrzyca. Zauważono również zwiększającą się częstość występowania MS, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2 wraz z czasem trwania łuszczycy i jej nasileniem.

Pacjenci z łuszczycą mieli większą grubość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej niż grupa kontrolna (0,61 ± 0,01 mm vs 0,37 ± 0,01 mm) [7]. Bańska-Kisiel i wsp. [13] stwierdzili, że ciężkość łuszczycy mierzona za pomocą PASI istotnie koreluje z wartościami kompleksu intima-media tętnicy szyjnej wewnętrznej. Naik i wsp. [14] przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography/computed tomography* – PET/CT) wykazali, że pacjenci z łuszczycą mają bardziej nasilony proces zapalny w obrębie aorty i istnieje zależność między ciężkością łuszczycy a stopniem zapalenia w naczyniach. Dodatkowo poprawa w zakresie łuszczycowych zmian skórnych wiązała się z redukcją nasilenia tego zapalenia [14, 15].

Badania epidemiologiczne przeprowadzone przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w dużej grupie pacjentów w Wielkiej Brytanii wykazały, że ryzyko wystąpienia MI jest wyższe u chorych na łuszczycę i proporcjonalnie podwyższone u pacjentów z chorobą o ciężkim przebiegu [16]. Także inni autorzy potwierdzili znacząco wyższe ryzyko wystąpienia MI i innych CVD u chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów [17–21]. Wyniki badań przeprowadzonych w populacji duńskiej, tajwańskiej i japońskiej potwierdziły zwiększone ryzyko

ish, Taiwanese, and Japanese populations confirmed the occurrence of increased risk of MI in patients with severe psoriasis; however, they did not show it in patients with mild psoriasis [22–24]. Furthermore, studies conducted in Taiwan showed an increased risk of coronary artery disease in psoriatic patients, who were simultaneously affected by sleep disorders as compared with psoriatic patients without sleep disorders [25]. In addition, an increased risk of MI, stroke, and morbidity due to cardiovascular causes was showed in psoriatic patients who at the same time suffered from depression [26]. An increased risk of arteriosclerosis, CVD, and especially occurrence of severe events, such as MI or stroke, involved also patients with psoriatic arthritis [27]. Chin *et al.* [28] showed that patients with psoriatic arthritis exhibit an increased risk of incidence of cardiovascular incidents as compared with psoriatic patients who do not have psoriatic arthritis.

Numerous papers indicate that arterial hypertension may be connected with an increased risk of developing psoriasis. Wu *et al.* [29] examined 77,728 women and showed that patients with arterial hypertension exhibited an increased risk of developing psoriasis. The above observation may be associated with the use of β -blockers in the therapy of arterial hypertension. Numerous case studies suggest that both drugs that selectively and non-selectively inhibit β_1 receptors may cause psoriasis and psoriasis-like skin lesions; however, a precise mechanism stimulating psoriasis development by this class of antihypertensive drugs remains unknown. Psoriatic patients were confirmed to suffer from a more frequent insulin resistance, whereas patients affected simultaneously by psoriasis and DM showed a higher risk of developing micro- and microangiopathy as compared with DM-patients who did not have psoriasis [30, 31]. Good control over glycaemia led to improvements in skin lesions [32].

Nevertheless, not all authors have confirmed a connection between psoriasis and an increased risk of developing CVDs [33–35]. Confirmed differences may result from diverse methodologies used in given studies. In many studies showing a connection between severity of psoriasis and an increased risk of CVD development, PASI was used to assess the disease intensity, whereas other studies were based on calculating body surface area (BSA) [36, 37]. So far, it had not been discovered which evaluation coefficient of the disease intensity correlates best with the risk of CVD. Moreover, patients suffering from pustular palmoplantar psoriasis often have a lower PASI/BSA than patients affected by plaque psoriasis, although they may show more intensified systemic inflammation [38, 39]. However, the number of studies indicating a connection between pustular psoriasis and an increased risk of CVD has been low so far, and surely this association requires further analyses.

wystąpienia MI u chorych na ciężką postać łuszczycy, jednak nie wykazały go u pacjentów z lekkim przebiegiem choroby [22–24]. Ponadto w badaniach przeprowadzonych na Tajwanie stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u pacjentów z łuszczycą, u których jednocześnie występowały zaburzenia snu, w porównaniu z chorymi na łuszczycę bez zaburzeń snu [25]. Zwiększone ryzyko wystąpienia MI, udaru oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych stwierdzono u pacjentów z łuszczycą jednocześnie chorych na depresję [26]. Zwiększone ryzyko wystąpienia miażdżycy, CVD, zwłaszcza ciężkich zdarzeń, takich jak MI i udar, dotyczyło także pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów [27]. Chin i wsp. [28] wykazali, że pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z chorymi na łuszczycę bez łuszczycowego zapalenia stawów.

