



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ: «ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΣΤΗ  
ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑ»

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

«ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΨΩΡΙΑΣΗ»

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΚΑΡΑΜΠΑΡΠΑ ΑΡΓΥΡΩ ANNA

ΙΑΤΡΟΣ

ΑΜ: 20160847

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: κα Παπαδαυΐδ Ευαγγελία

Β' Δερματολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Αττικό Νοσοκομείο

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Αθήνα 23/9/2019

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Σύγχρονη Διαγνωστική στη Δερματολογία και Αλλεργιολογία» της Ιατρικής σχολής του ΕΚΠΑ.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια κα. Παπαδαυίδ Ευαγγελία τόσο για την ανάθεση της εργασίας όσο και για τη δυνατότητα που μου έδωσε να έχω πρόσβαση στους ασθενείς του ιατρείου ψωρίασης του Αττικού Νοσοκομείου και να συλλέξω τα απαραίτητα δεδομένα για την ολοκλήρωση της εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω ολόψυχα την καθηγήτρια κα Νταλαμάγκα Μαριάννα και τον δερματολόγο κ. Αχιλλέα Διακομόπουλο για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την ουσιαστική και πολύτιμη βοήθειά τους. Χωρίς την συμβολή τους δεν θα είχε ολοκληρωθεί η εργασία.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την αγάπη και την ευγνωμοσύνη μου για την οικογένειά μου για όλη την στήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η ψωρίαση είναι μια φλεγμονώδης δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την υπερβολική ανάπτυξη και ανώμαλη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Είναι μια ασθένεια που επηρεάζει το 1-3% του πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο και προκαλεί σημαντική νοσηρότητα. Επιπλέον, μετρίου έως σοβαρού βαθμού ψωρίαση συχνά σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές, όπως παχυσαρκία, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, λιπώδη νόσο του ήπατος και μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ). Το ΜΣ αντιπροσωπεύει ένα σύνολο καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμία, καθώς και υπέρταση. Τα τελευταία χρόνια η επίπτωση του ΜΣ αυξάνεται παγκοσμίως, πιθανώς λόγω της αύξησης της παχυσαρκίας, με αποτέλεσμα να κρίνεται αναγκαία η αντιμετώπισή του. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η ψωρίαση και το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζονται, μοιράζονται κοινούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και έχουν κοινό γενετικό και παθοφυσιολογικό υπόβαθρο. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση υπολογίζεται μεταξύ 20%-50% σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε διάφορες χώρες παγκοσμίως. Επιπλέον η συσχέτιση της ψωρίασης με το ΜΣ, αλλά και την παχυσαρκία, την υπερτριγλυκεριδαιμία και την υπεργλυκαιμία αυξάνεται με την αυξανόμενη σοβαρότητα της νόσου, ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου. Η σχέση μεταξύ ψωρίασης και μεταβολικού συνδρόμου έχει επίσης σημαντικές κλινικές επιπτώσεις και οι δερματολόγοι θα πρέπει να δώσουν ιδιαίτερη προσοχή στην έγκαιρη αναγνώριση συνυπαρχουσών μεταβολικών διαταραχών και στην κατάλληλη θεραπεία.

**Σκοπός:** Σκοπός της εργασίας είναι η εκτίμηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση, σύμφωνα με τα κριτηρία του IDF.

**Μεθοδολογία:** Το δείγμα μας αφορά 157 ασθενείς με ψωρίαση, 93 άνδρες (59.2%) και 64 γυναίκες (40.8%) που προσήλθαν στο ιατρείο ψωρίασης της Β' Δερματολογικής κλινικής του Αττικού Νοσοκομείου το πρώτο τρίμηνο του 2018. Οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά και εργαστηριακά προκειμένου να διαπιστωθεί το ποσοστό αυτών που πληρούσαν τα κριτήρια IDF για το μεταβολικό σύνδρομο.

**Αποτελέσματα:** Το 29.2% των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια IDF. Από τους ασθενείς αυτούς το 71.7% ήταν άνδρες και το 28.3% γυναίκες ( $p=0.02$ ). Η μέση ηλικία των ασθενών με ΜΣ ήταν 63.17 ( $\pm 10.71$ ) έτη, ενώ των ασθενών χωρίς ΜΣ

51.34 ( $\pm 13.62$ ) ( $p < 0.001$ ). Η μέση ηλικία έναρξης της ψωρίασης για τους ασθενείς με ΜΣ ήταν 44.77 ( $\pm 16.11$ ) έτη, έναντι 31.09 ( $\pm 15.55$ ) των ψωριασικών χωρίς ΜΣ ( $p < 0.001$ ). Επίσης, το 41.3% των ασθενών με ΜΣ είχαν όψιμη έναρξη ψωρίασης, έναντι 13.5% για τους ασθενείς χωρίς ΜΣ ( $p < 0.001$ ). Αντίθετα το 65.7% των ασθενών χωρίς ΜΣ είχαν πρόιμη έναρξη ψωρίασης, έναντι 34.7% για τους ασθενείς με ΜΣ ( $p < 0.001$ ). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του ΜΣ και της διάρκειας της ψωρίασης, της σοβαρότητας της ψωρίασης και του καπνίσματος.

**Περιορισμοί:** 1. Η πλειοψηφία των ασθενών που εξετάστηκαν έχουν προϋπάρχουσα ψωρίαση και λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες ή άλλες συστηματικές θεραπείες για την ψωρίαση. 2. Μικρός αριθμός δείγματος. 3. Η έλλειψη ομάδας ελέγχου (controls)

**Συμπεράσματα:** Το μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται να έχει υψηλό επιπολασμό μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση και οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Είναι σημαντικό όλοι οι ασθενείς με ψωρίαση να ελέγχονται συστηματικά για την ύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2), ενώ κρίνεται αναγκαίο οι ασθενείς με ψωρίαση να ακολουθούν μια ισορροπημένη διατροφή και να ασκούνται συστηματικά με σκοπό την πρόληψη της παχυσαρκίας και της εμφάνισης ΜΣ.



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian  
University of Athens**

— EST. 1837 —

**MEDICAL SCHOOL**

**MASTER DEGREE: “CONTEMPORARY DIAGNOSTIC METHODS IN  
DERMATOLOGY AND ALLERGOLOGY”**

**MASTER THESIS**

**“PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME AMONG PATIENS WITH  
PSORIASIS”**

**STUDENT NAME: KARAMPARPA ARGYRO ANNA  
MEDICAL DOCTOR**

**Supervisor Name: Pr. Papadavid Evangelia**

**Attikon Hospital**

**Second Department of Dermatology**

**Attikon Hospital**

**National and Kapodistrian University of Athens**

**Athens, 23/09/2019**

## ABSTRACT

**Background:** Psoriasis is an inflammatory skin disease, which is characterized by abnormal differentiation of keratinocytes. It affects approximately 1-3% of worldwide population and it causes high morbidity. Moreover, mild to severe psoriasis is often related to many metabolic disorders, such as obesity, diabetes, dyslipidemia, fat liver disease and metabolic syndrome (MetS). MetS represents a cluster of cardiometabolic risk factors, such as obesity, insulin resistance, dyslipidaemia, hypertension. During the last decades the incidence of Mets has been increased worldwide, probably due to the increase of obese people, so, it is crucial to prevent and deal with this problem. Recent studies show a relationship between psoriasis and Mets. It seems that they share common risk factors, pathophysiology, and genetic background. The prevalence of MetS among patients with psoriasis is estimated between 20-50%, according to studies from different countries around the world. In addition, the association of psoriasis with MS, but also with obesity, hypertriglyceridemia and hyperglycemia, is increasing with the increasing severity of the disease, independent of other metabolic syndrome factors. The relationship between psoriasis and metabolic syndrome also has important clinical implications and dermatologists should pay particular attention to early recognition of coexisting metabolic disorders and administrate appropriate treatment.

**Objective:** The objective of this study is to estimate the prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis, according to IDF criteria.

**Method:** The sample included 157 patients with psoriasis, 93 men (59.2%) and 64 women (40.8%) who came to the Psoriasis Dermatology Clinic in the first quarter of 2018. Patients were examined clinically and laboratory in order to determine who meets the IDF criteria for metabolic syndrome.

**Results:** 29.2% of patients met the IDF criteria. Of these patients, 71.7% were male and 28.3% female ( $p = 0.02$ ). The mean age of patients with MetS was 63.17 ( $\pm 10.71$ ) years, while those without MetS were 51.34 ( $\pm 13.62$ ) ( $p < 0.001$ ). The mean age of onset of psoriasis for patients with MetS was 44.77 ( $\pm 16.11$ ) years, versus 31.09 ( $\pm 15.55$ ) of psoriatic patients without MetS ( $p < 0.001$ ). Moreover, 41.3% of patients with MetS had late onset of psoriasis, compared to 13.5% for patients without MetS ( $p < 0.001$ ). In contrast, 65.7% of patients without MetS had early onset of

psoriasis, compared to 34.7% for patients with MetS ( $p < 0.001$ ). No correlation was found between MetS and duration of psoriasis, severity of psoriasis, and smoking.

**Limitations:** 1. Most of our patients have a pre-existing psoriasis and other comorbidities and they are under treatment with biologics or other systemic therapy.  
2. Small sample of patients  
3. No control group

**Conclusion:** Metabolic syndrome seems to have a high prevalence among patients with psoriasis and patients with psoriasis have an increased chance of developing metabolic syndrome compared to the general population. It is important all patients with psoriasis to be screened regularly for cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidaemia, insulin resistance and type 2 Diabetes Mellitus, as well as to follow a balanced diet and exercise regularly to prevent obesity and MetS.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Α) ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Κεφάλαιο Πρώτο: Ψωρίαση.....	σελ. 9
1.1 Ταξινόμηση.....	σελ. 9
1.2 Ψωριασική ονυχία.....	σελ. 13
1.3 Ψωριασική αρθρίτιδα.....	σελ. 14
1.4 Επιδημιολογία ψωρίασης.....	σελ. 17
1.5 Ιστολογικά χαρακτηριστικά.....	σελ. 19
1.6 Γενετικοί παράγοντες.....	σελ. 19
1.7 Ανοσοπαθογένεια ψωρίασης.....	σελ. 20
1.8 Εκτίμηση βαρύτητας ψωρίασης.....	σελ. 24
1.9 Ψωρίαση και συννοσηρότητες.....	σελ. 26
2. Κεφάλαιο Δεύτερο: Μεταβολικό Σύνδρομο.....	σελ. 35
2.1 Κριτήρια.....	σελ. 35
2.2 Επιδημιολογία.....	σελ. 37
2.3 Παθοφυσιολογία.....	σελ. 39
2.4 Γενετική.....	σελ. 43
2.5 Ψωρίαση και Μεταβολικό Σύνδρομο.....	σελ. 44
2.6 Δεδομένα επιπολασμού Μεταβολικού Συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση.....	σελ. 46

### Β) ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός της μελέτης.....	σελ. 48
2. Υλικό και μέθοδοι έρευνας.....	σελ. 48
3. Στατιστική ανάλυση.....	σελ. 48
4. Αποτελέσματα.....	σελ. 48
5. Συζήτηση.....	σελ. 55

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	σελ. 60
-------------------	---------



## A) ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ. ΨΩΡΙΑΣΗ

Η ψωρίαση είναι μία χρόνια, μη μεταδοτική, φλεγμονώδης δερματοπάθεια που προσβάλλει το δέρμα και τις αρθρώσεις και έχει σημαντική ψυχολογική και κοινωνικοοικονομική επίπτωση, οδηγώντας σε σοβαρά προβλήματα στην ποιότητα ζωής των ασθενών<sup>1,2</sup>. Παρόλο που η αιτιοπαθογένεια της δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως, φαίνεται ότι η ψωρίαση αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο, με σημαντική συμμετοχή ανοσολογικών, γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων<sup>3,4</sup>.

#### 1.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Δεν υπάρχει σαφής ορισμός ή κριτήρια για τη διάγνωση της ψωρίασης, καθώς η διάγνωση είναι ουσιαστικά κλινική<sup>5</sup>.

Επιδημιολογική ταξινόμηση:

Τύπου I (early onset psoriasis): αφορά σε άτομα ηλικίας κάτω από 40 χρονών (περίπου το 75% του συνόλου των ασθενών). Οι ασθενείς συνήθως έχουν ισχυρό γενετικό υπόβαθρο και η ψωρίαση είναι πιο επιθετική<sup>6</sup>.

Τύπου II (late onset psoriasis): αφορά άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών, με το μεγαλύτερο ποσοστό να παρατηρείται μεταξύ 55 και 60 ετών. Οι ασθενείς έχουν μία πιο σταθερή πορεία νόσου, χωρίς οικογενειακό ιστορικό, ενώ η προσβολή των ονύχων είναι πιο συνηθισμένη σε αυτή την ομάδα ασθενών<sup>6</sup>.

Με βάση τα κλινικά μορφολογικά χαρακτηριστικά διακρίνονται οι εξής μορφές ψωρίασης<sup>7</sup>:

**Κατά πλάκας:** Αποτελεί τη συχνότερη μορφή ψωρίασης, η οποία παρατηρείται σε ποσοστό 80%. Η νόσος αρχίζει με την εμφάνιση σαφώς αφοριζόμενων ερυθριματωδών πλακών, οι οποίες είναι συνήθως συμμετρικές. Είναι επηρμένες και καλύπτονται από λευκά ή αργυρόχρωα λέπια, τα οποία όταν απομακρύνονται με τη χρήση ξέστρου αφήνουν αιμορραγικά σημεία, λόγω των διατεταμένων επιφανειακών τριχοειδών (σημείο Auspitz). Το μέγεθος τους ποικίλει, από μικρές πλάκες, οι οποίες μπορεί να ενωθούν σχηματίζοντας μεγαλύτερες. Εμφανίζονται σε όλο το σώμα, αλλά

οι συνηθέστερες θέσεις εντόπισης είναι κυρίως τα γόνατα, οι αγκώνες, το τριχωτό της κεφαλής και ο κορμός. (εικόνα 1)

Εικόνα 1. Ψωρίαση κατά πλάκας



**Σταγονοειδής** (εικόνα 2): Εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 10% των ασθενών με ψωρίαση. Συνήθως εμφανίζεται αιφνίδια μετά από στρεπτοκοκκική λοίμωξη ή κυνάγχη, ενώ οι βλάβες είναι μικρές (<1.5εκ), ερυθματολεπιδώδεις και διάσπαρτες, κυρίως στον κορμό και τα χέρια. Εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, ενώ σε μικρό ποσοστό μεταπίπτει σε χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση.

Εικόνα 2. Σταγονοειδής ψωρίαση



**Ανάστροφη** (εικόνα 3): Η ανάστροφη χαρακτηρίζεται από βλάβες στις δερματικές πτυχές, οι οποίες λόγω της υγρασίας και της τριβής που αναπτύσσεται στις περιοχές αυτές, εμφανίζονται κυρίως ως ερυθματώδεις πλάκες με ελάχιστη απολέπιση. Συνηθέστερες θέσεις εντόπισης περιλαμβάνουν τη μασχαλιαία χώρα, τη μεσογλουτιαία σχισμή, τις μηρογεννητικές πτυχές, και την υπομαζική περιοχή. Οι καμπτικές επιφάνειες μπορεί να εμφανίζουν παρόμοιες αλλοιώσεις.

Εικόνα 3 . Ανάστροφη Ψωρίαση



**Φλυκταινώδης:** (εικόνα 4) Η φλυκταινώδης χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό φλυκταινών, ενώ υπάρχουν δύο τύποι φλυκταινώδους ψωρίασης: η εντοπισμένη φλυκταινώδης ψωρίαση παλαμών / πελμάτων και η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση (von Zumbusch). Η φλυκταινώδης ψωρίαση οφείλεται στην συνάθροιση πολυμορφοπύρηνων στην επιδερμίδα και χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό φλυκταινών. Η εντοπισμένη παλαμοπελματιαία φλυκταίνωση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση φλυκταινών, διαμέτρου 2 έως 8mm, που σχηματίζονται πάνω σε έντονα ερυθματώδεις συμμετρικές πλάκες στις παλάμες και στα πέλματα. Οι φλύκταινες περιέχουν άσηπτο πυώδες υγρό το οποίο με την πάροδο του χρόνου (7-10 ημέρες) αποξηραίνεται δημιουργώντας μία κιτρινόφαιη ή καφεοειδή βλατίδα. Ο τύπος αυτός

προσβάλλει κυρίως ενήλικες και συχνότερα τις γυναίκες από τους άνδρες. Η γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση είναι μια πολύ σπάνια και βαριά νόσος και χαρακτηρίζεται από οξεία γενικευμένη φλυκταίνωση που συνδυάζεται με υψηλό πυρετό (39-40°) και εμφάνιση ερυθρηματωδών πλακών μεγάλης διαμέτρου, οι οποίες έχουν έντονα ερυθρά απόχρωση, είναι ελαφρά οιδηματώδεις, με ελάχιστη (ή καθόλου) απολέπιση και καλύπτονται από μικρές (1-3mm) φλύκταινες με στείρο κίτρινο περιεχόμενο. Σε ορισμένες περιοχές, οι φλύκταινες συνενώνονται σε μεγαλύτερους πυώδεις σχηματισμούς σχηματίζοντας πυώδεις “λίμνες”. Συστηματικές επιπλοκές όπως αφυδάτωση και δευτεροπαθείς βακτηριακές λοιμώξεις πρέπει να αντιμετωπίζονται έγκαιρα και σωστά καθώς η νόσος αυτή μπορεί να αποβεί μοιραία.

Εικόνα 4. Φλυκταινώδης ψωρίαση



**Ερυθροδερμική:** Αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή της νόσου. Χαρακτηρίζεται από καθολική φλεγμονή και ερυθρότητα, ενώ συνυπάρχουν και άλλα συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία. Χρήζει συστηματικής παρακολούθησης λόγω του κινδύνου εμφάνισης διαφόρων επιπλοκών όπως ηλεκτρολυτικών διαταραχών, καρδιακής ανεπάρκειας, υπολευκωματιναιμίας<sup>7</sup>.