Liczne prace wskazują także, że nadciśnienie tętnicze może być związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na łuszczycę. Wu i wsp. [29] przebadali 77 728 kobiet i stwierdzili, że chorzy na nadciśnienie tętnicze mieli większe ryzyko rozwoju łuszczycy. Powyższa obserwacja może być związana ze stosowaniem leków β -adrenolitycznych w terapii nadciśnienia tętniczego. Wiele opisów przypadków sugeruje, że zarówno leki hamujące wybiórczo receptory β_1 , jak i leki nieselektywne mogą wywołać łuszczycę oraz zmiany skórne łuszczycopodobne, jednak dokładny mechanizm działania pobudzającego powstawanie łuszczycy leków przeciwnadciśnieniowych z tej klasy jest nieznany. U chorych na łuszczycę stwierdzono także częstsze występowanie insulinooporności, a pacjenci jednocześnie chorujący na łuszczycę i DM mieli większe ryzyko rozwoju mikro- i makroangiopatii niż pacjenci z DM, ale bez łuszczycy [30, 31]. Dobra kontrola glikemii powodowała poprawę w zakresie zmian skórnych [32].

Nie wszyscy autorzy potwierdzają związek między łuszczycą a zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVD [33–35]. Różnice mogą wynikać z odmienności metodologicznych poszczególnych badań. W wielu badaniach, w których stwierdzono związek między nasileniem łuszczycy a ryzykiem wystąpienia CVD, używano współczynnika PASI do oceny nasilenia choroby, natomiast w innych opierano się na wyliczeniach współczynnika powierzchni ciała (*body surface area* – BSA) [36, 37]. Dotychczas nie wiadomo, który współczynnik oceny nasilenia choroby lepiej koreluje z ryzykiem wystąpienia CVD. Ponadto chorzy na łuszczycę krostkową dłoni i stóp często mają niższe PASI/BSA niż chorzy na łuszczycę plackowatą mimo znacznie bardziej nasilonego ogólnoustrojowego stanu zapalnego [38, 39]. Liczba badań, w których stwierdzono związek między łuszczycą krostkową a zwiększonym ryzykiem wystąpienia CVD, jest jednak niewielka i z pewnością zagadnienie to wymaga dalszych analiz.

PATHOMECHANISM OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PSORIASIS

Immunological disorders

Many researchers have been trying to explain the bases of molecular mechanisms responsible for involvement of psoriasis with CVD. These theories take into consideration genetic factors, existence of common inflammatory pathways, secretion and role of adiponectin, existence of insulin resistance, lipid disorders, and oxidative stress, importance of various micromolecular compounds, and increased coagulation. An increased angiogenesis occurs in psoriatic lesions under the influence of proinflammatory factors. An increased production of factors responsible for neovascularization (including vascular growth factor, and IL-8) from vessel layers may lead to progression of arteriosclerosis [40, 41]. A connection between psoriasis and obesity as well as diabetes is explained by common genetic foundation, including micro-RNA, environmental factors, chronic inflammation, excessive synthesis of adipokines and cytokines, existence of IL-23/IL-17 axis, and IL-18 effects among others [42]. It was affirmed that adipocytes produce proinflammatory cytokines and C-reactive protein (CRP) under the influence of inflammation mediators such as TNF- α [43]. TNF- α is also produced in adipose cells [44]. The above observations suggest an interaction between adipocytes and skin inflammation, which is a "driving force" of psoriasis, and possible concomitant inflammatory diseases [45]. Systemic inflammation decreases adiponectin production, and intensifies production of leptin and resistin. Leptin play a key role in metabolism and intensifies macrophage activity, while increasing TNF- α and IL-6 concentration – the latter stimulates CRP secretion [46]. Resistin is a secretion factor that is connected to inflammation and causes insulin resistance. Both factors favour development of arteriosclerosis. This model was devised by Boehncke *et al.* [47] who measured resistin concentration and showed an important connection between the intensity of psoriasis assessed with regard to PASI and insulin resistance.

A chronic inflammation called meta-inflammation, which is associated with dysfunctional immunological pathways and numerous bioactive substance secreted by adipose tissue that are engaged in this process, constitutes a common group for psoriasis and concomitant diseases [48]. Both psoriasis and CVD are mediated by T-helper cells, Th1 and Th17. Patients who simultaneously suffer from psoriasis and coronary artery disease have an elevated level of cytokines dependent on Th17: IL-17, IL-6, and IL-8 in blood serum. In addition, an elevated concentration of so-called cardiovascular markers, including mono-

PATOMECHANIZM CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH W ŁUSZCZYCY

Zaburzenia immunologiczne

Wielu badaczy próbowało wyjaśnić podstawy molekularne mechanizmów odpowiedzialnych za powiązania łuszczycy z CVD. Teorie te uwzględniają czynniki genetyczne, istnienie wspólnych szlaków zapalnych, wydzielanie i rolę adiponektyny, występowanie insulinooporności, zaburzenia lipidowe, stres oksydacyjny, znaczenie różnych związków drobnocząsteczkowych i wzmożoną krzepliwość. W zmianach łuszczykowych pod wpływem czynników prozapalnych zachodzi wzmożona angiogeneza. Zwiększona produkcja czynników odpowiedzialnych za neowaskularyzację (w tym naczyniowy czynnik wzrostu i IL-8) przez blaszki naczyniowe może prowadzić do progresji miażdżycy [40, 41]. Powiązania łuszczycy z otyłością i cukrzycą są tłumaczone m.in. poprzez wspólne podłoże genetyczne, w tym cząsteczki mikro-RNA, czynniki środowiskowe, przewlekły proces zapalny oraz nadmierną syntezę adipokin i cytokin, w tym istnienie osi IL-23/IL-17 oraz działanie IL-18 [42]. Stwierdzono, że adipocyty pod wpływem mediatorów stanu zapalnego, takich jak TNF- α , wytwarzają cytokiny prozapalne i białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP) [43]. TNF- α produkowany jest także w komórkach tłuszczowych [44]. Powyższe obserwacje sugerują wzajemne oddziaływanie między adipocytami a stanem zapalnym w skórze, który jest siłą napędową łuszczycy, a możliwe że również współistniejących chorób zapalnych [45]. Układowy stan zapalny zmniejsza wytwarzanie adiponektyny, a zwiększa wytwarzanie leptyny i rezystyny. Leptyna odgrywa istotną rolę w metabolizmie i nasila aktywność makrofagów, zwiększając stężenie TNF- α i IL-6, która pobudza wydzielanie CRP [46]. Rezystyna jest czynnikiem sekrecyjnym, związanym ze stanem zapalnym, który powoduje insulinooporność. Obydwa czynniki sprzyjają rozwojowi miażdżycy. Model ten został opracowany przez Boehnckego i wsp. [47], którzy na podstawie pomiarów stężenia rezystyny wykazali istotny związek między nasileniem łuszczycy ocenionym wg PASI a insulinoopornością.

Wspólnym podłożem łuszczycy i chorób współistniejących jest przewlekły stan zapalny, tzw. *metainflammation*, związany z zaburzonymi szlakami immunologicznymi i wieloma zaangażowanymi w ten proces bioaktywnymi substancjami wydzielanymi przez tkankę tłuszczową [48]. Zarówno łuszczyca, jak i CVD są mediowane przez pomocnicze limfocyty Th1 i Th17. Pacjenci chorujący jednocześnie na łuszczycę i chorobę niedokrwinną serca mają podwyższony poziom w surowicy cytokin zależnych od Th17: IL-17, IL-6 i IL-8. Ponadto w obrębie blaszek łuszczykowych i we krwi występuje zwiększone stężenie tzw. biomarkerów sercowo-naczyniowych, takich jak białko chemoatrak-

cyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) and macrophage-derived chemokine (CCL22), is observed within psoriatic plaques. TNF- α , one of the key proinflammatory cytokines in psoriasis, increases the concentration of free fatty acids (FAs) and triglycerides (TG) in blood by inhibiting their uptake by adipose cells. It was noticed that treatment with TNF- α antagonists leads to an improvement of lipid parameters in psoriasis [48]. It was demonstrated that drugs used in the treatment of psoriasis, e.g. TNF- α inhibitors or methotrexate, decrease the risk of death due to cardiovascular incidents. Gkalpakiotis *et al.* [49] showed a decrease in E-selectin and IL-22 concentration in serum after 3 month of therapy with adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis. Similarly Wu *et al.* confirmed a statistically significant reduction of CRP concentration in patients suffering from psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis after the treatment with methotrexate and TNF- α inhibitors [50]. Ahlehoff *et al.* [51] observed a decrease in incidence of left ventricle dysfunctions in patients with psoriasis after the therapy including biological drugs. A series of echocardiographic examinations showed an improvement in systolic function and global longitudinal strain (GLS) value in all patients after a 3-month therapy with TNF- α inhibitors or IL-12/23 inhibitors.

Metabolic disorders

Psoriatic patients are two times more likely to suffer from obesity. Body mass index correlates with the risk of psoriasis development. A positive effect of bariatric procedures on the course of psoriasis was observed in obese patients – an improvement or even remission of skin lesions was confirmed in even 40–60% of patients treated this way. The observed clinical effect results not only from the loss of weight, but also from an increased secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its anti-inflammatory effects [52].

A number of studies have confirmed that psoriasis is associated with proatherogenic lipid profile. An array of studies are available that noted various deviation in the lipid profile of psoriatic patients. The majority of studies showed a significant increase in the concentration of cholesterol, low density lipoproteins (LDL), and TG, as well as decrease in high density lipoproteins (HDL) in serum of psoriatic patients [53]. A meta-analysis conducted by Wang *et al.* [54] showed that psoriatic patients have a characteristically increased amount of epicardial fat tissue (EFT), which plays an important role in CVD development by synthesis of proinflammatory cytokines and adipokines; the analysis also confirmed its importance as a link between psoriasis and CVD. Then, Sunitha *et al.* [55] examined 45 psoriatic patients and 45 healthy individuals and showed a significant in-