## 1.2 ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΟΝΥΧΙΑ

Η ψωριασική ονυχία (εικόνα 5) είναι συχνή σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα. Βάσει της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, ο επιπολασμός της ψωριασικής ονυχίας παγκοσμίως κυμαίνεται στο 1-3%, ενώ μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση φτάνει στο 50%. Μπορεί να αποτελεί και το μοναδικό σύμπτωμα καθώς σε ένα ποσοστό από 1% έως 5% εμφανίζεται χωρίς την προσβολή του δέρματος. Μπορεί να προσβάλλει μόνο ένα ή και όλα τα νύχια, ενώ η βαρύτητα ποικίλλει. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να έχουμε πλήρη καταστροφή ή και απώλεια των ονύχων<sup>8</sup>. Παρά το γεγονός ότι μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ο επιπολασμός της αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ψωριασική ονυχία<sup>9</sup>. Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ψωριασικής ονυχίας και της διάρκειας των βλαβών, καθώς και της σοβαρότητας τόσο της ψωρίασης, όσο και της ψωριασικής αρθρίτιδας<sup>9</sup>.

Η ψωριασική ονυχία μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για μυκητιασικές ή βακτηριακές λοιμώξεις που εμφανίζονται σε ποσοστό 4,6% έως 30% των περιστατικών<sup>10</sup>. Οι ασθενείς που πάσχουν από ψωριασική ονυχία έχουν σημαντικά χειρότερο βαθμό βαρύτητας της ψωρίασης σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς προσβεβλημένα νύχια. Επιπλέον, αναφέρουν χειρότερη ποιότητα ζωής και μεγαλύτερο αριθμό ημερών κατά τις οποίες δεν μπορούν να εργαστούν. Είναι επίσης πιθανότερο αυτοί οι ασθενείς να χρειαστούν νοσηλεία<sup>11</sup>.

Η διάγνωση είναι κλινική, ενώ σημαντικό εργαλείο αποτελεί και το δερματοσκόπιο. Τα σημαντικότερα δερματοσκοπικά χαρακτηριστικά της ψωριασικής ονυχίας είναι τα βοθρία, η ονυχόλυση, ο αποχρωματισμός της ονυχαίας πλάκας, η υπονύχια υπερκεράτωση, οι γραμμές του Beau (εγκάρσιες γραμμές από τη μία άκρη της ονυχαίας πλάκας στην άλλη, λόγω βλαβών της μήτρας περιορισμένης διάρκειας) και οι γραμμοειδείς αιμορραγίες<sup>12</sup>.

Εικόνα 5. Ψωρίαση Ονύχων



### 1.3 ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ψωριασική αρθρίτιδα αποτελεί την πιο συχνή συνυπάρχουσα κατάσταση στην ψωρίαση, η οποία αναπτύσσεται σε έως και 30% των ασθενών με ψωρίαση και χαρακτηρίζεται από ποικίλα κλινικά χαρακτηριστικά, που συχνά οδηγούν σε καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία, ενώ επηρεάζει σημαντικά και την ποιότητα ζωής των ασθενών<sup>13</sup>.

Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό, την κλινική εξέταση (συμπτώματα αρθρίτιδος) και τον εργαστηριακό έλεγχο (ακτινογραφίες-εξετάσεις αίματος), ενώ ειδικοί βιοδείκτες δεν υπάρχουν. Επίσημα διαγνωστικά κριτήρια για την ψωριασική αρθρίτιδα δεν υπάρχουν, ωστόσο τα κριτήρια CASPAR (πίνακας 1), που δημοσιεύθηκαν το 2006, παρέχουν σημαντική καθοδήγηση στους κλινικούς ιατρούς<sup>14</sup>.

Πίνακας 1. Κριτήρια CASPAR

Κριτήρια	Βαθμοί
Στοιχεία ψωρίασης	
Τρέχουσα ψωρίαση	2
Προσωπικό ιστορικό ψωρίασης	1
Οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης	1
Ψωριασική δυστροφία ονύχων	
Βοθρία, ονυχόλυση, υπερκεράτωση	1
Αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα	1
Δακτυλίτιδα	
Παρουσία οιδήματος ενός ολόκληρου δακτύλου	1
Ιστορικό δακτυλίτιδος	1
Ακτινολογικά ευρήματα εξωαρθρικού σχηματισμού νέου οστού	
Οστεοποίηση κοντά στο άκρο της άρθρωσης σε απλές ακτινογραφίες άκρων χειρών και ποδών	1

**Για να πληρούνται τα κριτήρια πρέπει ο ασθενής να έχει φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων και βαθμολογία  $\geq 3$  στις παραπάνω κατηγορίες (ειδικότητα 98.7%, ευαισθησία 91.4%)**

Ο επιπολασμός της ψωριασικής αρθρίτιδας κυμαίνεται από 6 έως 25 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ η ετήσια επίπτωση της υπολογίζεται ότι είναι 2 έως 3%<sup>15</sup>. Θεωρούνταν σπάνια, αλλά πρόσφατες μελέτες που βασίζονται σε κριτήρια CASPAR δείχνουν ότι εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι 30% των ασθενών με ψωρίαση, ενώ περίπου το 15% των ασθενών με ψωρίαση έχουν μη διαγνωσθείσα ψωριασική αρθρίτιδα. Συνήθως η εκδήλωση της ψωρίασης προηγείται της αρθρίτιδας κατά 10 έτη κατά μέσο όρο, αν και στο 15% των περιπτώσεων, η αρθρίτιδα και η ψωρίαση εμφανίζονται ταυτόχρονα ή η ψωριασική αρθρίτιδα προηγείται της δερματικής νόσου. Εκδηλώνεται συνήθως σε άτομα ηλικίας 35-55 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ενώ προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα<sup>16</sup>. Στην Ελλάδα, σε έρευνα που έγινε στο Αττικό νοσοκομείο, ο επιπολασμός της ψωριασικής αρθρίτιδας βρέθηκε 30% μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση.<sup>17</sup>

Τα ακριβή αίτια εμφάνισης της ψωριασικής αρθρίτιδας δεν είναι γνωστά. Αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι στην παθογένεια της εμπλέκονται πολλοί παράγοντες όπως: 1) Γενετικοί: Η συχνότητα της νόσου είναι 50 φορές μεγαλύτερη σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα από ότι στο γενικό πληθυσμό. Τα αντιγόνα HLA τάξης I (B13, B16, B17, CW6) έχουν συσχετισθεί με ψωρίαση με ή χωρίς αρθρίτιδα. 2) Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως μικρόβια και επαναλαμβανόμενοι μικροτραυματισμοί στις ενθέσεις, δηλ. στις προσφύσεις τενόντων, συνδέσμων και αρθρικού θυλάκου πάνω στα οστά και 3) ανοσιακοί παράγοντες. Επίσης η αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και ανοσιακών παραγόντων οδηγούν στην ανάπτυξη φλεγμονωδών μηχανισμών με αποτέλεσμα την πρόκληση της ψωριασικής αρθρίτιδας<sup>13</sup>.

Έχουν περιγραφθεί πέντε κλινικοί υποτύποι ψωριασικής αρθρίτιδας: 1. Ο ολιγοαρθρικός τύπος επηρεάζει τέσσερις ή λιγότερες αρθρώσεις και συνήθως εμφανίζει ασύμμετρη κατανομή. 2. Ο πολυαρθρικός τύπος επηρεάζει πέντε ή περισσότερες αρθρώσεις, η συμμετοχή μπορεί να είναι συμμετρική, ενώ μοιάζει αρκετά με την ρευματοειδή αρθρίτιδα. 3. Ο περιφερικός τύπος επηρεάζει περιφερικές μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών, των ποδιών ή και των δύο, εμφανίζεται συνήθως με άλλους υποτύπους, ενώ μόνος του εμφανίζονται σε ένα ποσοστό 5% των ασθενών. 4. Η ακρωτηριαστική αρθρίτιδα (αρθρίτιδα mutilans), ένας παραμορφωτικός και καταστρεπτικός υποτύπος αρθρίτιδας που χαρακτηρίζεται από οστεόλυση με εκτεταμένη καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και των οστών, οδηγώντας σε σοβαρές παραμορφώσεις. Όταν εντοπίζεται στα δάκτυλα των χεριών δίνει την εικόνα τηλεσκοπίου. 5. Ο τύπος της αξονικής σπονδυλοαρθρίτιδας προσβάλλει την σπονδυλική στήλη και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις<sup>18</sup>.

Η ενθεσίτιδα παρατηρείται σε 30 με 50% των ασθενών και συνηθέστερα περιλαμβάνει την πελματιαία περιτονία και τον Αχίλλειο τένοντα. Η δακτυλίτιδα αναφέρεται σε 40 έως 50% ασθενείς, προσβάλλει πιο συχνά το τρίτο και τέταρτο δάκτυλο των ποδιών, αλλά μπορεί να εμφανισθεί και στα δάκτυλα των χεριών<sup>19</sup>. Η δακτυλίτιδα μπορεί να είναι είτε οξεία (διόγκωση, ερύθημα και άλγος) είτε χρόνια (διόγκωση χωρίς φλεγμονή), ενώ συχνά συνδέεται με σοβαρή νόσο που χαρακτηρίζεται από πολυαρθρίτιδα, διάβρωση των οστών και σχηματισμό νέου οστού<sup>20</sup>.



Η ψυχολογική επιβάρυνση των ασθενών είναι σημαντική και παρόμοια σε μέγεθος με εκείνη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ενώ συνδέεται σημαντικά και με υψηλά ποσοστά απουσίας από την εργασία και μειωμένη παραγωγικότητα. Τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα έχουν μειωθεί και είναι παρόμοια με αυτά του γενικού πληθυσμού, αν και ορισμένα κέντρα αναφέρουν αύξηση της θνησιμότητας που σχετίζεται με καρδιαγγειακές παθήσεις<sup>21</sup>.

#### **1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ**

Η ψωρίαση έχει παγκόσμια κατανομή και προσβάλλει εξίσου άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ στις περισσότερες χώρες ο επιπολασμός της ψωρίασης κυμαίνεται μεταξύ 1,5% και 5%<sup>22</sup>. Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες σχετικά με την επίπτωση της ψωρίασης. Η καταγραφή των περιστατικών ψωρίασης δεν είναι υποχρεωτική, πράγμα που σημαίνει ότι είναι δύσκολο να βρεθούν αξιόπιστα δεδομένα. Επομένως οι περισσότερες μελέτες αφορούν δεδομένα επιπολασμού της νόσου<sup>22</sup>.

Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι περισσότερες μελέτες για τον επιπολασμό της ψωρίασης έχουν διεξαχθεί στην Ευρώπη ή τις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά υπήρξαν επίσης μελέτες από την Αυστραλία, την Κίνα, την Αίγυπτο, τη Λατινική Αμερική, τη Σρι Λάνκα, την Ταϊβάν και την Τανζανία<sup>23</sup>. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι τα δεδομένα που περιέχουν είναι εξαιρετικά δύσκολο να συγκριθούν μεταξύ τους, λόγω των διαφορετικών μεθοδολογιών των μελετών και των περιορισμών τους. Τα κύρια προβλήματα είναι οι διαφορές στον ορισμό του επιπολασμού, στον ορισμό των περιστατικών ψωρίασης, η ηλικιακή ομάδα του πληθυσμού που μελετήθηκε (μόνο παιδιά, μόνο ενήλικες, οποιαδήποτε ηλικιακή ομάδα), τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη (ερωτηματολόγια, κλινική εξέταση, συνδυασμός κλινικής εξέτασης και ερωτηματολογίου, δεδομένα μητρώου). Αυτές οι διαφορές στη μεθοδολογία επηρεάζουν σαφώς τα ποσοστά επιπολασμού.

Όσον αφορά στην Ευρώπη, η κατανομή της ψωρίασης κυμαίνεται από 0,73% έως 2,9%, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες από 0,7% έως 2,6%<sup>23</sup>. Σε αντίθεση με τα δεδομένα αυτά, τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στους Λατινοαμερικανούς, τους

Ινδιάνους, τους Αφρικανούς (Αίγυπτο και Τανζανία)<sup>24,25</sup> και τους Ασιάτες (Κίνα, Σρι Λάνκα, Ταϊβάν)<sup>26,27,28</sup>, κυμαίνονται από 0 έως <0,5% του πληθυσμού. Στη βόρεια Ευρώπη η ψωρίαση προσβάλλει το 2-3% του πληθυσμού. Στις ΗΠΑ παρατηρείται παρόμοιο ποσοστό προσβολής ανάμεσα στους Καυκάσιους 2.5%, ενώ το ποσοστό στους Αφρο-αμερικανούς κυμαίνεται στο 1.3%, το οποίο υποδηλώνει χαμηλή γενετική προδιάθεση για τους λαούς αυτούς<sup>29</sup>. Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρείται και σε επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν στην Αυστραλία, με τον επιπολασμό της ψωρίασης να κυμαίνεται από 2.3% έως 6.6%, πιθανώς λόγω του μεγάλου αριθμού μεταναστών από την Ευρώπη και την επακόλουθη αύξηση της γενετικής προδιάθεσης του πληθυσμού στην ψωρίαση<sup>30,31,32</sup>.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο ο επιπολασμός της ψωρίασης φαίνεται να έχει ανοδική τάση τις τελευταίες δεκαετίες (από 2,3% το 1999 αυξήθηκε σε 2,8% το 2013), ωστόσο η επίπτωση παραμένει σταθερή. Οι ασθενείς με ψωρίαση ζουν περισσότερο απ' ό,τι στο παρελθόν, με τους συνολικούς δείκτες θνησιμότητας να έχουν μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Ωστόσο οι δείκτες αυτοί παραμένουν ακόμα υψηλοί συγκριτικά με τους αντίστοιχους δείκτες του γενικού πληθυσμού.<sup>33</sup>

Η ψωρίαση μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο είναι συχνότερη στους ενήλικες. Ενώ μερικές μελέτες έδειξαν ότι η μέση ηλικία εμφάνισης της ψωρίασης ήταν 33 ετών, και το 75% των περιπτώσεων εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 46 ετών, σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι η εμφάνιση της ψωρίασης έχει δύο ηλικιακές κορυφές, η πρώτη μεταξύ 16 και 22 και η δεύτερη ηλικίας μεταξύ 57 και 60 ετών<sup>34</sup>. Ωστόσο, αυτά τα ποσοστά φάνηκαν να μειώνονται προς το τέλος της ζωής.

Η ψωρίαση εμφανίζεται επίσης και στα παιδιά. Ωστόσο, υπάρχουν λίγες μελέτες σχετικά με την επίπτωση ή τον επιπολασμό της ψωρίασης στα παιδιά και εκείνες που υπάρχουν εμφανίζουν μεγάλες αποκλίσεις, από σχεδόν απουσία ψωρίασης στους νέους στην Ταϊβάν και την Κίνα<sup>35</sup>, μέχρι και επιπολασμό 1,37% σε παιδιά ηλικίας 0-17 ετών στη Γερμανία. Η μεγαλύτερη μελέτη για τον επιπολασμό της ψωρίασης στα παιδιά πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία το 2007 και έδειξε ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών ήταν 0,40% και αυξάνεται περίπου γραμμικά κατά τη διάρκεια της ζωής<sup>36</sup>. Το 2008-2009, μελέτη 2194 παιδιών στην

Αίγυπτο έδειξε ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης μεταξύ των ατόμων ηλικίας 18 ετών και κάτω ήταν 0,05%<sup>37</sup>.

## 1.5 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα κυριότερα ιστολογικά χαρακτηριστικά των ψωριασικών βλαβών περιλαμβάνουν πάχυνση της επιδερμίδας, υπερκεράτωση, παρακεράτωση, λέπτυνση της υπερθηλαίας μοίρας της επιδερμίδας και δημιουργία μικρών σπογγοειδών φλυκταινιδίων (φλυκταινίδια του Koçoj), λόγω συσσώρευσης πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων. Στο χόριο παρατηρείται διάταξη των τριχοειδών και περιαγγειακή φλεγμονώδη διήθηση, κυρίως από Τα λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, ουδετερόφιλα και μακροφάγα. Τα ουδετερόφιλα συγκεντρώνονται στην επιδερμίδα και σχηματίζουν συλλογές που ονομάζονται μικροαποστημάτια του Munro<sup>38</sup>.

## 1.6 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Την τελευταία δεκαετία, οι τεχνολογικές εξελίξεις κατέστησαν δυνατή την ουσιαστική πρόοδο στην κατανόηση της γενετικής πολλών ασθενειών. Ενώ ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. στρες, μηχανικός τραυματισμός και στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις) είναι καλά τεκμηριωμένος στην ψωρίαση, οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν επανειλημμένα αποδείξει ότι αυτή η νόσος αυτή έχει ένα σημαντικό γενετικό υπόβαθρο. Η γενετική βάση της ψωρίασης υποστηρίζεται από οικογενειακές μελέτες, επιδημιολογικές πληθυσμιακές μελέτες, μελέτες συσχέτισης με αντιγόνα ανθρώπινων λευκοκυττάρων (HLAs), μελέτες γενετικής σύνδεσης σε γονιδιωματική κλίμακα, και γονιδιακές μελέτες εντός και εκτός της περιοχής του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC)<sup>39</sup>.

Τρεις μεγάλες επιδημιολογικές πληθυσμιακές μελέτες στις Νήσους Φερόε και τη Σουηδία, και μια κλινική μελέτη από τη Γερμανία, έδειξαν μια σημαντικά υψηλότερη επίπτωση της ψωρίασης σε συγγενείς ασθενών με ψωρίαση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ η κληρονομικότητα για την ψωρίαση εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 60% και 90%.<sup>40</sup>

Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης της ψωρίασης είναι τρεις φορές μεγαλύτερη στους μονοζυγωτικούς από ότι στους διζυγωτικούς διδύμους. Επίσης τα μονοζυγωτικά δίδυμα εμφανίζουν 35–72% συμπτωτικότητα (συμπτωτικότητα-concordance: εμφάνιση ενός χαρακτηριστικού και στα δύο μέλη ενός ζεύγους διδύμων), ενώ τα διζυγωτικά 12-30%. Ωστόσο, το γεγονός ότι η συμπτωτικότητα δεν είναι ποτέ 100% στα μονοζυγωτικά δίδυμα, επισημαίνει τη σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της νόσου.<sup>41</sup>

Μέσω της χαρτογράφησης του γονιδιώματος ασθενών με ψωρίαση, έχουν εντοπισθεί εννέα διαφορετικές γονιδιακές περιοχές, γνωστές και ως PSORS 1-9 που φαίνεται να προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου. Από αυτά, μόνο το PSORS1 παρουσιάζεται σε όλες τις εξεταζόμενες ομάδες ψωριασικών ασθενών, ενώ και ένας ισχυρός γενετικός συσχετισμός μεταξύ του αλληλόμορφου HLACw6 και της ψωρίασης έχει τεκμηριωθεί σε διάφορες μελέτες.<sup>40,41</sup>

Το PSORS1 χαρτογραφείται στο κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) στο χρωμόσωμα 6p21. Άλλα γονίδια, όπως το PSORS2 στη θέση 17q25, το PSORS4 στη θέση 1q21 και το PSORS5 στη θέση 3q21, φαίνεται να σχετίζονται με την ψωρίαση, ωστόσο δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί η συσχέτιση τους με την ψωρίαση, πιθανώς λόγω της ετερογένειας μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών.<sup>41</sup>

## 1.7 ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ανοσοπαθογένεια της ψωρίασης είναι αρκετά πολύπλοκη και δεν έχει πλήρως διασαφηνισθεί. Περιλαμβάνει δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολλαπλών τύπων κυττάρων και πολυάριθμων κυτοκινών σε απάντηση σε διάφορους διεγέρτες, σε άτομα γενετικά προδιατεθειμένα.

Το 1979 παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση κυκλοσπορίνης A βελτίωσε τις ψωριασικές βλάβες, γεγονός που υποδηλώνει ότι στην παθογένεση της ψωρίασης δεν εμπλέκονται μόνο τα κερατινοκύτταρα, αλλά και το ανοσοποιητικό σύστημα<sup>42</sup>.

Αρχικά, θεωρήθηκε ότι τόσο τα ενεργοποιημένα CD4+ όσο και τα CD8+ συμβάλλουν εξίσου στη φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται στις ψωριασικές

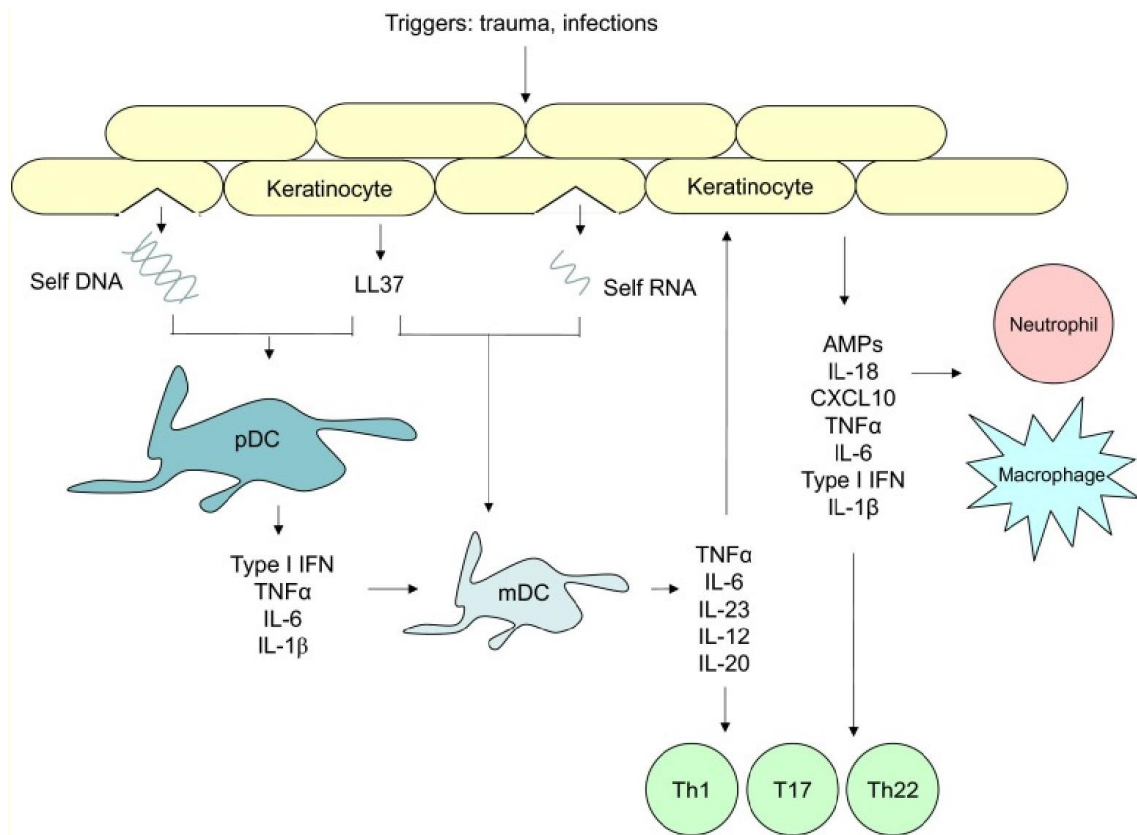
βλάβες, ωστόσο στη συνέχεια φάνηκε ότι τα CD4<sup>+</sup> T-βοηθητικά (Th) παίζουν σημαντικότερο ρόλο<sup>43</sup>. Επιπλέον τα επίπεδα των Th1 κυτοκινών, όπως η ιντερφερόνη c, ο TNF-a και η ιντερλευκίνη 12, ήταν αυξημένα στις ψωριασικές βλάβες, ενώ δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη αύξηση στην έκφραση Th2 κυτοκινών, όπως IL-4, IL-5 and IL-10. Ωστόσο ο υπέρμετρος πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων δεν επάγεται ούτε από την IFN-c ούτε από τον TNF-a, γεγονός που δείχνει ότι η παθογένεση της ψωρίαση δεν βασίζεται μόνο σε Th1-λειτουργίες<sup>44</sup>.

Πρόσφατα, τα Th17 κύτταρα βρέθηκε ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ψωρίαση, τα οποία θεωρούνται νέος υπότυπος των T-βοηθητικών κυττάρων και παράγουν ιντερλευκίνη 17A, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία από gram αρνητικά βακτήρια και μύκητες, αλλά και στην προσέλκυση ουδετερόφιλων<sup>45</sup>.

Τα σημαντικότερα κύτταρα στην παθογένεση της ψωρίασης είναι τα δενδριτικά κύτταρα, τα Th1 και Th17-βοηθητικά κύτταρα και τα κερατινοκύτταρα. Συνοπτικά, διάφοροι παράγοντες, όπως το τραύμα και οι λοιμώξεις οδηγούν στην απελευθέρωση αυτο-DNA και αυτο-RNA απ'τα κερατινοκύτταρα, τα οποία σχηματίζουν σύμπλοκα με το αντιμικροβιακό πεπτίδιο LL37 (καθελισιδίνη) και ενεργοποιούν τα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (pDCs) και τα μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα (mDCs), αντίστοιχα. Τα pDCs εκκρίνουν ιντερφερόνες τύπου I και άλλες κυτοκίνες, όπως TNFα, IL-6 και IL-1β, οι οποίες προάγουν την ενεργοποίηση mDCs<sup>46</sup>. (εικόνα 6)

Αυτά τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα απελευθερώνουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οι οποίες οδηγούν σε μια T διαμεσολαβούμενη φλεγμονή και στην ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Αυτό προάγει την πρόσληψη και ενεργοποίηση περαιτέρω φλεγμονωδών κυττάρων όπως τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, συμβάλλοντας στο σχηματισμό μιας φλεγμονώδους δερματικής πλάκας (Εικόνα 6)<sup>47</sup>.

Εικόνα 6. Σχηματική απεικόνιση ανοσοπαθολογίας ψωρίασης



Πιο συγκεκριμένα, το LL37 δεσμεύεται με DNA που προέρχεται από παθογόνα ή αυτο-DNA που έχει απελευθερωθεί από νεκρά κύτταρα και σχηματίζει σύμπλοκα που ενεργοποιούν τον υποδοχέα τύπου Toll 9 (TLR9) στα πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα. Αυτό προάγει την απελευθέρωση IFN τύπου I, η οποία, μαζί με TNFα, IL-6 και IL-1 β, ενεργοποιεί τα τοπικά μυελοειδή δενδριτικά κύτταρα. Τα μυελοειδή DCs μεταναστεύουν στους λεμφαδένες και απελευθερώνουν κυτοκίνες όπως TNFα, IL-23 και IL-12, τα οποία ενεργοποιούν αλλογενή T κύτταρα. Μόλις ενεργοποιηθούν τα T κύτταρα εισέρχονται στην κυκλοφορία και κινούνται προς το φλεγμένον δέρμα μέσω αλληλεπιδράσεων με μόρια προσκόλλησης (P-σελεκτίνης και της E-σελεκτίνης) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων. Τα μόρια που εκκρίνονται από τα T κύτταρα στη συνέχεια ενεργοποιούν τα κερατινοκύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών και χημειοκινών, οι οποίες συνεχίζουν να ενεργοποιούν τα φλεγμονώδη κύτταρα<sup>47</sup>. Για παράδειγμα, η IFNγ, η IL-17 και η IL-22 που εκκρίνονται από τα βοηθητικά κύτταρα T1 (Th1), Th17 και Th22, αντίστοιχα, προάγουν την πρόσληψη άλλων φλεγμονωδών κυττάρων όπως τα ουδετερόφιλα με

απελευθέρωση χημειοκινών, συμβάλλοντας στην συντήρηση ή και ενίσχυση της δερματικής φλεγμονής.

Η IL-23 προάγει τη διαφοροποίηση των T κυττάρων σε Th17, τα οποία υπερπαράγουν με τη σειρά τους IL-17 και IL-22. Ο TNF-a και η IL-17 ενεργοποιούν τα κερατινοκύτταρα, προάγουν την υπερπλασία της επιδερμίδας, τη συσσώρευση φλεγμονοδών κυττάρων, όπως ουδετεροφίλων, και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMP). Επίσης η IL-12 που παράγεται από τα δενδριτικά κύτταρα προάγει την παραγωγή Th1 κυττάρων, τα οποία παράγουν κυτοκίνες, όπως η ιντερφερόνη INF-c.<sup>48,49</sup>

Υψηλά επίπεδα mRNA ιντερλευκίνης 17 βρέθηκαν στις ψωριασικές βλάβες, αλλά όχι στο υγιές δέρμα. Στα κερατινοκύτταρα η IL-17 αυξάνει την έκφραση της IL-6 και IL-8, (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες), επιδεινώνοντας την ψωρίαση<sup>50</sup>.

Η IL-22 παράγεται κυρίως από κύτταρα Th17 και σχετίζεται στενά με την ψωριασική φλεγμονή. Ο λειτουργικός υποδοχέας IL-22 εκφράζεται κυρίως στα κερατινοκύτταρα, ενώ η IL-22 επάγει την επιδερμική υπερπλασία, αυξάνοντας των πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων. Τα επίπεδα της IL-22 είναι επίσης αυξημένα στο περιφερικό αίμα ασθενών με ψωρίαση, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.<sup>51,52</sup>

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF-a παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης. Ρυθμίζει την ικανότητα των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων DCs να ενεργοποιούν τα T κύτταρα. Διεγείρει την έκφραση της CRP και αρκετών κυτοκινών, όπως η IL-6 (η οποία μεσολαβεί στον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και ο υπερπολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων) και χημειοκινών, όπως CCL20 (ενεργοποιεί μυελοειδή DCs και T17 κύτταρα) και IL-8 (πρόσληψη ουδετερόφιλων). Μέσω της ρύθμισης του μορίου ενδοκυτταρικής προσκόλλησης-I (ICAM-1), ο TNFα προάγει τη διείσδυση φλεγμονοδών κυττάρων, όπως T-λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων στο δέρμα. Διευκολύνει επίσης την παραγωγή IL-23 από τα DCs και ενισχύει τη δράση άλλων κυτοκινών σχετικών με την παθογένεση ψωρίασης, όπως η IL-17. Συνεπώς, TNFα ανταγωνιστές δρουν μέσω της καταστολής του άξονα IL-23 / T17. Τέλος, ο TNF-a διεγείρει τα κερατινοκύτταρα να παράγουν IL-8, πράγμα που οδηγεί σε συσσώρευση ουδετεροφίλων και σχηματισμό μικροαποστημάτων.<sup>47</sup>

## 1.8 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Στην ψωρίαση, η έναρξη της θεραπείας και η παρακολούθηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου.

Τα πιο κοινώς χρησιμοποιούμενα εργαλεία για την εκτίμηση της σοβαρότητας της ψωρίασης περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό του BSA (Body Surface Area), του PGA (physician's global assessment), τον προσδιορισμό του PASI (Psoriasis Area and Severity Index) που κατασκευάστηκε από τους Frederiksson και Pettersson και τέλος το DLQI (Dermatology Life Quality Index) για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών που πάσχουν από ψωρίαση. Στην κλινική πράξη, αλλά και στο ιατρείο μας, το PASI και το DLQI χρησιμοποιούνται πιο συχνά λόγω του υψηλού βαθμού αξιοπιστίας, και αναπαραγωγιμότητας.<sup>53</sup>

Ο δείκτης PASI (Psoriasis Area and Severity Index) συνδυάζει την εκτίμηση της σοβαρότητας των βλαβών και της έκτασής τους. Το σώμα χωρίζεται σε τέσσερις περιοχές, το κεφάλι, ο κορμός, τα άνω άκρα και τα κάτω άκρα, που αντιστοιχούν σε 10, 20, 30 και 40% της συνολικής έκτασης του σώματος, αντίστοιχα. Σε κάθε μια από τις 4 αυτές περιοχές δίδεται και μία αριθμητική τιμή από το 0 έως το 6 ανάλογα με την έκταση των βλαβών: 0 = καμία συμμετοχή, 1 = 10%, 2 = 10-30%, 3 = 30-50%, 4 = 50-70%, 5 = 70-90% και 6 = 90-100%. Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των ψωριασικών αλλοιώσεων, τρία συμπτώματα αξιολογούνται, το ερύθημα, η διήθηση και η απολέπιση με μία κλίμακα 0-4, όπου 0 σημαίνει πλήρης έλλειψη δερματικής βλάβης και το 4 αντιπροσωπεύει τη σοβαρότερη δυνατή ανάμειξη. Η βαθμολογία για τα τρία κύρια συμπτώματα πολλαπλασιάζεται με την αριθμητική αξία των εμπλεκόμενων περιοχών και με τα διάφορα ποσοστά των τεσσάρων επιφανειών σώματος. Αυτές οι τιμές στη συνέχεια προστίθενται για να ληφθεί το PASI, το οποίο κυμαίνεται από 0.0 έως 72.0<sup>53</sup>.

Το PASI είναι πολύ σημαντικό γιατί μας επιτρέπει να αξιολογούμε την αποτελεσματικότητα της κάθε θεραπείας. Συνήθως εκφράζεται επί τις %. PASI 75 για παράδειγμα αντιπροσωπεύει το ποσοστό των ασθενών που έχουν επιτύχει βελτίωση των βλαβών 75% ή και περισσότερο, συγκριτικά με την αρχική μέτρηση. PASI 100 σημαίνει ότι ο ασθενής έχει καταφέρει να εξαλείψει το 100% της νόσου.



Ωστόσο πρέπει να λάβουμε υπόψιν μας ότι το PASI δεν μπορεί να εφαρμοστεί για άλλους τύπους ψωρίασης και δεν μπορεί να αξιολογήσει την ψωριασική ονυχία.

Όσον αφορά στο BSA, η ψωρίαση θεωρείται ήπια όταν έχει προσβληθεί κάτω από 3% της συνολικής επιφάνειας του σώματος, μέτρια όταν έχει προσβληθεί 3-10% και σοβαρή όταν έχει προσβληθεί πάνω από το 10% της συνολικής επιφάνειας του σώματος. Ως μονάδα μέτρησης χρησιμοποιείται η παλάμη του χεριού μας που αντιστοιχεί περίπου στο 1% της συνολικής επιφάνειας σώματος.

Το PGA είναι μία μέτρηση 6 βαθμών, από το 0 έως το 5 (0=τίποτα, 1=ελάχιστο, 2=ήπιο, 3=μέτριο, 4=σοβαρό, 5=πολύ σοβαρό) και αξιολογούνται ο βαθμός ερυθρήματος, διήθησης και απολέπισης<sup>53</sup>.

Το DLQI αποτελείται από 10 ερωτήσεις που αφορούν τα συμπτώματα και τα συναισθήματα των ασθενών, τις καθημερινές τους δραστηριότητες, τον ελεύθερό τους χρόνο, τη δουλειά, το σχολείο, τις προσωπικές τους σχέσεις και τη θεραπεία και όλες αφορούν χρονικά την τελευταία εβδομάδα. Το σκορ κυμαίνεται από 0 έως 30. Υπάρχει και ειδική έκδοση που αφορά την εκτίμηση του DLQI στα παιδιά.

DLQI 0-1 σημαίνει ότι η ψωρίαση δεν έχει καμία επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενή. DLQI 2-5 = μικρή επίδραση, 6-10 = μέτρια επίδραση, 11-20 = πολύ μεγάλη επίδραση, 21-30 = εξαιρετικά μεγάλη επίδραση<sup>54</sup>.

Δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός για την διάκριση της ήπιας έναντι της μέτριας ή σοβαρής ψωρίασης. Σε μια συναινετική δήλωση του Εθνικού Ιδρύματος Ψωρίασης (National Psoriasis Foundation), μια ομάδα εμπειρογνομόνων της Βόρειας Αμερικής χώρισε τους ασθενείς με ψωρίαση σε «υποψήφιους για τοπική θεραπεία» με BSA <5 και «υποψήφιους για συστηματική ή / και φωτοθεραπεία» με BSA ≥. Επιπλέον, ο κανόνας του δέκα (BSA > 10 ή PASI > 10 ή DLQI > 10) προτάθηκε ως εργαλείο για την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου<sup>55</sup>.

Επομένως για την διάκριση της «ήπιας» από τη «μέτρια έως σοβαρή» ψωρίαση κατά πλάκας έχουν προταθεί οι ακόλουθοι ορισμοί<sup>56</sup>:

- «ήπια» ψωρίαση κατά πλάκας: BSA ≤10, PASI ≤10 και DLQI ≤10
- «μέτρια έως σοβαρή» ψωρίαση κατά πλάκας BSA > 10 ή PASI > 10 και DLQI > 10

Ωστόσο, μόνο η χρήση αυτών των μεθόδων βαθμολόγησης δεν επαρκεί και δεν πρέπει να αντικαθιστά την δερματολογική κλινική εξέταση και το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς. Το δέρμα πρέπει να εξετάζεται και για άλλες δερματικές παθήσεις, οι οποίες μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ψωρίαση. Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συννοσηρότητες πέρα από το δέρμα, κυρίως για ψωριασική αρθρίτιδα και καρδιαγγειακή νόσο.