crease for monocytes (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1/CCL2) i chemokina pochodząca od makrofagów (*macrophage-derived chemokine* – CCL22). TNF- α , jedna z kluczowych cytokin prozapalnych w łuszczycy, zwiększa stężenie wolnych kwasów tłuszczowych (*fatty acids* – FAs) i triglicerydów (TG) we krwi poprzez hamowanie ich wychwytu przez komórki tłuszczowe. Zauważono, że leczenie antagonistami TNF- α powoduje poprawę parametrów lipidowych w łuszczycy [48]. Stwierdzono, że leki używane w terapii łuszczycy, np. inhibitory TNF- α czy metotreksat, zmniejszają ryzyko zgonu z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Gkalpakiotis i wsp. [49] wykazali zmniejszenie stężenia w surowicy E-selektyny i IL-22 po 3 miesiącach terapii adalimumabem u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej. Podobnie Wu i wsp. stwierdzili statystycznie istotną redukcję stężenia CRP u chorych na łuszczycę, łuszczycowe zapalenie stawów i reumatoidalne zapalenie stawów po terapii metotreksatem i inhibitorami TNF- α [50]. Ahlehoff i wsp. [51] zaobserwowali zmniejszenie częstości występowania dysfunkcji lewej komory u chorych na łuszczycę po terapii lekami biologicznymi. Na podstawie serii badań echokardiograficznych po 3-miesięcznej terapii inhibitorami TNF- α lub inhibitorami IL-12/23 u wszystkich pacjentów wykazano poprawę funkcji skurczowej i globalnego odkształcenia podłużnego (*global longitudinal strain* – GLS).

Zaburzenia metaboliczne

U pacjentów z łuszczycą ryzyko rozwoju otyłości jest zwiększone ponad 2-krotnie. Wskaźnik masy ciała koreluje z ryzykiem wystąpienia łuszczycy. Zaobserwowano pozytywny wpływ zabiegów bariatrycznych u otyłych chorych na przebieg łuszczycy – poprawę lub wręcz remisję zmian skórnych nawet u 40–60% leczonych w ten sposób pacjentów. Obserwowany efekt kliniczny wynika nie tylko z samej utraty masy ciała, lecz także ze zwiększonego wydzielania peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1) i jego efektu przeciwzapalnego [52].

W wielu badaniach potwierdzono, że łuszczycyca ma związek z proaterogennym profilem lipidowym. Dostępnych jest szereg badań, w których stwierdzono różne nieprawidłowości w lipidogramie pacjentów z łuszczycą. W większości wykazano istotne zwiększenie stężenia cholesterolu, lipoprotein o małej gęstości (*low density lipoprotein* – LDL) i TG oraz zmniejszenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (*high density lipoprotein* – HDL) w surowicy chorych na łuszczycę [53]. Metaanaliza przeprowadzona przez Wanga i wsp. [54] wykazała u pacjentów z łuszczycą znamienne zwiększoną ilość osierdziowej tkanki tłuszczowej (*epicardial fat tissue* – EFT), która odgrywa ważną rolę w rozwoju CVD poprzez syntezę prozapalnych cytokin i adipokin. Potwierdziła również jej znaczenie jako elementu łączącego łuszczycę z CVD. Z kolei Sunitha

crease of plasma concentration of malondialdehyde, total cholesterol, LDL, lipoprotein-a (Lp-a), oxidative stress indicators, and atherogenic index; these levels were proportionally higher in patients who has been suffering from psoriasis for longer periods of time, and they significantly increased the risk of CVD.

LDL molecules induce monocytic infiltrations, stimulate smooth muscles, and exert an influence on accelerating the process of atherosclerotic plaque growth [56], while HDL molecules are engaged in cholesterol transport, inhibit monocytic infiltrations, and exert suppressive effects on atherosclerotic plaque creation [57]. Dyslipidaemia is directly associated with inflammation in psoriasis. An imbalance between production and removal of reactive oxygen forms occurs, what leads into an increase in oxidative stress and subsequent peroxidation of lipids, and damage of cell membranes [58, 59]. Here, it is worth to present data on a recently proposed lipid tetrad index, which is calculated on the basis of a formula including the product of concentration of cholesterol, TG, and Lp-a divided by HDL concentration. Sunitha *et al.* [55] showed that the lipid index is the strongest predicative indicator for coronary artery disease as compared with classic risk factors and lipid parameters in psoriatic patients, and it significantly correlates with the disease activity. Malondialdehyde is a marker for oxidative stress and lipid peroxidation. Earlier studies showed its observed increase in psoriatic patients, what correlates with more frequent incidence of hypertension and DM [55, 60, 61]. Kadam *et al.* [62] also observed a significant increase of malondialdehyde in patients with psoriasis, whereas Relhan *et al.* [63] demonstrated that its concentration decreases as the disease goes into remission.

Another important marker of occurrence of cardiovascular incidents is Lp-a. It is an atherogenic lipoprotein including: apolipoprotein B-100 (apo-B-100), and a large glycoprotein and apolipoprotein a [64]. Apolipoprotein a occurs in a few isoforms conditioned genetically, shows a similarity to plasminogen and thus it blocks its receptors and inhibit fibrinolysis, and it is responsible for macrophage accumulation in vascular walls [65].