## 1.9 ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η πρώτη παρατήρηση για την ύπαρξη συννοσηροτήτων μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση έγινε το 1897 όταν ο Strauss ανέφερε συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και του διαβήτη. Το 1961, οι Reed et al. περιγράφουν υψηλό επιπολασμό των καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα (PsA). Ακολούθως, το 1978, οι McDonald, et al. παρατήρησαν αυξημένο επιπολασμό φλεβικής και αρτηριακής αγγειακής νόσου σε νοσοκομειακούς ασθενείς με ψωρίαση. Σήμερα, χρησιμοποιώντας σύγχρονες επιδημιολογικές μεθόδους έχει αποδειχθεί ότι η ψωρίαση αποτελεί μία ιδιαίτερα σοβαρή ασθένεια, η οποία συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα και συνοσυρότητες, οι οποίες είναι αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονής που σχετίζεται με το δερματική νόσο.<sup>57</sup>

Η ψωρίαση είναι γεγονός ότι δεν περιορίζεται μόνο στο δέρμα. Αποτελεί μία συστηματική πάθηση με σημαντικές σωματικές και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις. Τα αυξημένα επίπεδα μη ειδικών δεικτών φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, καθώς και άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως TNF και ιντερφερόνη γ (IFN-γ), αλλά και ανοσοκυττάρων όπως τα T βοηθητικά κύτταρα τύπου 1 [Th1] και Th17 στην κυκλοφορία των ασθενών με ψωρίαση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες υποστηρίζουν την άποψη αυτή, ότι η ψωρίαση είναι μία συστηματική νόσος. Οι περισσότεροι από αυτούς τους φλεγμονώδεις δείκτες αυξάνονται επίσης και στις αλλοιώσεις του δέρματος, υποδεικνύοντας ότι το αίμα αντανακλά, τουλάχιστον εν μέρει, τη φλεγμονώδη διεργασία που λαμβάνει χώρα στο δέρμα.<sup>58</sup>

Η ψωρίαση έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση διαφόρων ασθενειών όπως το μεταβολικό σύνδρομο, για το οποίο θα μιλήσουμε εκτενέστερα στο δεύτερο κεφάλαιο, την καρδιαγγειακή νόσο, γαστρεντερικές και νεφρικές παθήσεις,

κακοήθειες, σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου και ψυχικές διαταραχές. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτών των συννοσηροτήτων παραμένει άγνωστος, ωστόσο φαίνεται ότι μοιράζονται τους ίδιους φλεγμονώδεις μηχανισμούς, τους ίδιους κυτταρικούς μεσολαβητές, κοινό γενετικό υπόβαθρο και κοινούς παράγοντες κινδύνου.

### **i) Καρδιαγγειακή Νόσος**

Η ψωρίαση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο, ανεξάρτητα με τη συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως αυξημένο BMI, υπέρταση, κάπνισμα κ.ά. Επίσης όσο μεγαλύτερη η διάρκεια της νόσου, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου<sup>59</sup>.

Αθηρωματικές πλάκες στα στεφανιαία αγγεία βρίσκονται με διπλάσια συχνότητα στους ψωριασικούς ασθενείς, ενώ ο κίνδυνος για θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι επίσης αυξημένος σε ασθενείς που έχουν νοσηλευτεί για ψωρίαση. Ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ψωρίαση έχουν 28% και 12% αυξημένο 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος αντίστοιχα, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>59</sup>.

### Αθηροσκλήρυνση

Η αθηροσκλήρωση είναι η κύρια παθολογική διαταραχή που προηγείται της εμφάνισης του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>60</sup> Οι ασθενείς με ψωρίαση έχει βρεθεί ότι έχουν αυξημένη σκλήρυνση των τοιχωμάτων των αρτηριών σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, ενώ υπάρχει και θετική συσχέτιση μεταξύ της αθηροσκλήρυνσης και της διάρκειας, αλλά και της σοβαρότητας της ψωρίασης.<sup>61</sup> Η αθηροσκλήρωση μπορεί επίσης να αναπτυχθεί μετά από χρόνιες αγγειακές φλεγμονές. Χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων / υπολογιστική τομογραφία (PET / CT), διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν μεγαλύτερη αορτική αγγειακή φλεγμονή η οποία συσχετίζεται και με τη σοβαρότητα της ψωρίασης. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η βελτίωση της δερματικής νόσου μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της αορτικής αγγειακής φλεγμονής.<sup>62</sup>

Τα τελευταία χρόνια, ένας παράγοντας που προσελκύει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο πλαίσιο της ψωρίασης καθώς και της αθηροσκληρωτικής φλεγμονής είναι η IL-17A. Πολυάριθμες μελέτες κατέγραψαν προ-αθηρογόνες δράσεις της IL-17A, ενώ στα μοντέλα ζώων η αναστολή της IL-17A μείωσε την περιοχή του αθηρώματος και τη στένωση. Ex vivo μελέτες σε ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες έδειξαν ότι η έκθεση σε IL-17A είχε προ-φλεγμονώδη και προ-θρομβωτική επίδραση και προσέλκυε περισσότερα κύτταρα.<sup>63</sup> Ωστόσο, υπάρχουν επίσης κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η IL-17A μπορεί να έχει αντι-αθηροσκληρωτικά αποτελέσματα, καθώς σε ένα άλλο μοντέλο ποντικών που χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση IL-17A έδειξε σημαντικά μικρότερες αθηροσκληρωτικές βλάβες.<sup>64</sup>

Ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ψωρίαση μπορεί να εξηγηθεί από τους κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, που σχετίζονται με μια χρόνια προφλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση. Το προφίλ των κυτοκινών των ψωριασικών βλαβών είναι αξιοσημείωτα παρόμοιο με αυτό των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων, με παρόμοια φλεγμονώδη διήθηση T κυττάρων, μακροφάγων και μονοκυττάρων. Η χρόνια φλεγμονή με τη μεσολάβηση Th1 και Th17 κυττάρων, μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων, το αυξημένο οξειδωτικό στρες, η δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξημένο ουρικό οξύ, η αγγειογένεση και τα αυξημένα κυκλοφορούντα μικροσωματίδια, αποτελούν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς και στις δύο καταστάσεις<sup>65</sup>. Τα Th17 κύτταρα και οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές τους, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης (IL) -17, της IL-6 και της IL-8, είναι επίσης αυξημένα στο αίμα των ασθενών με ασταθή στηθάγχη<sup>66</sup>. Έχει παρατηρηθεί επίσης αυξημένη έκφραση γνωστών καρδιαγγειακών βιοδεικτών, όπως μονοκυτταρικής χημειοελκυστικής πρωτεΐνης-1 (MCP-1) και χημειοκίνης προερχόμενης από μακροφάγα του δέρματος στον ορό ασθενών με ψωρίαση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.<sup>67</sup>

Ωστόσο, υπάρχουν και αντιφατικά δεδομένα. Δύο μεγάλες μελέτες δεν έδειξαν αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση.<sup>68, 69</sup> Μια μελέτη κοόρτης που διήρκησε 30 χρόνια σε 1376 ασθενείς κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μόνο οι ασθενείς με εξαιρετικά σοβαρή ψωρίαση είχαν αυξημένο κίνδυνο συνολικής μη καρδιαγγειακής θνησιμότητας και ότι η σοβαρή ψωρίαση δεν ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις.<sup>68</sup>

## ii) Παχυσαρκία

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ παχύσαρκος ορίζεται ένας άνθρωπος με  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ψωρίαση, ενώ ο κίνδυνος για εμφάνιση ψωρίασης αυξάνεται αναλογικά με το BMI<sup>70</sup>.

Η παχυσαρκία οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-6, TNFα) και σε μεταβολές στην έκκριση άλλων μορίων όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις η σχέση φαίνεται να είναι αμφίδρομη, καθώς οι συννοσηρότητες φαίνεται να αυξάνουν και να συντηρούν την προφλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Τα προφλεγμονώδη μόρια που παράγονται σε αυτές τις συνθήκες αυξάνουν επίσης την ευαισθησία στην ψωρίαση και τη σοβαρότητά της<sup>70</sup>.

Ο λιπώδης ιστός είναι ένα σύνθετο όργανο που εκκρίνει αρκετές αδιποκίνες, οι οποίες είναι μια οικογένεια φλεγμονωδών μεσολαβητών και εμπλέκονται στη ρύθμιση πολλών μεταβολικών διεργασιών, όπως ο μεταβολισμός των λιπιδίων, η ομοιοστασία της γλυκόζης, η αγγειογένεση, η αρτηριακή πίεση και η φλεγμονή. Στην παχυσαρκία, η κατανομή και η λειτουργία του λιπώδους ιστού και το προφίλ των αδιποκινών μεταβάλλονται. Η μη ισορροπημένη παραγωγή προ- και αντιφλεγμονωδών αδιποκινών συμβάλλει στην ανάπτυξη μιας χαμηλού βαθμού χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης, η οποία φαίνεται να επιδεινώνει την ψωρίαση και να σχετίζεται με μια φτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία<sup>67</sup>.

Η φλεγμονή του λιπώδους ιστού που προκαλείται από τη συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με την ψωρίαση πιθανόν οδηγεί σε μεταβολική δυσλειτουργία. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα που διεισδύουν στον λιπώδη ιστό σε παχύσαρκους ασθενείς δημιουργούν ένα φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον μέσω της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α), IL-6 και MCP-1. Όταν ο λιπώδης ιστός φλεγμαίνει, οι αδιποκίνες απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Οι αδιποκίνες, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, ανεξάρτητα από το BMI και χαρακτηρίζεται από αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του TNF-α, της IL-6 και του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1<sup>67</sup>.

Η λεπτίνη έχει προφλεγμονώδη δράση, προκαλώντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, αγγειογένεση, ενεργοποίηση T κυττάρων και μονοκυττάρων και αύξηση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κυτταρικά τοιχώματα. Τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σε ασθενείς με ψωρίαση έχουν αποδειχθεί ότι είναι ανεξάρτητα από την παχυσαρκία και σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου και τη διάρκεια της ασθένειας και ίσως συμβάλλουν στην αρχική ανάπτυξη της ψωρίασης<sup>67</sup>.

Η ρεζιστίνη είναι μια άλλη προφλεγμονώδης αδιποκίνη η οποία παράγεται από μακροφάγα στον λιπώδη ιστό, σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση και είναι αυξημένη σε ασθενείς με ψωρίαση. Η πρωτεΐνη 4 που δεσμεύεται με λιποκύτταρα, θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνεται στον ορό των ασθενών με ψωρίαση. Μαζί, οι αδιποκίνες σε παχύσαρκους ασθενείς με ψωρίαση διαιωνίζουν αυτή τη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση.<sup>67</sup>

Η αδιπονεκτίνη, μια αδιποκίνη με αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως IL-6 και TNF- $\alpha$ , μειώνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και επάγει τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες IL-10 και τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 σε μονοκύτταρα και μακροφάγα. Τα επίπεδα της ορμόνης αυτής στο πλάσμα μειώνονται στην παχυσαρκία και στο διαβήτη τύπου 2<sup>67</sup>.

## **ii )Υπέρταση**

Η επίπτωση της υπέρτασης είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ψωρίαση, ενώ παρατηρείται σοβαρότερου βαθμού υπέρταση και αρτηριακή πίεση με φτωχή ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με ψωρίαση σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ψωρίαση, ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ και άλλους παράγοντες κινδύνου<sup>70,71</sup>.

## **iv) Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου**

Οι ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ψωρίαση συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Οι Binus et al. αναφέρουν ότι οι

ασθενείς με ψωρίαση και συνακόλουθη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου έχουν υψηλότερο ποσοστό συνοσυροτήτων (αρθρίτιδα, θυρεοειδίτιδα, διαβήτη, λέμφωμα) από ότι οι ασθενείς που πάσχουν μόνο από ψωρίαση, γεγονός που εξηγείται από τους κοινούς φλεγμονώδεις και γενετικούς μηχανισμούς<sup>72</sup>.

#### **v) Ψυχολογικές-ψυχιατρικές επιπτώσεις**

Οι συναισθηματικές και κοινωνικές επιπτώσεις της ψωρίασης στην ποιότητα ζωής είναι τεράστιες και μερικές φορές ακόμα χειρότερες από εκείνες που παρατηρούνται σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο, καρκίνο, αρθρίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη. Από όλες τις ψυχιατρικές συνοσυρότητες οι πιο συχνές φαίνεται να είναι οι σεξουαλική διαταραχή και η διαταραχή του ύπνου<sup>73</sup>. Η ψωρίαση σχετίζεται με χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυξημένο άγχος και καταθλιπτικές διαταραχές (30% και 60% αντίστοιχα). Περίπου το 10% των ασθενών με ψωρίαση έχουν αυτοκτονικούς ιδεασμούς. Οι ψυχολογικές και συναισθηματικές επιπτώσεις δεν σχετίζονται πάντοτε με την έκταση και σοβαρότητα της δερματικής νόσου, αν και η αντιμετώπιση και ο περιορισμός της νόσου μπορεί να επηρεάσει θετικά την πορεία της κατάθλιψης<sup>74</sup>. Μία μελέτη αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με etanercept, adalimumab και ustekinumab έδειξαν σημαντική μείωση της σοβαρότητας, αλλά και της συχνότητας των καταθλιπτικών επεισοδίων<sup>75</sup>. Οι περιπτώσεις κατάθλιψης σχετίζονται περισσότερο με διαταραχές στη συμπεριφοράς που οδηγούν σε απομόνωση, λόγω των δερματικών αλλοιώσεων. Επομένως, είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη οι ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της νόσου, κατά τη διάρκεια των διαδικασιών λήψης θεραπευτικών αποφάσεων.

#### **vi) Μη αλκοολική νόσος του ήπατος (Non-Alcoholic Fat Liver Disease-NAFLD).**

Ο επιπολασμός της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος σε ασθενείς με ψωρίαση κυμαίνεται από 17-60% και φαίνεται να είναι ακόμα μεγαλύτερο σε ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα<sup>76</sup>. Επίσης η NAFLD ίσως συμβάλει και στη σοβαρότητα της ψωρίασης, μέσω της έκκρισης φλεγμονωδών μεσολαβητών από το ήπαρ, όπως ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, CRP και IL-6, τα οποία έχουν και αθηρογόνο δράση. Τέλος, οι ασθενείς με ψωρίαση και NAFLD έχουν υψηλότερο

κίνδυνο ανάπτυξης στεατοηπατίτιδας και κίρρωσης συγκριτικά με τους ασθενείς με NAFLD χωρίς ψωρίαση<sup>77</sup>.

### **vii) Χρόνια νεφρική νόσος**

Η μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση μπορεί να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Οι πιθανότητες εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου αυξάνονται όσο μεγαλύτερη είναι η σοβαρότητα της ψωρίασης. Σε μια κλινική μελέτη ειδικής θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση, η σοβαρή ψωρίαση συσχετίστηκε με τετραπλάσιο κίνδυνο θανάτου από νεφρική ή μη υπερτασική νεφρική νόσο<sup>78</sup>.

### **viii) Κακοήθειες**

Η ψωρίαση, ιδιαίτερα η σοβαρού βαθμού, μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου. Ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου, με εξαίρεση τον μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, αυξάνεται. Το λέμφωμα έχει συσχετισθεί συχνότερα με την ψωρίαση, ενώ ο κίνδυνος για ανάπτυξη T δερματικού λεμφώματος φαίνεται να είναι ο υψηλότερος<sup>79</sup>.

Επίσης οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες για σοβαρή ψωρίαση έχουν 41% αυξημένο κίνδυνο να πεθάνουν από κακοήθεια, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ψωρίαση<sup>80</sup>. Επίσης η ψωρίαση φαίνεται να σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου στο αναπνευστικό, στο ήπαρ και το πάγκρεας, αλλά και στο ουροποιητικό σύστημα.<sup>81</sup>

### **ix) Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας Ύπνου (ΣΑΑΥ)**

Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη σχέση μεταξύ του ΣΑΑΥ και της ψωρίασης είναι ελάχιστα. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν υψηλότερο επιπολασμό σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Σε σύγκριση με ασθενείς με άλλες δερματοπάθειες και άτομα με χρόνια βρογχίτιδα, τα άτομα με ψωρίαση έχουν υψηλότερο επιπολασμό ΣΑΑΥ. Πιστεύεται ότι η σχέση αυτή οφείλεται στην αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας σε αυτά τα άτομα, αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί και η συμμετοχή φλεγμονωδών μεσολαβητών.<sup>82</sup> Σε μια μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 253



ασθενείς με ΣΑΑΥ στο Αττικό Νοσοκομείο βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με ΣΑΑΥ απ' ότι στους υγιείς μάρτυρες ( $p = 0,03$ ). Επίσης η ύπαρξη ψωρίασης συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΣΑΑΥ ( $p = 0,04$ ). Ωστόσο βρέθηκε ότι δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα του ΣΑΑΥ, τη σοβαρότητα της υπνηλίας ή την αποτελεσματικότητα του ύπνου, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και συννοσηρότητες<sup>83</sup>.

#### **x) Νόσος του Parkinson**

Πρόσφατα, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση είναι πιθανότερο να αναπτύξουν νόσο του Parkinson. Ωστόσο, η σημασία της σοβαρότητας της ψωρίασης, του τρόπου ζωής και των μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης της νόσου δεν έχει ακόμη καθοριστεί<sup>84</sup>.

#### **xi) Οστεοπόρωση**

Τόσο ο TNF $\alpha$ , όσο και η IL-6, που βρίσκονται αυξημένα σε ασθενείς με ψωρίαση, διεγείρουν την επανααπορρόφηση των οστών. Αυξημένα επίπεδα αυτών των κυτοκινών βρίσκονται σε γυναίκες που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση και σε παιδιά με ιδιοπαθή οστεοπόρωση<sup>85</sup>. Σε μία μελέτη σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, δεν βρέθηκε διαφορά στην οστική πυκνότητα μεταξύ υγιών μαρτύρων και ασθενών με ψωρίαση και PsA, ωστόσο, τα οστεοπορωτικά κατάγματα ήταν πιο συχνά στις ασθενείς με ψωρίαση και ΨΑ.<sup>86</sup>

#### **xii) Στυτική Δυσλειτουργία**

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι υπάρχει υψηλότερη συχνότητα σεξουαλικής δυσλειτουργίας σε άτομα με ψωρίαση. Η ψωρίαση έχει δυσμενή επίδραση στη συνολική ποιότητα ζωής και στη σεξουαλική ζωή των ατόμων, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στυτική δυσλειτουργία. Πιθανώς σχετίζεται με αθηροσκλήρωση και ως εκ τούτου, μπορεί να αποτελέσει και έναν πρώιμο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής νόσου που είναι ιδιαίτερα συχνός σε ασθενείς με ψωρίαση. Η κατάθλιψη που συνοδεύει πολλές

φορές την ψωρίαση δεν φαίνεται να έχει επιπρόσθετες αρνητικές επιπτώσεις στη σεξουαλική δυσλειτουργία των ανδρών με ψωρίαση. Επίσης πολλά φάρμακα που χορηγούνται στην ψωρίαση έχουν συσχετισθεί με στυτική δυσλειτουργία, όπως η μεθοτρεξάτη και τα ρετινοειδή. Προς το παρόν συνιστάται να αξιολογείται με μεγαλύτερη προσοχή ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των ασθενών με τεκμηριωμένη στυτική δυσλειτουργία.<sup>87</sup>

## 2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Το Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ) είναι μία παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, όπως κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αθηρογενετική δυσλιπιδαιμία, δυσγλυκαιμία και υπέρταση. Αποτελεί μία σύνθετη διαταραχή που έχει πάρει επιδημικό χαρακτήρα στις δυτικές κοινωνίες και σχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.<sup>88</sup> Πρόσφατα και άλλες διαταραχές, όπως οι χρόνιες προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές καταστάσεις, η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος και η άπνοια ύπνου έχουν προστεθεί στην οντότητα του συνδρόμου, καθιστώντας τον ορισμό ακόμα πιο περίπλοκο. Επίσης δεν υπάρχει ακόμη καθολικά αποδεκτός παθογενετικός μηχανισμός ή σαφώς καθορισμένα διαγνωστικά κριτήρια, ενώ εξακολουθεί να υπάρχει συζήτηση ως προς το αν αυτή η οντότητα αντιπροσωπεύει ένα συγκεκριμένο σύνδρομο ή αποτελεί έναν συνδυασμό παραγόντων κινδύνου που θέτουν το άτομο σε ιδιαίτερο κίνδυνο.

### 2.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Διάφορες ομάδες ειδικών έχουν αναπτύξει διάφορα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, από τα οποία τα πιο ευρέως αποδεκτά είναι του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, της ευρωπαϊκής ομάδας για τη μελέτη της αντίστασης στην ινσουλίνη (European Group for the Study of Insulin Resistance-EGIR), του Εθνικού Προγράμματος εκπαίδευσης χοληστερόλης των ΗΠΑ- the National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), της διεθνής ομοσπονδία για τον διαβήτη (IDF International Diabetes Federation), the American Association of Clinical Endocrinology (AACE), and the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)<sup>89, 90, 91</sup>.

Όλες οι ομάδες συμφωνούν στον πυρήνα του μεταβολικού συνδρόμου που είναι η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση. Τα δύο ευρέως χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο είναι του IDF και του NCEP:ATP III (πίνακας 2), τα οποία επικεντρώνονται κυρίως στην

κοιλιακή παχυσαρκία, σε αντίθεση με τα κριτήρια των AACE, WHO και EGIR που επικεντρώνονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

## Πίνακας 2. Κριτήρια NCEP: ATP III

Παρουσία τουλάχιστον τριών από τις παρακάτω συνθήκες:

Συνθήκες	Κριτήρια
Κοιλιακή παχυσαρκία : Αυξημένη περιμέτρος μέσης	Άνδρες: $\geq 102\text{cm}$ Γυναίκες: $\geq 88\text{cm}$
Υπερτριγλυκεριδαιμία	$\geq 150\text{ mg/dL}$
Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης	Άνδρες: $< 40\text{ mg/dL}$ , Γυναίκες: $< 50\text{ mg/dL}$
Αρτηριακή Υπέρταση	ΑΠ $> 130/85\text{ mm Hg}$
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	Γλυκόζη νηστείας $> 100\text{ mg/dL}$

Σύμφωνα με τον ορισμό του **IDF**, ένας άνθρωπος ορίζεται ότι πάσχει από μεταβολικό σύνδρομο όταν εμφανίζει κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης  $>94\text{cm}$  για τους άνδρες και  $>80\text{cm}$  για τις γυναίκες) και τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω παράγοντες:

- Αυξημένα τριγλυκερίδια  $\geq 150\text{ mg/dL}$  ( $1.7\text{ mmol/L}$ ) ή θεραπεία για διαταραχή των λιπιδίων
- μειωμένη HDL  $< 40\text{ mg/dL}$  στους άνδρες και  $< 50\text{ mg/dL}$  στις γυναίκες ή θεραπεία για χαμηλή HDL
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση: συστολική ΑΠ  $\geq 130$  ή διαστολική ΑΠ  $\geq 85\text{ mm Hg}$  ή θεραπεία για διεγνωσμένη υπέρταση
- Αυξημένη γλυκόζη νηστείας  $\geq 100\text{ mg/dL}$  ή διεγνωσμένος σακχαρώδης διαβήτης II

Εάν το BMI  $>30\text{kg/m}^2$ , τότε θεωρείται ότι ο ασθενής έχει κεντρική παχυσαρκία και η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης δεν είναι αναγκαία.

Σύμφωνα με τον **Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ)**, τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου είναι τα εξής:

Διαβήτης τύπου 2 ή διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή αντοχή στην ινσουλίνη ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και 2 ή περισσότερα από τα παρακάτω:

- Δείκτης μάζας σώματος  $>30 \text{ kg/m}^2$  ή λόγος περιμέτρου μέσης-περίμετρος ισχύων  $>0.90$  (άνδρες) ή  $>0.85$  (γυναίκες)
- Τριγλυκερίδια  $>150\text{mg/dL}$
- HDL  $<35\text{mg/dL}$  (άνδρες) και  $<40\text{mg/dL}$  (γυναίκες)
- Αρτηριακή πίεση  $>140/90 \text{ mmHg}$
- Μικροαλβουμινουρία

## 2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου συχνά συμβαδίζει με την επίπτωση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2)<sup>92</sup>.

Όσον αφορά στην παχυσαρκία τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, ο επιπολασμός αυξήθηκε από 1,1% το 1980 σε 3,85 το 2015<sup>93</sup>, ενώ πλέον η παχυσαρκία δεν θεωρείται νόσος των ευημερούντων κοινωνιών. Η μεγαλύτερη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε σε χώρες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό δείκτη. Μεταξύ του 1990 και του 2015, ο παγκόσμιος αριθμός θανάτων που σχετίζεται με υψηλό ΔΜΣ αυξήθηκε κατά 28,3%. Σύμφωνα με τα στοιχεία του NHNES, κατά την περίοδο 1988-2010, ο μέσος ΔΜΣ στις ΗΠΑ αυξήθηκε κατά 0,37% ετησίως τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες και η περίμετρος της μέσης (WC) αυξήθηκε κατά 0,37 και 0,27% ετησίως αντίστοιχα<sup>93</sup>. Η παχυσαρκία, ωστόσο, δεν είναι πάντα συνώνυμη με το ΜΣ. Υπάρχουν τα λεγόμενα μεταβολικά υγιή παχύσαρκα άτομα (ΜΥΠ) που έχουν υψηλό επίπεδο ευαισθησίας στην ινσουλίνη και δεν πάσχουν από υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και τα άλλα χαρακτηριστικά του ΜΣ<sup>94</sup>.

Στην Κίνα, μεταξύ του 1992 και του 2002, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε από 14,6 σε 21,8%. Η συχνότητα εμφάνισης του ΜΣ αυξήθηκε από 8 σε 10,6% στις αστικές περιοχές και σε 4,9 έως 5,3% στις αγροτικές περιοχές.<sup>96</sup>

Όσον αφορά στον διαβήτη, σύμφωνα με τον IDF, ο παγκόσμιος επιπολασμός του διαβήτη είναι 8,8% το 2015 και αναμένεται να αυξηθεί στο 10,4% μέχρι το 2040. Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στην περιοχή της Βόρειας Αμερικής και της Καραϊβικής (11,5%). Περισσότεροι από τους μισούς ανθρώπους με διαβήτη ζουν στη Νοτιοανατολική Ασία και την περιοχή του Δυτικού Ειρηνικού, ενώ ο επιπολασμός εξακολουθεί να είναι σχετικά χαμηλός στην Αφρική. Ωστόσο, τα επόμενα 25 χρόνια, αναμένεται ο ρυθμός ανάπτυξης του διαβήτη να είναι ένας από τους υψηλότερους παγκοσμίως στην υποσαχάρια Αφρική και τη Μέση Ανατολή / Βόρεια Αφρική.<sup>95</sup>

Σύμφωνα με τα στοιχεία του CDC, περίπου 30,2 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω ή 12,2% των ενηλίκων στις ΗΠΑ είχαν διαβήτη τύπου 2, ενώ το ένα τέταρτο αυτών των ατόμων (23,8%) δεν γνώριζαν ότι είχαν διαβήτη. Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ2 αυξάνεται με την ηλικία, φτάνοντας στο 25,2% μεταξύ των ηλικιωμένων στις ΗΠΑ (ηλικίας 65 ετών και άνω).

Ωστόσο, όσον αφορά στο μεταβολικό σύνδρομο δεν έχουμε παρόμοια δεδομένα, διότι είναι πιο δύσκολο να μετρηθεί, αλλά δεδομένου ότι το ΜΣ είναι περίπου τρεις φορές πιο συχνό από τον διαβήτη, μπορεί να εκτιμηθεί ότι στις ΗΠΑ το ένα τρίτο περίπου των ενηλίκων των ΗΠΑ πάσχουν από ΜΣ, ενώ ο παγκόσμιος επιπολασμός αφορά περίπου το ένα τέταρτο του παγκόσμιου πληθυσμού. Με άλλα λόγια, πάνω από ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι στον κόσμο επηρεάζονται σήμερα από ΜΣ.<sup>97</sup>

Τα ποσοστά επιπολασμού του ΜΣ ποικίλλουν ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του. Για παράδειγμα, μια έρευνα στο Ιράν το 2007 έδειξε ότι ο επιπολασμός του ΜΣ ήταν περίπου 34,7% βάσει των κριτηρίων του ATP III, 37,4% βάσει του ορισμού IDF και 41,6% βάσει των κριτηρίων του ATP III / AHA / NHLBI. Στην Τυνησία, ο επιπολασμός ήταν 45,5% με βάση τα κριτήρια IDF, ενώ βάσει των κριτηρίων ATP III ήταν 24,3%. Σε όλες τις χώρες της Μέσης Ανατολής, ο επιπολασμός ήταν πολύ υψηλότερος στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.<sup>98</sup>

Μία πρόσφατη μεταανάλυση με μεγάλο αριθμό δείγματος από 17 διαφορετικές χώρες έδειξε ότι 5-7% των νεαρών ενηλίκων (ηλικίας 18 έως 30 ετών) πάσχει από ΜΣ, ενώ 1/3 των συμμετεχόντων είχαν τουλάχιστον ένα κριτήριο του ΜΣ θετικό, με την χαμηλή HDL να είναι το πιο συνηθισμένο.<sup>99</sup>

Σύμφωνα με την έρευνα του National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006 που έγινε στις ΗΠΑ περίπου το 34% του πληθυσμού πάνω από 20 χρονών πληρούσε τα κριτήρια ATP III του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Ο επιπολασμός του ΜΣ αυξάνεται τόσο με την ηλικία όσο και με την αύξηση του BMI και στα δύο φύλα. Πιο συγκεκριμένα, 20% των ανδρών και 16% των γυναικών κάτω των 40 ετών, 41% των ανδρών και 37% των γυναικών 40-59 ετών και 52% των ανδρών και 54% των γυναικών άνω των 60 ετών πληρούσαν τα κριτήρια. Επιπλέον, οι υπέρβαροι άνδρες έχουν 6 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν ΜΣ συγκριτικά με τους λιποβαρείς, ενώ στους παχύσαρκους ο κίνδυνος αυξάνεται σχεδόν 32 φορές.<sup>100</sup>

Στην Ελλάδα, σε έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2005, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες κυμαίνεται στο 24.5% σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP ATP III, ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια IDF ο επιπολασμός βρέθηκε 43.4%. Ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία και στα δύο φύλα. Από 4,8% μεταξύ των συμμετεχόντων ηλικίας 19-29 ετών, έφτασε στο 43% στους συμμετέχοντες άνω των 70 ετών, ενώ συνολικά η Ελληνική Μουσουλμανική Κοινότητα, με δίαιτα υψηλή σε κορεσμένα λιπαρά, είχε τον υψηλότερο επιπολασμό ΜΣ (35,2%), γεγονός που αποδεικνύει ότι οι διατροφικές συνήθειες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΜΣ.<sup>101</sup>

Σε μία άλλη μεγάλη μελέτη που έγινε στην Αττική το 2004 σε 2282 ασθενείς, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του ΜΣ ήταν 19.8% σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP ATP III. Όσον αφορά στο φύλο το 25.2% των ανδρών έπασχε από ΜΣ, ενώ στις γυναίκες το 14.6%, ενώ οι περισσότεροι από αυτούς (74% των γυναικών και 78% των ανδρών) δεν γνώριζαν ότι πάσχουν από ΜΣ. Και σε αυτή τη μελέτη παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού του ΜΣ με την ηλικία.<sup>102</sup>

### **2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Το ΜΣ έχει αναγνωριστεί ως μια προφλεγμονώδης και προθρομβωτική κατάσταση, ωστόσο η παθοφυσιολογία του δεν είναι πλήρως κατανοητή. Τα κύρια χαρακτηριστικά του που είναι η κεντρική παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η

υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία μπορούν να μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία του.

### Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ινσουλίνη παράγεται από το πάγκρεας σε απόκριση στην υπεργλυκαιμία και διεγείρει την απορρόφηση της γλυκόζης στους διάφορους ιστούς-στόχους (ήπαρ, λιπώδης ιστός, σκελετικού μύες). Στους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης μέσω του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 στην κυτταρική επιφάνεια. Στον σκελετικούς μύες και στο ήπαρ, η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση του γλυκογόνου από τη γλυκόζη και αναστέλλει τη γλυκογονόλυση. Στο ήπαρ, η ινσουλίνη μειώνει επίσης την ηπατική γλυκονεογένεση, εμποδίζοντας την εισροή περισσότερης γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος. Στον λιπώδη ιστό, η ινσουλίνη αναστέλλει τη λιπόλυση και διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης. Το αποτέλεσμα όλων αυτών των διεργασιών είναι η αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης, η μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και η αύξηση της μετατροπής της γλυκόζης σε γλυκογόνο και λίπος<sup>103</sup>. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη αυξάνει την τοπική ροή αίματος στους ιστούς μέσω της ενεργοποίησης του eNOS, οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή και αυξημένη παροχή γλυκόζης και ινσουλίνης στους ιστούς. Το eNOS (nitric oxide synthase 3) είναι κυρίως υπεύθυνο για τη δημιουργία NO (μονοξείδιο του αζώτου) στο αγγειακό ενδοθήλιο. Το NO παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της προσκόλλησης των λευκοκυττάρων και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.<sup>104</sup> Στην αντίσταση στην ινσουλίνη, τα λιπώδη, τα μυϊκά και τα ηπατικά κύτταρα δεν ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη και τα επίπεδα της κυκλοφορούσας γλυκόζης παραμένουν υψηλά, ενώ μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα του NO στο αγγειακό ενδοθήλιο.

### Παχυσαρκία

Ο λιπώδης ιστός, όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 1.9 ii, θεωρείται πλέον ένα ενεργό ενδοκρινές και παρακρινές όργανο, το οποίο εκκρίνει μια ποικιλία βιοδραστικών ουσιών, τις αδιποκίνες, όπως τη λεπτίνη και τη ρεζιστίνη, τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNFα), την ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και την



αγγειοτενσίνη II, οι οποίες προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και την υπέρταση, και τον αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου 1 (PAI-1), ο οποίος σχετίζεται με θρομβογενείς αγγειακές παθήσεις. Τα λιποκύτταρα γίνονται υπερτροφικά και υπερπλαστικά λόγω της υψηλής θερμιδικής πρόσληψης, γεγονός που οδηγεί σε υποξία. Η υποξία με τη σειρά της οδηγεί σε νέκρωση των κυττάρων, διήθηση μακροφάγων και παραγωγή αδιποκινών, όπως ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α), καθώς και (PAI-1)<sup>105</sup>. Εκτός αυτού, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία απελευθερώνονται από το σπλαχνικό λίπος συμβάλλουν στη δημιουργία οξειδωτικού στρες.