Data concerning phospholipid concentration in serum of psoriatic patients is diverse. Numerous studies showed a decrease in total concentration of phospholipids, phosphatidylethanolamine, and lecithin. Moreover, clear deviations in the FA profiles were also noted, although their total concentration was similar to the one in the control group. A decrease in concentration of linolenic acid, docosahexaenoic acid (DHA), and eicosapentaenoic acid (EPA), as well as an increase of other fractions, e.g. palmitic

i wsp. [55], badając 45 osób z łuszczycą i 45 osób zdrowych, stwierdzili znaczny wzrost osoczowego stężenia dialdehydu malonowego, cholesterolu całkowitego, LDL, lipoproteiny a (Lp-a), wskaźników stresu oksydacyjnego oraz indeksu aterogennego, przy czym wartości te były proporcjonalnie większe u osób chorujących na łuszczycę dłużej i istotnie zwiększały ryzyko rozwoju CVD.

Cząsteczki LDL indukują nacieki monocytarne, pobudzają mięśnie gładkie i wpływają na przyspieszenie procesu wytwarzania blaszki miażdżycowej [56], natomiast cząsteczki HDL są zaangażowane w transport cholesterolu, hamują nacieki monocytarne i działają supresyjnie na proces tworzenia blaszki miażdżycowej [57]. Dyslipidemia jest bezpośrednio związana z procesem zapalnym w łuszczycy. Zaburzenie równowagi między produkcją a usuwaniem reaktywnych form tlenu prowadzi do zwiększenia stresu oksydacyjnego z następczą peroksydacją lipidów i uszkodzaniem błon komórkowych [58, 59]. Warto przytoczyć w tym miejscu dane na temat niedawno zaproponowanego indeksu lipidowego – *lipid tetrad index*, wyliczanego jako iloczyn stężenia cholesterolu, TG i Lp-a podzielony przez stężenie HDL. Sunitha i wsp. [55] wykazali, że indeks lipidowy jest silniejszym wskaźnikiem predykcyjnym choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z innymi klasycznymi czynnikami ryzyka i parametrami lipidowymi u pacjentów z łuszczycą oraz istotnie koreluje z aktywnością choroby. Dialdehyd malonowy jest markerem stresu oksydacyjnego i peroksydacji lipidów. We wcześniejszych badaniach obserwowano zwiększenie jego stężenia u chorych na łuszczycę, co koreluje z częstszym występowaniem nadciśnienia i DM [55, 60, 61]. Kadam i wsp. [62] również stwierdzili znaczny wzrost stężenia dialdehydu malonowego u pacjentów z łuszczycą, natomiast Relhan i wsp. [63] wykazali, że w przypadku remisji choroby jego stężenie się zmniejsza.

Innym ważnym markerem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych jest Lp-a. Jest to aterogenna lipoproteina, w której skład wchodzi apolipoproteina B-100 (apo-B-100) oraz duża glikoproteina i apolipoproteina a [64]. Apolipoproteina a występuje w kilku izoformach uwarunkowanych genetycznie, wykazuje podobieństwo do plazminogenu, przez co blokuje jego receptory, hamuje procesy fibrylizacji oraz odpowiada za gromadzenie się makrofagów w ścianie naczyń [65].

Różne są dane dotyczące stężenia fosfolipidów w surowicy chorych na łuszczycę. W wielu badaniach stwierdzono redukcję całkowitego stężenia fosfolipidów, fosfatydyloetanalaminy i lecytyny. Odnotowano także wyraźne nieprawidłowości w profilu FAs, choć ich całkowite stężenie było podobne jak w grupie kontrolnej. U chorych na łuszczycę stwierdzono zmniejszenie stężeń kwasu linolenowego, kwasu dokosaheksaenowego (*docosahexaenoic acid* – DHA) i eikozapentaenowego (*eicosapentaenoic acid* – EPA), a wzrost

acid and palmitoleic acid were confirmed in psoriatic patients [64, 66]. Dysfunctions were showed within the relation between so-called "bad" i.e. saturated FAs (SFAs) that increase the risk of CVD, and polyunsaturated FAs (PUFAs) as well as monounsaturated FAs (MUFAs). A significant increase in n-6/n-3 indicator and a decrease in PUFA omega-3 concentration were observed, what may indicate metabolic dysfunctions and an increase in the risk of CVD in psoriatic patients. Furthermore, a positive relation between the intensity of psoriasis assessed by means of PASI and PUFA n-6/n-3, a negative between EPA and DHA concentration as well as PUFA n-3. Patients suffering from psoriasis and concomitant metabolic diseases showed a considerably higher total concentration of SFAs, MUFAs, SFA/UFAs (unsaturated FAs); men had significantly higher SFA values and lower PUFAs than women. SFAs/UFAs indication increased with disease duration time, what may suggest that the risk of developing metabolic disorders increase with duration of psoriasis [64].

A hypothesis that a "psoriatic march" exists has been made on the basis on the above observations; in such a march, inflammation within the skin of a psoriatic patients leads to the development of systemic inflammation, which intensifies oxidative stress and dyslipidaemia, endothelial dysfunction, and insulin resistance, what in consequence leads to an increase in risk of cardiovascular incidents [67, 68].