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μια φλεγμονώδης κυτοκίνη που παίζει ζωτικό ρόλο στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη τύπου 2. Αυξημένα επίπεδα IL-6 έχουν βρεθεί στο λιπώδη ιστό ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία, και επίσης σε ασθενείς με ΜΣ, αλλά και σε ασθενείς με υπέρταση, αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακές παθήσεις<sup>106</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικών, βρέθηκε ότι η χρόνια έκθεση στην IL-6 οδήγησε σε αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία.<sup>107</sup>

Ο TNF-α είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής σε πολλές καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης και της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ έχει βρεθεί ότι δρα παρακρινικά, μειώνοντας την ευαισθησία της ινσουλίνης στα λιποκύτταρα.<sup>108</sup>

Ο PAI-1 δρα αναστέλοντας τον ενεργοποιητή πλασμινογόνου και αποτελεί έναν προθρομβωτικό παράγοντα. Η κυκλοφορία του PAI-1 αυξάνεται σε παχύσαρκους ασθενείς με ΜΣ, καθώς και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ενώ υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας του ΜΣ και της συγκέντρωσης του PAI-1 στο πλάσμα των ασθενών.<sup>109</sup>

Επίσης, η αδιπονεκτίνη, μια σημαντική αδιποκίνη με αντιφλεγμονώδη δράση που προστατεύει από την ανάπτυξη ΣΔ2, την υπέρταση και τις αρτηριοσκληρωτικές αγγειακές παθήσεις, είναι μειωμένη σε άτομα με συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, αλλά και σε ασθενείς που πάσχουν από ΜΣ. Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει τις προ-αθηρογόνες μοριακές οδούς, όπως την προσκόλληση μονοκυττάρων σε ενδοθηλιακά κύτταρα, την πρόσληψη οξειδωμένης LDL (OxLDL) από τα μακροφάγα και τον πολλαπλασιασμό μεταναστευμένων λείων μυϊκών κυττάρων με τη δράση αυξητικών παραγόντων που προέρχονται από αιμοπετάλια.<sup>105</sup>

Επιπλέον, πρόσφατα αναγνωρισμένες αδιποκίνες, όπως η βισφατίνη, καθώς και τα ένζυμα που εκφράζονται στο λιπώδη ιστό, όπως η νεπριλυσίνη, και αυξητικοί παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 21, ένας σημαντικός ρυθμιστής της γλυκόζης και του μεταβολισμού των λιπιδίων βρίσκονται υπό έρευνα σχετικά με το ρόλο τους στην παθογένεση του ΜΣ<sup>110</sup>.

### **Αθηρογόνος Δυσλιπιδαιμία**

Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η σπλαγχνική παχυσαρκία σχετίζονται με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία. Τα βασικά χαρακτηριστικά της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας είναι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και η αύξηση της μικρής πυκνότητας LDL<sup>111</sup>.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αθηρογόνου δυσλιπιδαιμία με διάφορους τρόπους. Αυξάνει τη λιπόλυση, με αποτέλεσμα να παράγονται ελεύθερα λιπαρά οξέα. Στο ήπαρ, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα χρησιμεύουν ως υπόστρωμα για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Επίσης τα ελεύθερα λιπαρά οξέα σταθεροποιούν την παραγωγή της apoB, της κύριας λιποπρωτεΐνης σωματιδίων λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), με αποτέλεσμα την παραγωγή περισσότερων VLDL. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη αποικοδομεί κανονικά το apoB μέσω διαδρομών που εξαρτώνται από την PI3K, επομένως η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει άμεσα την παραγωγή VLDL. Τρίτον, η ινσουλίνη ρυθμίζει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η οποία αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της κάθαρσης του VLDL. Έτσι, η υπερτριγλυκεριδαιμία στην αντίσταση στην ινσουλίνη είναι αποτέλεσμα τόσο της αύξησης της παραγωγής VLDL όσο και της μείωσης της κάθαρσης της VLDL. Η VLDL μεταβολίζεται σε λιποπρωτεΐνες και μικρής πυκνότητας LDL, οι οποίες προάγουν τον σχηματισμό αθηρώματος. Τα τριγλυκερίδια στη VLDL μεταφέρονται στην HDL με τη βοήθεια της πρωτεΐνη μεταφοράς CETP (cholesterol ester transport protein). Η εμπλουτισμένη με τριγλυκερίδια HDL αποτελεί καλύτερο υπόστρωμα για την ηπατική λιπάση, οπότε απομακρύνεται ταχέως από την κυκλοφορία, αφήνοντας λιγότερα σωματίδια HDL να συμμετέχουν στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης από το αγγειακό σύστημα<sup>112</sup>.

## **Δυσλειτουργία ενδοθηλίου**

Το οξειδωτικό στρες, η υπεργλυκαιμία, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, καθώς και οι φλεγμονώδεις αδιποκίνες επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου. Η ρεξιστίνη, η IL-6 και ο TNFα που παράγονται από το σπλαγγνικό λίπος επιδρούν δυσμενώς στην φωσφορυλίωση του eNOS, με αποτέλεσμα μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO στο αγγειακό σύστημα. Εκτός αυτού, ο TNFα ενεργοποιεί άμεσα την NADPH οξειδάση, αυξάνοντας την παραγωγή υπεροξειδίου. Ο TNFα επίσης διεγείρει τη λιπόλυση, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω της αύξησης των ενεργών μορφών οξυγόνου και αυξημένης παραγωγής ενδοθηλίνης 1 (ET-1).<sup>113</sup>.

## **2.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Ενώ υπάρχουν ορισμένα γονίδια που συνδέονται με την παχυσαρκία και το ΜΣ, η επιδημική αύξηση του ΜΣ σε σύντομο χρονικό διάστημα καθιστά τη γενετική προδιάθεση ένα δευτερεύον συστατικό. Ωστόσο, η επιγενετική φαίνεται να παίζει μεγαλύτερο ρόλο στην εμφάνιση του ΜΣ. Η παχυσαρκία των γονέων μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία στους απογόνους μέσω επιγενετικών αλλαγών στα σπερματοζώαρια ή στα ωάρια ή συχνότερα στο περιβάλλον της μήτρας, ενώ τα παιδιά παχύσαρκων γονέων υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική πριν από τη σύλληψη των παιδιών είναι λιγότερο επιρρεπή στην παχυσαρκία / ΜΣ από τα παιδιά που γεννήθηκαν πριν από τη βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Επιδημιολογικές μελέτες επίσης έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ενδομήτριας διατροφής των εμβρύων, αλλά και της μεταγεννητικής διατροφής και ανάπτυξης του παιδιού και της εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή. Αυτό το φαινόμενο φαίνεται να συμβαίνει μέσω μειωμένης μεθυλίωσης του DNA του γονιδίου IGF2 στους απογόνους και υπερμεθυλίωσης δύο γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία-της λεπτίνη και του TNF. Σε ζωικά μοντέλα τρωκτικών, όπου οι μητέρες είτε υποσιτιζόντουσαν είτε έτρωγαν υπερβολικά, παρατηρήθηκαν επιγενετικές αλλαγές που επηρέασαν τους αυξητικούς παράγοντες, τη λιπογένεση, τον έλεγχο της όρεξης και την ομοιοστασία της γλυκόζης στους απογόνους.<sup>114</sup>

## 2.4 ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Οι ακριβείς υποκείμενοι μηχανισμοί που συνδέουν το ΜΣ με την ψωρίαση είναι αρκετά πολύπλοκοι και δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί. Παρόλο που οι μελέτες επιπολασμού καθιστούν σαφή τη σχέση μεταξύ της ψωρίασης και του μεταβολικού συνδρόμου, δεν μπορούν να καθορίσουν με ακρίβεια την κατεύθυνση αυτής της σχέσης. Στην πραγματικότητα η σχέση μεταξύ των δύο αυτών συνθηκών είναι δυνητικά αμφίδρομη, με την ψωρίαση να ευνοεί την ανάπτυξη παχυσαρκίας και την παχυσαρκία να προδιαθέτει στην εμφάνιση μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης.<sup>115</sup> Ο ίδιος συσχετισμός παρατηρείται επίσης μεταξύ της ψωριασικής αρθρίτιδας και της παχυσαρκίας, καθώς και μεταξύ παιδικής ψωρίασης και παχυσαρκίας. Μια μετα-ανάλυση 16 επιδημιολογικών μελετών, συμπεριλαμβανομένων 2.1 εκατομμυρίων άτομα έχουν δείξει ότι οι ψωριασικοί ασθενείς παρουσιάζονται αυξημένοι συχνότητα εμφάνισης και επικράτηση της παχυσαρκίας, με σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της ψωρίασης και της παχυσαρκίας (συγκεντρωτικές αποδόσεις Αναλογία 1,46 για ήπια ψωρίαση έναντι 2,23 για σοβαρή ψωρίαση)<sup>115, 83</sup>. Από την άλλη πλευρά, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ψωρίασης, με μια θετική συσχέτιση με την αύξηση του ΔΜΣ<sup>116</sup>.

Η ψωρίαση και το ΜΣ μοιράζονται πολλαπλούς κοινούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς, οι οποίοι επηρεάζονται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ συχνά συνδέονται και με μεταβολικές διαταραχές οι οποίες συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με ψωρίαση. Γενικά, μια χρόνια προ-φλεγμονώδης κατάσταση χαρακτηρίζει και τις δύο ασθένειες, η οποία επηρεάζει αμφίδρομα τις δυο ασθένειες<sup>117</sup>.

Η ψωρίαση, όπως έχει αναφερθεί και στα προηγούμενα κεφάλαια, είναι μια T διαμεσολαβούμενη φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση Th-1, Th-17 και Th-22 κυττάρων, τα οποία οδηγούν σε τοπική υπερπαραγωγή πολλαπλών προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών από λεμφοκύτταρα και κερατινοκύτταρα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση, συμπεριλαμβανομένων του TNF- $\alpha$ , ιντερλευκίνης (IL) -6, IL-1, IL-17, IL-22, IL23, αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και ιντερφερόνη- $\gamma$ <sup>44,45,118</sup>. Αυτοί οι παράγοντες μεταναστεύουν στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας αντίσταση στην

ινσουλίνη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, αγγειογένεση και υπερπηκτικότητα, κοινά χαρακτηριστικά των φλεγμονωδών παθήσεων και των καρδιαγγειακών βλαβών.

Όσον αφορά στο μεταβολικό σύνδρομο, η συσσώρευση σπλαγχνικού και κοιλιακού λίπους, η οποία αποτελεί βασικό κριτήριο του ΜΣ, αποτελεί σημαντική πηγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και αδιποκινών, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης.<sup>119</sup>

Τα μακροφάγα και T-κύτταρα διεγείρουν την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό και εκκρίνουν μεγάλο αριθμό αδιποκινών και προφλεγμονωδών παραγόντων όπως TNF-α, IL-6, λεπτίνη, ρεζιστίνη, VEGF, παράγοντες πήξης, οι οποίοι επάγουν μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση χαμηλού βαθμού, συμβάλλοντας περαιτέρω στην ανάπτυξη συστηματικής αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσγλυκαιμίας, αθηρογενετικής δυσλιπιδαιμίας, και αγγειακής δυσλειτουργίας<sup>120</sup>.

Επιπλέον στοιχεία δείχνουν ότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, που υπάρχει σε ασθενείς με ΜΣ, ειδικά στις πιο σοβαρές μορφές της (στεατοηπατίτιδα και προχωρημένη ίνωση) επιδεινώνει την συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη, προκαλεί αθηρογενετική δυσλιπιδαιμία και απελευθερώνει μια σειρά προφλεγμονωδών, προ-θρομβωτικών, προ-οξειδωτικών και προ-ινωτικών μεσολαβητών (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6, ινωδογόνο, αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1, αυξητικό παράγοντα β), οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης. Είναι πιθανό ότι η απελευθέρωση αυτών των μεσολαβητών από το στεατικό και το φλεγμονώδες ήπαρ μπορεί επίσης να επηρεάσει δυσμενώς τη σοβαρότητα της ψωρίασης, μέσω της αύξησης του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων, της αυξημένης φλεγμονής και της ρύθμισης διαφόρων μορίων προσκόλλησης. Επιπρόσθετα, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες μειώνουν και τη δράση της αδιπονεκτίνης, μιας αδιποκίνης με αντιφλεγμονώδη και αντι-αθηρογόνο δράση, αλλά και δράση ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη<sup>121</sup>.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα αδιπονεκτίνης μειώνονται στους ασθενείς με ψωρίαση και ότι οι θεραπείες με αντι-TNF-α παράγοντες, εκτός των άλλων, μπορεί να αυξήσουν και τη δράση της αδιπονεκτίνης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αδιπονεκτίνη μπορεί επίσης εν μέρει να εμπλέκεται στην εξέλιξη της ψωρίασης. Ενδιαφέρον επίσης προκαλεί το γεγονός ότι η παραγωγή IL-17 από T-κύτταρα, ο ρόλος της οποίας στην παθογένεση του η ψωρίαση έχει αποδειχθεί, φαίνεται να

καταστέλλεται επίσης από την αδιπονεκτίνη. Μια πρόσφατη πειραματική μελέτη σε ζωικά μοντέλα έχει δείξει πρόληψη και πιθανή αναστροφή του ΜΣ μετά από χορήγηση χαμηλής δόσης IL-17<sup>118, 122</sup>.

Όσον αφορά στο γενετικό υπόβαθρο των δύο αυτών νοσημάτων, έχει βρεθεί διαταραχή στην μεταγραφή γονδίων που σχετίζονται σημαντικά τόσο με την ψωρίαση όσο και με διάφορες άλλες μεταβολικές διαταραχές, όπως της ρενίνης, του κυτταροτοξικού αντιγόνου 4 λεμφοκυττάρων T (CTLA4) και του υποδοχέα Toll like receptor 3 (TLR3). Επίσης τα γονίδια PSORS2-4, CDKAL1 και ApoE4, έχουν επίσης εμπλακεί στην κοινή γενετική ευαισθησία της ψωρίαση και του ΜΣ<sup>123</sup>.

## **2.5 ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ**

Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν δύο μεταanalύσεις που εξετάζουν τον επιπολασμό του ΜΣ σε ασθενείς με ψωρίαση.

Η πρώτη μεταανάλυση περιλαμβάνει 12 μελέτες, με συνολικά 1.4 εκατομμύρια συμμετέχοντες, από τους οποίους περίπου 42.000 είχαν ψωρίαση. Από τις μελέτες αυτές, 5 χρησιμοποίησαν τα κριτήρια NCEP ATP III, ενώ μόνο 3 από αυτές τις μελέτες μελέτησαν τη σχέση μεταξύ ΜΣ και σοβαρότητας της ψωρίασης. Με βάση τα αποτελέσματα των αναλύσεων, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση κυμαίνεται από 14% έως 40%. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος για τους ασθενείς με ψωρίαση να αναπτύξουν ΜΣ βρέθηκε 2.26 (95% CI, 1.70-3.01). Επίσης οι ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ψωρίαση έχουν 1.22, 1.56 και 1.98 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΜΣ, αντίστοιχα<sup>124</sup>. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και του μεταβολικού συνδρόμου.

Σε μια μετανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2016 και περιελάμβανε 17 μελέτες μεταξύ 2010 και 2016, ο επιπολασμός του ΜΣ κυμαινόταν από 20% έως 50% μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση, ενώ βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας και της διάρκειας της νόσου και του επιπολασμού του ΜΣ. Όταν μελετήθηκε η σχέση μεταξύ της ψωρίασης και του κάθε κριτηρίου του ΜΣ ξεχωριστά, βρέθηκε υψηλότερος επιπολασμός κοιλιακής παχυσαρκίας, αυξημένης γλυκόζης αίματος και υπέρτασης στους ψωριασικούς ασθενείς, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου<sup>124</sup>.

Σε άλλη μεταανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2017 και περιελάμβανε 35 μελέτες με συνολικό αριθμό 1,450,188 συμμετεχόντων, ο επιπολασμός του ΜΣ μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση κυμάνθηκε από 4.3% έως 66%.<sup>133</sup> Τα κριτήρια ωστόσο που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του ΜΣ παρουσιάζουν μία ετερογένεια. Σε άλλες μελέτες χρησιμοποιήσαν τα NCEP-ATP III ή τα South Asian Modified version of the NCEP-ATP III κριτήρια, άλλες τα IDF και σε άλλες έγινε κλινική αξιολόγηση. Ο σχετικός κίνδυνος για τους ασθενείς με ψωρίαση βρέθηκε πάνω από διπλάσιος συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό.<sup>133</sup>

Σε μία μελέτη που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο σε 4000 περίπου ασθενείς με ψωρίαση, βρέθηκε ότι το 34% των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια NCEP ATP III. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση και με τη σοβαρότητα της ψωρίασης. Το 32% των ασθενών με ήπια νόσο (adj. OR 1,22, 95% CI 1,11-1,35), 36% με μέτρια ψωρίαση και το 40% αυτών με σοβαρή ψωρίαση έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο. Μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις βρέθηκαν μεταξύ της ψωρίασης και της ηλικίας και του φύλου, όπου ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΜΣ ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος στις νεώτερες ηλικιακές ομάδες και στις γυναίκες.<sup>125</sup>

Σε μία μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη που έγινε στην Κορέα σε 9.718.591 ασθενείς μελετήθηκε η αντίστροφη σχέση ΜΣ και ψωρίασης, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών με ΜΣ που ανέπτυξαν ψωρίαση. Βρέθηκε ότι το ΜΣ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψωρίασης μετά από μία δετή περίοδο παρακολούθησης. Ο κίνδυνος για ανάπτυξη ψωρίασης αυξάνεται όσο περισσότερα κριτήρια πληρεί ο ασθενής. Η επίπτωση της ψωρίασης στην ομάδα των ασθενών με ΜΣ ήταν υψηλότερη σχετικά με την ομάδα ελέγχου (2.45% έναντι 2.01%,  $P < 0.001$ ). Επίσης η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είχε μεγαλύτερη ηλικία, μεγαλύτερη αναλογία γυναικών, έπινε πιο πολύ αλκοόλ, και είχε υψηλότερα ποσοστά υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και ΣΔ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.<sup>126</sup>

## **B) ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Η μελέτη αυτή αποσκοπεί στη διερεύνηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση που προσήλθαν στο ιατρείο ψωρίασης της Β' Δερματολογικής κλινικής του Αττικού Νοσοκομείου το πρώτο τρίμηνο του 2018.

### **2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΡΕΥΝΑΣ**

Οι ασθενείς που προσήλθαν στο ιατρείο κατά το χρονικό διάστημα του πρώτου τριμήνου του 2018 εξετάσθηκαν προκειμένου να διαπιστωθεί το ποσοστό εκείνων που πληρούν τα κριτήρια του IDF για το μεταβολικό σύνδρομο. Συνολικά εξετάσθηκαν 157 ασθενείς με ψωρίαση. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν: φύλο, ηλικία, σωματομετρικά χαρακτηριστικά, όπως ύψος, βάρος, περίμετρος μέσης, δείκτης μάζας σώματος (BMI), συνήθειες τρόπου ζωής όπως κάπνισμα και χρήση αλκοόλ, καταγραφή των χαρακτηριστικών της ψωρίασης, όπως ο τύπος της ψωρίασης, η διάρκεια της νόσου, η ύπαρξη ψωριασικής ονυχίας και ψωριασικής αρθρίτιδας, το PASI, PGA, DLQI και η ύπαρξη άλλων νοσημάτων και συνοσηροτήτων, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία.

### **3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα IBM-SPSS version 24 for Windows. Η συσχέτιση των κατηγορικών μεταβλητών έγινε με την δοκιμασία  $\chi^2$ , ενώ η σύγκριση των ποσοτικών μεταβλητών ανά κατηγορίες ασθενών έγινε με την δοκιμασία t test ή Matt-Witney test ανάλογα την κατανομή της μεταβλητής. Αμφίπλευρη τιμή  $p < 0.05$  θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική, ενώ τιμές μεταξύ 0.05 και 0.1 θεωρήθηκαν οριακά στατιστικώς σημαντικές.

### **4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Τα αποτελέσματα τόσο των κατηγορικών όσο και των συνεχών μεταβλητών παρουσιάζονται στους πίνακες 3 και 4 αντίστοιχα.



**Πίνακας 3.** Κλινικά και εργαστηρικά δεδομένα των ασθενών με ψωρίαση και ΜΣ (N=46) και των ασθενών με ψωρίαση χωρίς ΜΣ (N=111) (Κατηγορικές μεταβλητές)

Κατηγορικές Μεταβλητές	Ψωριασικοί Ασθενείς με ΜΣ N=46	Ψωριασικοί ασθενείς χωρίς ΜΣ N=111	p-value
Φύλο			<b>0.04</b>
Ανδρες (N, %)	33 (71.7%)	60 (54%)	
Γυναίκες (N, %)	13 (28.3%)	51 (46%)	
Έναρξη Ψωρίασης			<b>&lt;0.001</b>
Πρώιμη έναρξη (<40ετών)	16 (34.7%)	73 (65.7%)	
Όψιμη έναρξη (>50ετών)	19 (41.3%)	15 (13.5%)	
Μορφές ψωρίασης			<b>0.02</b>
Κατά πλάκας	40 (86.9%)	100 (90.1%)	
Παλαμών-πελμάτων	3 (6.5%)	0 (0%)	
Ανάστροφη	1 (2.1%)	0 (0%)	
Σταγονοειδής	0 (0%)	7 (6.3%)	
Ονύχων	0 (0%)	1 (0.9%)	
Κατά πλάκας & άλλο	2 (4.5%)	3 (2.7%)	
Ψωριασική αρθρίτιδα (N, %)	14 (30.4%)	30 (27%)	0.65
Κάπνισμα (N, %)	13 (28.2%)	26 (23.4%)	0.52
Κατανάλωση Αλκοόλ (N, %)	7 (15.2%)	7 (6.3%)	<b>0.07</b>
Υπέρταση, (N, %)	39 (84.7%)	29 (26.1%)	<b>&lt;0.001</b>
PGA score, (N, %)			0.19
None	4/35 (11.4%)	14/99 (14.1%)	
Minimal	20/35 (57.1%)	37/99 (37.4%)	
Moderate	6/35 (17.1%)	21/99 (21.2%)	
Severe	4/35 (11.4%)	12/99 (12.1%)	
Very severe	1/35 (2.9%)	15/99 (15.1%)	

Τα δεδομένα εκφράζονται ως αριθμός (ποσοστό επί τις %)

**Πίνακας 4.** Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών με ψωρίαση και ΜΣ (N=46) και των ασθενών με ψωρίαση χωρίς ΜΣ (N=111) (Συνεχείς μεταβλητές)

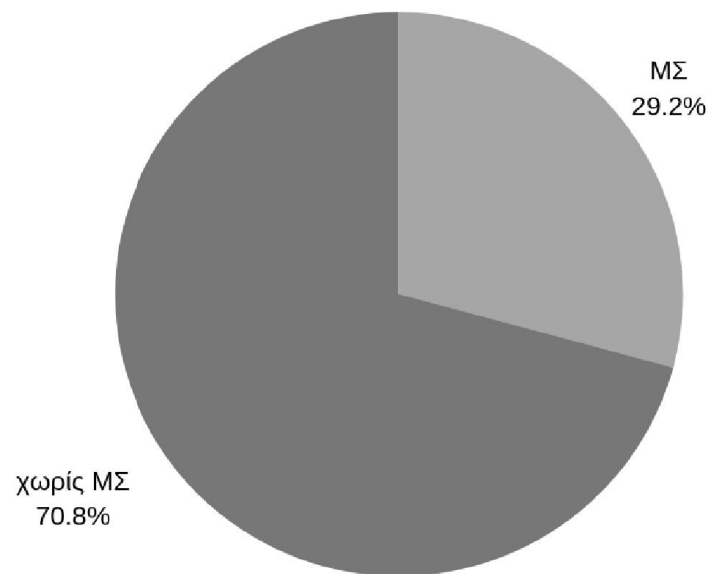
Συνεχείς Μεταβλητές	Ψωριασικοί ασθενείς με ΜΣ N=46	Ψωριασικοί ασθενείς χωρίς ΜΣ N=111	p-value
Ηλικία (έτη), (μέση ΤΑ)	63.17 (±10.71)	51.34 (±13.62)	<0.001
Ηλικία έναρξης ψωρίασης (έτη)	44.77 (±16.11)	31.09 (±15.55)	<0.001
Διάρκεια ψωρίασης (έτη)	18.57 (±13.55)	19.60 (±12.86)	0.67
Βάρος (Kg)	96.70 (±20.52)	82.86 (±22.10)	<0.001
Περίμετρος μέσης (cm)	114.47 (±16.26)	99.3 (±19.79)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33.13 (±6.72)	28.67 (±7.51)	<0.001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	192.17 (±124.65)	97.72 (±44.60)	0.006
HDL (mg/dl)	33.75 (±7.77)	58.85 (±16.54)	<0.001
Γλυκόζη αίματος (mg/dl)	121.57 (±39.66)	93.27 (±14.07)	0.02
PASI score	3.35 (±3.73)	4.89 (±5.61)	0.10
DLQI	6.19 (±7.08)	6.28 (±6.63)	0.94

Οι μεταβλητές εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. BMI: Body Mass Index. ΜΣ: Μεταβολικό Σύνδρομο

Συνολικά εξετάστηκαν 157 ασθενείς, 93 άνδρες (59.2%) και 64 γυναίκες (40.8%). Από τους ασθενείς αυτούς το 29.2% βρέθηκε να πληροί τα κριτήρια IDF για το μεταβολικό σύνδρομο (εικόνα 7).

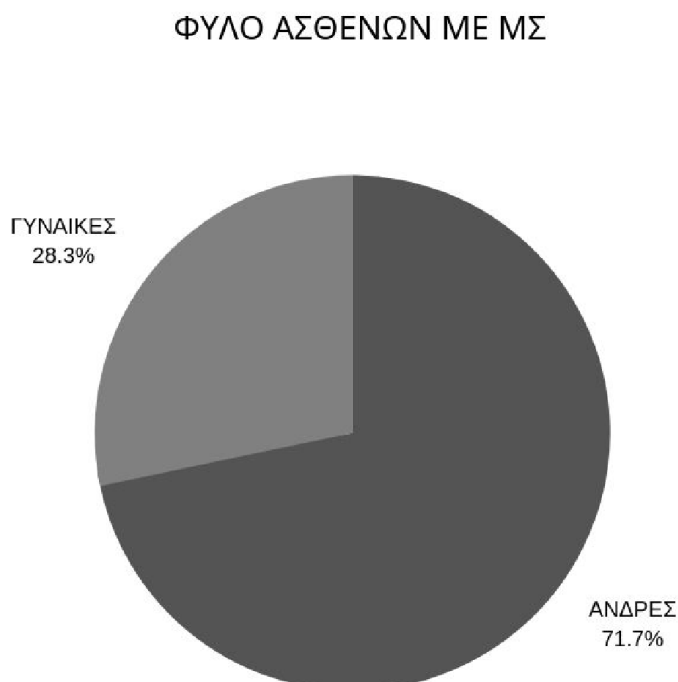
Εικόνα 7. Επιπολασμός ΜΣ σε ασθενείς με ψωρίαση

#### ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ (ΠΡΩΤΟ 3ΜΗΝΟ 2018)



Όσον αφορά στο φύλο βλέπουμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΜΣ ήταν άνδρες (71.7%,  $p=0.02$ ) (εικόνα 8)

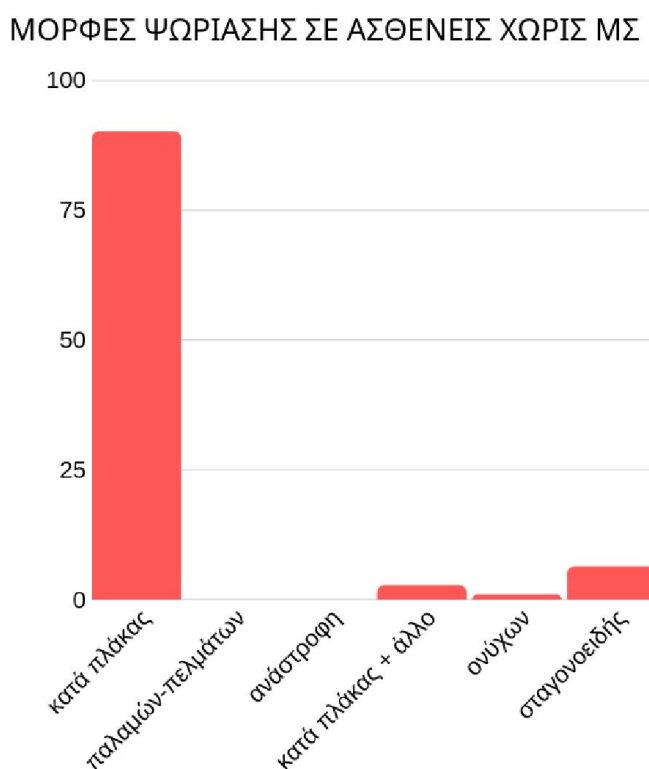
Εικόνα 8. Φύλο ψωριασικών ασθενών με ΜΣ



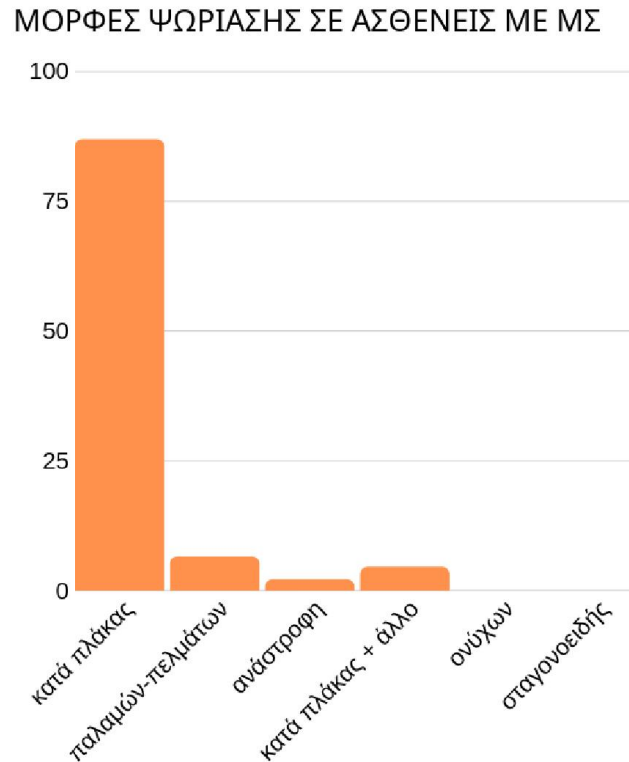
Όσον αφορά στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, η μέση ηλικία τους ήταν 63.17 ( $\pm 10.71$ ), ενώ η μέση ηλικία έναρξης της ψωρίασης ήταν 44.77 έτη ( $\pm 16.11$ ) ( $p < 0.001$ ). Η μέση ηλικία των ασθενών χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ήταν 51.34 ( $\pm 13.62$ ), ενώ η μέση ηλικία έναρξης ψωρίασης στους ασθενείς αυτούς ήταν 31.09 ( $\pm 15.55$ ) έτη, ( $p < 0.001$ ). Η μέση διάρκεια της νόσου είναι 18.57 έτη στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, ενώ στους ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο 19.6 ( $p = 0.67$ , διαφορά στατιστικώς μη σημαντική). Το μέσο βάρος των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο ήταν 96.7 kg, ενώ των ασθενών χωρίς μεταβολικό σύνδρομο 82.86 kg ( $p < 0.001$ ), η μέση περίμετρος μέσης 114.47 cm και 99.3 cm αντίστοιχα ( $p < 0.001$ ) και το μέσο BMI 33.13  $\text{kg}/\text{m}^2$  και 28.67  $\text{kg}/\text{m}^2$  αντίστοιχα ( $p < 0.001$ ). Το 84.7% των ψωριασικών ασθενών με ΜΣ είχαν υπέρταση, έναντι 26.1% ( $p < 0.001$ ) των ασθενών χωρίς ΜΣ. Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ ΜΣ και PASI, DLQI και PGA.

Και στις δύο ομάδες ασθενών η ψωρίαση κατά πλάκας βρέθηκε σε μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου 87% στους ασθενείς με ΜΣ και 91% στους ασθενείς χωρίς ΜΣ). Ωστόσο βλέπουμε ότι στους ασθενείς με ΜΣ παρατηρείται στο 6.5% ψωρίαση παλαμών-πελμάτων και στο 2.1% ανάστροφη ψωρίαση, ενώ στους ασθενείς χωρίς ΜΣ δεν παρατηρήθηκε καμία από αυτές τις δύο μορφές ψωρίασης ( $p=0.02$ ). Επίσης παρουσίασαν σε μεγαλύτερο ποσοστό περισσότερους από έναν τύπο ψωρίασης, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν ΜΣ. (4.5% και 2.7% αντίστοιχα,  $p=0.02$ ). Αντίθετα σε ασθενείς με ΜΣ δεν παρατηρήθηκε καθόλου σταγονοειδής ψωρίαση, ενώ στους ασθενείς χωρίς ΜΣ παρατηρήθηκε σε ποσοστό 6.3% ( $p=0.02$  (εικόνες 9 και 10)).

Εικόνα 9. Μορφές ψωρίασης σε ασθενείς χωρίς ΜΣ



Εικόνα 10. Μορφές ψωρίασης σε ασθενείς με ΜΣ



Επιπλέον 34.7% των ασθενών με ΜΣ είχαν πρόιμη έναρξη ψωρίασης έναντι 65.7% των ασθενών χωρίς ΜΣ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ψωρίαση και ΜΣ είχαν όιμη έναρξη ψωρίασης (>50 ετών) 41.3%, ενώ αντίθετα μόνο 13.5% των ασθενών χωρίς ΜΣ είχαν όιμη έναρξη ψωρίασης. Οριακή στατιστικώς σημαντική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει και με την κατανάλωση αλκοόλ, καθώς το ποσοστό των ασθενών με ΜΣ που κατανάλωναν αλκοόλ ήταν 15.2% έναντι 6.3% ( $p=0.07$ ) των ασθενών χωρίς ΜΣ. Αντίθετα, το κάπνισμα δεν παρουσιάζει συσχέτιση σε αυτή την σειρά ασθενών. Επίσης συσχέτιση δεν βρέθηκε ούτε με την ύπαρξη ψωριασικής αρθρίτιδας. ( $p=0.65$ ).

Επιπλέον, όσον αφορά στα κριτήρια του ΜΣ ξεχωριστά, βρέθηκαν όλα στατικώς σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΜΣ συγκριτικά με τους ασθενείς με ψωρίαση χωρίς ΜΣ.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην εργασία μας ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους ψωριασικούς ασθενείς βρέθηκε 29.2% σύμφωνα με τα κριτήρια IDF. Με βάση τη βιβλιογραφία ο επιπολασμός του ΜΣ κυμαίνεται από 4.3%-66% ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν και το δείγμα των ασθενών<sup>124-128,130</sup>. Πιο συγκεκριμένα σε μελέτες που χρησιμοποίησαν τα κριτήρια IDF για τον προσδιορισμό του ΜΣ, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 13% έως 53%<sup>129-134</sup>.

Στη μελέτη μας το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ψωρίαση που πληρούσαν τα κριτήρια για ΜΣ ήταν άνδρες (71.7%,  $p=0.02$ ). Στη βιβλιογραφία βλέπουμε ότι σε μερικές μελέτες η πλειοψηφία των ασθενών με ψωρίαση που πάσχουν από ΜΣ είναι γυναίκες<sup>130,134</sup>, ενώ σε άλλες δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων<sup>128,135,136</sup>. Από την άλλη μεριά, μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2015 έδειξε ότι το ΜΣ εμφανίζεται πιο συχνά σε άνδρες με ψωρίαση απ' ότι σε γυναίκες (28% έναντι 23%,  $p<0.001$ )<sup>129</sup>.