CONCLUSIONS

Now, there are available studies that explicitly indicate an increased risk of CVD in psoriatic patients, especially the ones with intensified skin lesions or psoriatic arthritis. Therefore, prophylaxis and early detection of risk factors for development of metabolic diseases in this group of patients are of the essence. It is necessary to adopt a multidisciplinary approach to problems of psoriatic patients. Furthermore, health-promoting education of the sick in order to change their lifestyles, make them give up smoking, take up physical activities, and implement healthy eating habits is incredibly imports.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

innych frakcji, np. kwasu palmitynowego i palmitoleinowego [64, 66]. Wykazano zaburzenia w stosunku tzw. złych, czyli nasyconych FAs (*saturated FAs* – SFAs), zwiększających ryzyko rozwoju CVD, do wielonienasyconych FAs (*polyunsaturated FAs* – PUFAs) i jednonienasyconych FAs (*monounsaturated FAs* – MUFAs). Obserwowano znamienne wzrost wskaźnika n-6/n-3 oraz zmniejszone stężenie PUFAs n-3, co może wskazywać na zaburzenia metaboliczne i wzrost ryzyka rozwoju CVD u chorych na łuszczycę. Stwierdzono także dodatnią zależność pomiędzy nasileniem łuszczycy ocenionym za pomocą PASI a wskaźnikiem PUFAs n-6/n-3, natomiast ujemną zależność między nasileniem choroby a stężeniem EPA i DHA oraz PUFAs n-3. Pacjenci z łuszczycą i współistniejącymi chorobami metabolicznymi mieli istotnie większe całkowite stężenie SFAs, MUFAs i SFA/UFAs (*unsaturated FAs*). U mężczyzn wartości SFAs były istotnie wyższe, natomiast PUFAs – niższe niż u kobiet. Wskaźnik SFAs/UFAs zwiększa się wraz z czasem trwania choroby, co może sugerować, że ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych wzrasta z czasem trwania łuszczycy [64].

Na podstawie powyższych obserwacji wysunięto hipotezę istnienia „marszu łuszczycowego” – procesu, w którym przewlekły stan zapalny w obrębie skóry prowadzi do rozwoju systemowego zapalenia, a ono nasila zjawisko stresu oksydacyjnego wraz z dyslipidemią i dysfunkcją śródbłonna oraz insulinoopornością, co powoduje wzrost ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych [67, 68].

PODSUMOWANIE

Dostępne badania jednoznacznie wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju CVD u chorych na łuszczycę, zwłaszcza z bardziej nasilonymi zmianami skórnymi lub łuszczycowym zapaleniem stawów. Z tego powodu niezmiernie ważne są profilaktyka i wczesne wykrywanie czynników ryzyka rozwoju schorzeń metabolicznych w tej grupie pacjentów. Niezbędne jest wielodyscyplinarne podejście do problemu łuszczycy. Duże znaczenie ma również edukacja prozdrowotna chorych w zakresie zmiany stylu życia, zaprzestania palenia tytoniu, aktywności fizycznej i zdrowych nawyków żywieniowych.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Reich A., Szepietowski J.: Genetic and immunological aspects of the pathogenesis of psoriasis. *Wiad Lek* 2007, 60, 270-276.
2. Ryan C., Kirby B.: Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin* 2015, 33, 41-55.
3. Dauden E., Blasco A.J., Bonanad C., Botella R., Carrascosa J.M., González-Parra E., et al.: Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32, 2058-2073.
4. Jindal S., Jindal N.: Psoriasis and cardiovascular diseases: a literature review to determine the causal relationship. *Cureus* 2018, 10, e2195.
5. Fernández-Armenteros J.M., Gómez-Arbonés X., Buti-Soler M., Betriu-Bars A., Sanmartin-Novell V., Ortega-Bravo M.: Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33, 128-135.
6. Baran A., Kiluk P., Myśliwiec H., Flisiak I.: Znaczenie lipidów w łuszczycy. *Przegl Dermatol* 2017, 104, 619-635.
7. Kothiwala S., Khanna N., Tandon N., Naik N., Sharma V., Sharma S.: Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: a hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016, 82, 510-518.
8. Kiluk P., Kiluk I., Baran A., Myśliwiec H., Flisiak I.: Występowanie zespołu metabolicznego u pacjentów z łuszczycą - analiza retrospektywna 302 przypadków. *Dermatol Klin* 2014, 16, 57-61.
9. Kokpol C., Aekplakorn W., Rajatanavin N.: Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in South-East Asian psoriatic patients: a case-control study. *J Dermatol* 2014, 41, 898-902.
10. Gui X.Y., Yu X.L., Jin H.Z., Zuo Y.G., Wu C.: Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: a hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig* 2018, 9, 39-43.
11. Sharma Y.K., Prakash N., Gupta A.: Prevalence of metabolic syndrome as per the NCEP and IDF definitions vis-a-vis severity and duration of psoriasis in a semi-urban Maharashtrian population: a case control study. *Diabetes Metab Syndr* 2016, 10, S72-S76.
12. Torres T., Machado S., Mendonca D., Selores M.: Cardiovascular comorbidities in childhood psoriasis. *Eur J Dermatol* 2014, 24, 229-235.
13. Banska-Kisiel K., Haberka M., Bergler-Czop B., Brzezinska-Wcislo L., Okopien B., Gasior Z.: Carotid intima-media thickness in patients with mild or moderate psoriasis. *Adv Dermatol Allergol* 2016, 33, 286-289.
14. Naik H.B., Natarajan B., Stansky E., Ahlman M.A., Teague H., Salahuddin T., et al.: Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015, 35, 2667-2676.
15. Dey A.K., Joshi A.A., Chaturvedi A., Lerman J.B., Aberra T.M., Rodante J.A., et al.: Association between skin and aortic vascular inflammation in patients with psoriasis: a case-cohort study using positron emission tomography/computed tomography. *JAMA Cardiol* 2017, 2, 1013-1018.
16. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B., Wang X., Margolis D.J., Troxel A.B.: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc* 2006, 296, 1735-1741.
17. Ogdie A., Yu Y., Haynes K., Love T.J., Maliha S., Jiang Y., et al.: Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015, 74, 326-332.
18. Wu J.J., Choi Y.M., Bebhuk J.D.: Risk of myocardial infarction in psoriasis patients: a retrospective cohort study. *J Dermatol Treat* 2015, 26, 230-234.
19. Lai Y.C., Yew Y.W.: Psoriasis as an independent risk factor for cardiovascular disease: an epidemiologic analysis using a national database. *J Cutan Med Surg* 2016, 20, 327-333.
20. Li W.Q., Han J.L., Manson J.E., Rimm E.B., Rexrode K.M., Curhan G.C., et al.: Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol* 2012, 166, 811-818.
21. Levesque A., Lachaine J., Bissonnette R.: Risk of myocardial infarction in Canadian patients with psoriasis: a retrospective cohort study. *J Cutan Med Surg* 2013, 17, 398-403.
22. Egeberg A., Thyssen J.P., Jensen P., Gislason G.H., Skov L.: Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol* 2017, 97, 819-824.
23. Lin H.W., Wang K.H., Lin H.C., Lin H.C.: Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64, 495-501.
24. Shiba M., Kato T., Funasako M., Nakane E., Miyamoto S., Izumi T., et al.: Association between psoriasis vulgaris and coronary heart disease in a hospital-based population in Japan. *PLoS One* 2016, 11, e0149316.
25. Chiu H.Y., Hsieh C.F., Chiang Y.T., Tsai Y.W., Huang W.F., Li C.Y., et al.: Concomitant sleep disorders significantly increase the risk of cardiovascular disease in patients with psoriasis. *PLoS One* 2016, 11, e0146462.
26. Egeberg A., Khalid U., Gislason G.H., Mallbris L., Skov L., Hansen P.R.: Impact of depression on risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death in patients with psoriasis: a Danish nationwide study. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 218-221.
27. Horreau C., Pouplard C., Brenaut E., Barnette T., Misery L., Cribier B., et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27 Suppl. S3, 12-29.
28. Chin Y.Y., Yu H.S., Li W.C., Ko Y.C., Chen G.S., Wu C.S., et al.: Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013, 27, 1262-1268.
29. Wu S., Han J., Li W.Q., Qureshi A.A.: Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol* 2014, 150, 957-963.
30. Gyldenlove M., Storgaard H., Holst J.J., Vilsboll T., Knop F.K., Skov L.: Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol* 2015, 72, 599-605.

31. **Ip W., Kirchoff M.G.:** Glycemic control in the treatment of psoriasis. *Dermatology* 2017, 233, 23-29.
32. **Papagrigroraki A., Del Giglio M., Cosma C., Maurelli M., Girolomoni G., Lapolla A.:** Advanced glycation end products are increased in the skin and blood of patients with severe psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2017, 97, 782-787.
33. **Stern R.S., Huijbregtse A.:** Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 1159-1166.
34. **Wakkee M., Herings R.M., Nijsten T.:** Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 962-967.
35. **Dowlatshahi E.A., Kavousi M., Nijsten T., Ikram M.A., Hofman A., Franco O.H., et al.:** Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013, 133, 2347-2354.
36. **Langan S.M., Seminara N.M., Shin D.B., Troxel A.B., Kimmel S.E., Mehta N.N., et al.:** Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 556-562.
37. **Armstrong A.W., Schupp C., Bebo B.:** Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011. *Dermatology* 2012, 225, 121-126.
38. **Itani S., Arabi A., Harb D., Hamzeh D., Kibbi A.G.:** High prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis in Lebanon: a prospective study. *Int J Dermatol* 2016, 55, 390-395.
39. **Hagforsen E., Michaelsson K., Lundgren E., Olofsson H., Petersson A., Lagumdzija A., et al.:** Women with palmoplantar pustulosis have disturbed calcium homeostasis and a high prevalence of diabetes mellitus and psychiatric disorders: a case-control study. *Acta Derm Venereol* 2005, 85, 225-232.
40. **Chua R.A., Arbiser J.L.:** The role of angiogenesis in the pathogenesis of psoriasis. *Autoimmunity* 2009, 42, 574-579.
41. **Sluimer J.C., Daemen M.J.:** Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis. *J Pathol* 2009, 218, 7-29.
42. **Granata M., Skarmoutsou E., Trovato C., Rossi G., Mazzarino M., D'Amico F.:** Obesity, type 1 diabetes, and psoriasis: an autoimmune triple flip. *Pathobiology* 2017, 84, 71-79.
43. **Meijer K., de Vries M., Al-Lahham S.:** Human primary adipocytes exhibit immune cell function: adipocytes prime inflammation independent of macrophages. *PLoS One* 2011, 6, e17154.
44. **Komorowska O., Grabińska K., Szczerkowska-Dobosz A., Maciejewska A.:** Zespół metaboliczny w łuszczycy. *Dermatol Klin* 2008, 10, 227-230.
45. **Puig L.:** Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 1007-1011.
46. **Davidovici B., Sattar N., Prinz J.:** Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010, 130, 1785-1796.
47. **Boehncke S., Thaci D., Beschmann H.:** Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007, 157, 1249-1251.
48. **Owczarczyk-Saczonek A., Nowicki R.:** Patofizjologia związków łuszczycy z zaburzeniami metabolicznymi. *Przegl Dermatol* 2013, 100, 125-131.
49. **Gkalpakiotis S., Arenbergerova M., Gkalpakioti P., Potockova J., Arenberger P., Kraml P.:** Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: results of pilot study. *J Dermatol* 2017, 44, 363-369.
50. **Wu J.J., Guerin A., Sundaram M., Dea K., Cloutier M., Mulani P.:** Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76, 81-90.
51. **Ahlehoff O., Skov L., Gislason G., Frydland M., Bryld L.E., Elming H., et al.:** Myocardial function and effects of biologic therapy in patients with severe psoriasis: a prospective echocardiographic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 819-823.
52. **Romero-Talamás H., Aminian A., Corcelles R., Fernandez A., Schauer P., Brethauer S.:** Psoriasis improvement after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2014, 10, 1155-1159.
53. **Sarvtin M., Hedayati M., Shokohi T., HajHeydari Z.:** Serum lipids and lipoproteins in patients with psoriasis. *Arch Iran Med* 2014, 17, 343-346.
54. **Wang X., Guo X., Zhu Z., Bao Y., Yang B.:** Epicardial fat tissue in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Disease* 2016, 15, 103.
55. **Sunitha S., Rajappa M., Thappa D.M., Chandrashekar L., Munisamy M., Revathy G., et al.:** Comprehensive lipid tetrad index, atherogenic index and lipid peroxidation: surrogate markers for increased cardiovascular risk in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015, 81, 464-471.
56. **Goldstein J.L., Ho Y.K., Basu S.K., Brown M.S.:** Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979, 76, 333-337.
57. **Steinberg D., Parthasarathy S., Carew T.E., Khoo J.C., Witztum J.L.:** Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989, 320, 915-924.
58. **Kadam D.P., Suryakar A.N., Ankush R.D., Kadam C.Y., Deshpande K.H.:** Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem* 2010, 25, 388-392.
59. **Samuel V., Murari K.:** Potential role of oxidative stress and antioxidant deficiency in pathogenesis of psoriasis. *Int Pharma Bio Sci* 2013, 4, 1039-1044.
60. **Shahzad F.:** Malondialdehyde: an efficient marker of target organ dysfunction in hypertension. *J Med Res Pract* 2012, 1, 76-79.
61. **Kumawat M., Sharma T., Singh I., Singh N., Ghalaut V., Vardey G., et al.:** Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy. *N Am J Med Sci* 2013, 5, 213.
62. **Kadam D.P., Suryakar A.N., Ankush R.D., Kadam C.Y., Deshpande K.H.:** Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem* 2010, 25, 388-392.
63. **Relhan V., Gupta S.K., Dayal S., Pandey R., Lal H.:** Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. *J Dermatol* 2002, 29, 399-403.
64. **Myśliwiec H., Baran A., Harasim-Symbor E., Myśliwiec P., Milewska A., Chabowski A., et al.:** Serum fatty acid profile in psoriasis and its comorbidity. *Arch Dermatol Res* 2017, 309, 371-380.

65. **Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Ray K., Borén J., Andreotti F., Watts G.F., et al.:** Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010, 31, 2844-2853.
66. **Singla S., Kaur K., Kaur G., Kaur H., Kaur J., Jaswal S.:** Lipoprotein (a) in type 2 diabetes mellitus: relation to LDL:HDL ratio and glyceamic control. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2009, 29, 80-84.
67. **Di Lisi D., Macaione F., Corrado E., Bonura F., Novo G., Peritore A., et al.:** Cardiovascular risk profile of patients with psoriasis. *Recenti Prog Med* 2013, 104, 102-105.
68. **Reich K.:** The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26 Suppl 2, 3-11.

Received: 9.10.2018

Accepted: 22.10.2019

Otrzymano: 9.10.2018 r.

Zaakceptowano: 22.10.2019 r.

How to cite this article

Wójcik-Maciejewicz A., Sawińska E., Reich A.: Risk of cardiovascular diseases in psoriasis - the current state of knowledge. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 495-506. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.89997>.