Επιπλέον, τόσο στη μελέτη μας όσο και στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, αλλά και με την ηλικία έναρξης της ψωρίασης<sup>128-130,134-136</sup>. Στη μελέτη μας οι ψωριασικοί ασθενείς με ΜΣ είχαν μεγαλύτερη μέση ηλικία και μέση ηλικία έναρξης ψωρίασης συγκριτικά με του ασθενείς χωρίς ΜΣ (63.17 έτη έναντι 51.34 και 44.77 έναντι 31.09 αντίστοιχα,  $p<0.001$ ). Επομένως, φαίνεται ότι οι ασθενείς με όψιμη έναρξη ψωρίασης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΜΣ. Όσον αφορά στους δύο υπότυπους ψωρίασης (πρώιμης και όψιμης έναρξης ψωρίασης), παρόλο που κλινικά φαίνονται παρόμοιοι, στη βιβλιογραφία βλέπουμε ότι υπάρχουν δεδομένα που τις παρουσιάζουν ως δύο γενετικά διακριτές οντότητες<sup>137</sup>. Η πρώιμη έναρξη συμβαίνει σε ηλικία <40 ετών και αντιπροσωπεύει το 75% περίπου των περιπτώσεων, ενώ η όψιμη έναρξη αφορά ηλικίες >40 ετών και με μία κορυφή μεταξύ 55 και 65 ετών. Η πρώιμη φαίνεται να έχει ισχυρότερο γενετικό και αυτοάνοσο υπόβαθρο (παρόμοιο με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1), ενώ στην όψιμη φαίνεται να παίζει σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια της η παχυσαρκία (παρομοίως με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2)<sup>138</sup>. Γενετικά έχει φανεί ότι το αλληλόμορφο HLA-Cw6 σχετίζεται με την πρώιμη έναρξη και όχι με την όψιμη. Πράγματι, αυτό το αλληλόμορφο βρίσκεται σε περίπου 43-54% των ασθενών με πρώιμη έναρξη, αλλά μόνο στο 17-29% των ασθενών με όψιμη ψωρίαση, ποσοστό συγκρίσιμο με τον γενικό πληθυσμό, στον

οποίο η συχνότητα βρέθηκε 14-20%<sup>139</sup>. Επίσης έχει βρεθεί ότι υπάρχει αξιοσημείωτη διαφορά στην κινητοποίηση και μετανάστευση των επιδερμικών κυττάρων Langerhans (LCs) μεταξύ ασθενών με πρώιμη και όψιμη έναρξη ψωρίασης<sup>139</sup>. Σε υγιείς μάρτυρες η ευαισθητοποίηση του δέρματος, ή η ενδοδερμική ένεση είτε του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNF-α) ή της ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1β) διεγείρει την κινητοποίηση των κυττάρων LCs και την μετανάστευσή τους στους λεμφαδένες<sup>139, 140</sup>. Στο μη επηρεασμένο δέρμα των ασθενών με πρώιμη έναρξης ψωρίαση παρατηρείται εξασθένιση της μετανάστευσης των LCs μετά την έκθεση σε αλλεργιογόνα εξ επαφής, στον TNF-α ή στην IL-1β in vivo<sup>141</sup>. Ωστόσο, στην όψιμη έναρξης ψωρίαση υπάρχει μείωση της κινητοποίησης και μετανάστευσης σε απόκριση στον TNF-α, αλλά φυσιολογικές αποκρίσεις στην IL-1β<sup>141</sup>. Επίσης πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι στην πρώιμη έναρξη ψωρίασης, η μετανάστευση LCs είναι εξασθενημένη ως αποτέλεσμα έκθεσης στην IL-17A, η οποία φαίνεται να προκαλεί μεταβολές στο πρωτεϊνωμα των κερατινοκυττάρων. Ωστόσο, στην όψιμη έναρξη η IL-17A δεν φαίνεται να έχει την ίδια παθολογία, τουλάχιστον στο υγιές από ψωρίαση δέρμα των ασθενών<sup>141</sup>. Επομένως, φαίνεται ότι στην όψιμη έναρξη τα κερατινοκύτταρα έχουν διαφορετικό φαινότυπο από εκείνον της πρώιμης νόσου, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί σημαντικές διαφορές στην κινητοποίηση των LCs. Αυτό μπορεί να έχει σχέση τόσο με την παθολογία της ψωρίασης, καθώς τα LCs παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης του δέρματος, όσο και με τον τρόπο αντιμετώπισης και διαχείρισης των αυτών διαφορετικών τύπων της ψωρίασης.

Οριακώς σημαντική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει και με την κατανάλωση αλκοόλ (15.2% των ασθενών με ΜΣ, έναντι 6.3% των ασθενών χωρίς ΜΣ,  $p=0.07$ ). Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη πολλών προβλημάτων υγείας. Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξε ότι η ήπια έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συνέβαλε στην αύξηση των συγκεντρώσεων λιπιδίων, της περιμέτρου της μέσης και των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας σε σύγκριση με αυτούς που δεν κατανάλωναν αλκοόλ.<sup>142</sup> Η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ έχει επίσης αναφερθεί ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη της υπέρτασης και συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία είναι η βασική παθοφυσιολογία του ΜΣ.<sup>142</sup> Ωστόσο η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του επιπολασμού του ΜΣ στον γενικό πληθυσμό παραμένει ασαφής και αμφιλεγόμενη. Η καθημερινή ελαφριά έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει δείξει ότι σχετίζεται με



χαμηλότερο επιπολασμό ΜΣ σε αρκετές μελέτες, ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ΜΣ και της κατανάλωσης οινοπνεύματος.<sup>143</sup>

Στη δική μας εργασία δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά τόσο με τη διάρκεια της ψωρίασης και την εμφάνιση ΜΣ ( $p=0.67$ ), όσο και με τη σοβαρότητα της ψωρίασης, η οποία εκφράζεται με τους δείκτες PASI, DLQI και PGA. Στατιστικώς μη σημαντική διαφορά βρέθηκε και με το κάπνισμα. Η απουσία συσχέτισης μεταξύ σοβαρότητας της ψωρίασης, καπνίσματος και ΜΣ μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των ασθενών μας είναι παλαιοί ασθενείς του ιατρείου και έχουν ήδη διαγνωσθείσα ψωρίαση και λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες ή άλλες θεραπείες για τη νόσο. Επιπλέον, το ιατρείο ψωρίασης του Αττικού Νοσοκομείου, ευαισθητοποιεί από την αρχή τους ασθενείς με ψωρίαση για τους καρδιομεταβολικούς κινδύνους που αντιμετωπίζουν και τη σημασία της διακοπής του καπνίσματος.

Στη βιβλιογραφία βλέπουμε ωστόσο ότι σε αρκετές μελέτες φαίνεται να υπάρχει μια δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ σοβαρότητας της ψωρίασης και ανάπτυξης ΜΣ<sup>124,126-129,133</sup>. Σε μια μεταανάλυση που περιελάμβανε δεδομένα από 35 μελέτες έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΜΣ σε σοβαρή ψωρίαση ήταν 1.98, ενώ για την ήπια ψωρίαση 1.22.<sup>133</sup> Ωστόσο και άλλες μελέτες, όπως και στη δική μας, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ΜΣ και σοβαρότητας της ψωρίασης.<sup>135, 144</sup>

Όσον αφορά στην μορφή ψωρίασης, η πλειοψηφία των ασθενών είχε ψωρίαση κατά πλάκας τόσο στη μελέτη μας όσο και στη βιβλιογραφία<sup>129-133</sup>. Ωστόσο στη μελέτη μας οι ασθενείς με ΜΣ εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ανάστροφη ψωρίαση και ψωρίαση παλαμών-πελμάτων.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και το μεταβολικό σύνδρομο έχει υψηλό επιπολασμό μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση<sup>124-133</sup>. Αυτό δείχνει ότι το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα κοινό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι δερματολόγοι στην κλινική διαχείριση ασθενών με ψωρίαση. Με την αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας και του διαβήτη στον γενικό πληθυσμό, το μεταβολικό σύνδρομο θα γίνει πιθανώς ένα ακόμη πιο έντονο πρόβλημα τις επόμενες δεκαετίες, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση. Η σχέση μεταξύ της φλεγμονής του δέρματος και των μεταβολικών δυσλειτουργιών δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ωστόσο, τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι μοιράζονται ένα

κοινό γενετικό υπόβαθρο και κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν αυτή την επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και του μεταβολικού συνδρόμου. Μια χρόνια προ-φλεγμονώδης κατάσταση χαρακτηρίζει και τις δύο ασθένειες, η οποία επηρεάζει αμφίδρομα τις δύο ασθένειες.

Η ψωρίαση είναι μια T διαμεσολαβούμενη φλεγμονώδης νόσος και χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση των Th-1, Th-17 και Th-22 κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε τοπική υπερπαραγωγή πολλαπλών προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα λεμφοκύτταρα και τα κερατινοκύτταρα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση, όπως του TNF- $\alpha$ , της ιντερλευκίνης (IL) -6, IL-1, IL-17, IL-22, IL23, του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και της ιντερφερόνης- $\gamma$ . Αυτοί οι παράγοντες μεταναστεύουν στη συστηματική κυκλοφορία, προκαλώντας αντίσταση στην ινσουλίνη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, αθηροσκλήρυνση, αγγειογένεση και υπερπηκτικότητα, κοινά χαρακτηριστικά των φλεγμονωδών και καρδιομεταβολικών παθήσεων.<sup>38,47</sup>

Το μεταβολικό σύνδρομο περιλαμβάνει μια ομάδα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, κοινούς και με την ψωρίαση τόσο στην παθογένεση όσο και στην έκβαση των νόσων. Αυτοί περιλαμβάνουν την κοιλιακή παχυσαρκία, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αύξηση του κοιλιακού και σπλαγχνικού λίπους οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, αδιποκινών και ελεύθερων λιπαρών οξέων, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης. Επάγουν μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση χαμηλού βαθμού, συμβάλλοντας περαιτέρω στην ανάπτυξη συστηματικής αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσγλυκαιμίας, αθηρογενετικής δυσλιπιδαιμίας, και αγγειακής δυσλειτουργίας.<sup>115-117</sup> Ωστόσο οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν αυτές τις δύο ασθένειες, καθώς και η κατεύθυνση της σχέσης, δεν είναι πλήρως κατανοητές και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων τόσο για την ψωρίαση όσο και για το μεταβολικό σύνδρομο.

Η εργασία αυτή υπογραμμίζει την ανάγκη να ευαισθητοποιηθούν όλοι οι δερματολόγοι σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ψωρίαση. Επιπλέον είναι σημαντικό να εξετάζονται όλοι οι ασθενείς με ψωρίαση για καρδιαγγειακούς και μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και να τους παρέχεται μία ολιστική διαχείριση και θεραπεία από μία ομάδα ιατρών που θα

περιλαμβάνει δερματολόγους, καρδιολόγους, ενδοκρινολόγους, ρευματολόγους, παθολόγους, αλλά και κλινικούς διατροφολόγους. Ωστόσο οι δερματολόγοι μπορούν και πρέπει να διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην έγκαιρη αναγνώριση και άμεση παραπομπή για αξιολόγηση και θεραπεία των μεμονωμένων παραγόντων του ΜΣ σε ασθενείς με ψωρίαση. Επίσης, η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, του BMI και της περιφέρειας μέσης, αλλά και ένας πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, είναι διαδικασίες που πρέπει να διεξάγονται κατά τη διάρκεια μιας δερματολογικής εξέτασης προκειμένου να αποκτήσει ο δερματολόγος μια πλήρη κλινική εικόνα και να διασφαλίσει ότι η θεραπεία θα είναι προσαρμοσμένη στις μεμονωμένες ανάγκες των ασθενών. Τέλος είναι σημαντικό όλοι οι ασθενείς με ψωρίαση να ενημερώνονται και να ευαισθητοποιούνται από τον δερματολόγο τους για όλους τους καρδιαγγειακούς κινδύνους που διατρέχουν και να συνειδητοποιήσουν τη σημασία της υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής με σκοπό την πρόληψη της παχυσαρκίας και του ΜΣ.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης μας περιλαμβάνεται το γεγονός ότι το δείγμα των ασθενών μας προέρχεται από το εξειδικευμένο κέντρο ψωρίασης που λειτουργεί εδώ και δεκαετίες στο Αττικό Νοσοκομείο, στο οποίο γίνεται λεπτομερής καταγραφή και παρακολούθηση των ασθενών με ψωρίαση. Ωστόσο η εργασία μας παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, η μελέτη μας διεξήχθη σε ένα ιατρικό κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης και έτσι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έχουν υψηλότερη σοβαρότητα ψωρίασης και η πλειοψηφία λαμβάνει βιολογικούς παράγοντες ή άλλες συστηματικές θεραπείες για την ψωρίαση. Δεύτερον, το παρόν αποτέλεσμα βασίστηκε σε μια μονοκεντρική μελέτη και ενδέχεται να μην είναι αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Τρίτον ο αριθμός του δείγματος είναι μικρός και τέλος δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου.

Συμπερασματικά οι ασθενείς με ψωρίαση εμφανίζουν μεγάλη συχνότητα εμφάνισης ΜΣ, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες προοπτικές μελέτες, πολυκεντρικού τύπου, ασθενών μαρτύρων με μεγάλο αριθμό δείγματος ώστε να αποσαφηνισθεί η συσχέτιση ΜΣ και ψωρίασης. Επιπλέον χρειάζεται και η συμβολή της βασικής και μεταφραστικής έρευνας ώστε να ανακαλυφθούν και νέοι θεραπευτικοί στόχοι για τους ασθενείς με ψωρίαση και ΜΣ.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. World Health Organization (WHO). Global Report on Psoriasis. Geneva: World Health Organization, 2016
2. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:704–8.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496–509.
4. Deng Y, Cang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Jun;50(3):377-89.
5. Adriana Rendon, Knut Schäkel. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar; 20(6): 1475
6. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Sep; 13(3):450-6
7. Guinot C, Latreille J, Perrussel M, Doss N, Dubertret L, French Psoriasis Group. Psoriasis: characterization of six different clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2009 Aug; 18(8):712-9
8. Marcel C. Pasch. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs*. 2016; 76: 675–705.
9. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: nail disease in psoriatic arthritis—clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):790–794
10. Rigopoulos D, Papanagiotou V, Daniel R 3rd, Piraccini BM. Onychomycosis in patients with nail psoriasis: a point to point discussion. *Mycoses*. 2017 Jan;60(1):6-10.
11. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Dec;28(12):1690-5.

12. Ahu Yorulmaz and Ferda Artuz. A study of dermoscopic features of nail psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Feb; 34(1): 28–35.
13. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):957-970.
14. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug; 54(8):2665-73
15. Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 545-68
16. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 915-23
17. Papadavid E, Katsimbri P, Kapniari I, Koumaki D, Karamparpa A, Dalamaga M, Tzannis K, Boumpas D, Rigopoulos D. Prevalence of psoriatic arthritis and its correlates among patients with psoriasis in Greece: results from a large retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct;30(10):1749-1752.
18. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44:141–8
19. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. Review: enthesitis: new insights into pathogenesis, diagnostic modalities, and treatment. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 312-22.
20. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol* 2013; 40: 1357-9
21. Kotsis K, Voulgari PV, Tsifetaki N, et al. Anxiety and depressive symptoms and illness perceptions in psoriatic arthritis and associations with physical health-related quality of life. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1593-601.
22. WHO. Global Report on Psoriasis. 2016

23. Rosa Parisi, Deborah P.M. Symmons, Christopher E.M. Griffiths, Darren M. Ashcroft. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377-85
24. Abdel-Hafez K, Abdel-Aty MA, Hofny ERM. Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt. *Int J Dermatol.* 2003;42(11):887–92
25. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol.* 1996;35(9):633–9
26. Ding X, Wang T, Shen Y, Wang X, Zhou C, Tian S et al. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities. *Eur J Dermatol.* 2012;22(5):663–7
27. Perera A, Atukorale DN, Sivayogan S, Ariyaratne VS, Karunaratne LA. Prevalence of skin diseases in suburban Sri Lanka. *Ceylon Med J.* 2000;45(3):123–8
28. Chang Y-T, Chen T-J, Liu P-C, Chen Y-C, Chen Y-J, Huang Y-L et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):262–6.
29. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):23–6.
30. Quirk CJ. Skin disease in the Busselton population survey. *Med J Aust.* 1979;1(12):569–70.
31. Kilkenny M, Stathakis V, Jolley D, Marks R. Maryborough skin health survey: prevalence and sources of advice for skin conditions. *Australas J Dermatol.* 1998;39(4):233–7.
32. Plunkett A, Marks R. A review of the epidemiology of psoriasis vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1998;39(4):225–32.)
33. D.A. Springate, R. Parisi, E. Kontopantelis, D. Reeves, C.E.M. Griffiths and D.M. Ashcroft. Incidence, prevalence and mortality of patients with psoriasis: a U.K. population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2017; 176:568-569

34. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450–6.
35. Augustin M, Glaeske G, Radtke M, Christophers E, Reich K, Schaefer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633–6
36. Schmitt J, Apfelbacher C. Epidemiology of pediatric psoriasis: a representative German cross-sectional study. *Exp Dermatol.* 2010;19(2):219
37. Yamamah GA, Emam HM, Abdelhamid MF, Elsaie ML, Shehata H, Farid T et al. Epidemiologic study of dermatologic disorders among children in South Sinai, Egypt. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1180–5.
38. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Griffiths CE, Barker JN *Lancet.* 2007 Jul 21; 370(9583):263-271.)
39. Francesca Capon. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec; 18(12): 2526
40. Hani A. AlShobaili, MD, Muhammad Shahzad, MD, Abdullah Al-Marshood, MBBS, AlSayed Khalil, MD, Ahmad Settin, MD, and Issam Barrimah, MD. Genetic Background of Psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim).* 2010 Jan; 4(1): 23–29.)
41. Akira Oka, Tomotaka Mabuchi, Akira Ozawa, Hidetoshi Inoko. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. (2012).
42. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301: 555.
43. Ferenczi K, Burack L, Pope M, Krueger JG, Austin LM. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun* 2000; 14: 63–78.
44. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon- $\gamma$ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- $\alpha$ , defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is all. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752–759.

45. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 2000; 165: 6107–6115.
46. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008 Aug; 20(4):401-7.
47. Satveer K. Mahil, Francesca Capon, and Jonathan N. Barker. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016; 38: 11–27.
48. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet*. 2009;41(2):199–204. doi: 10.1038/ng.311
49. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, Dhodapkar M, Krueger JG. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*. 2004 Jan 5; 199(1):125-30.
50. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, Chimenti S, Krueger JG. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2011 Mar; 131(3):677-87.
51. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, Figueiredo A, Teixeira F, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*. 2010 Dec; 163(6):1282-90.
52. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke WD, Kunz S, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2006 May; 36(5):1309-23
53. V. Oji, T.A. Luger The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (Suppl. 93): 14-19



54. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Salek MS, Finlay AY. Translating the science of quality of life into practice: what do Dermatology Life Quality Index scores mean? *Journal of Investigative Dermatology* 2005; 125: 659-664.
55. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, Van Voorhees AS, Young M, Rittenberg S, Lebwohl MG, Horn EJ, National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol.* 2007 Feb; 143(2):239-42
56. U. Mrowietz, K. Kragballe, K. Reich, P. Spuls, C. E. M. Griffiths, A. Nast, J. Franke, C. Antoniou, P. Arenberger, F. Balieva, M. Bylaite, O. Correia, E. Daudén, P. Gisondi, L. Iversen, L. Kemény, M. Lahfa, T. Nijsten, T. Rantanen, A. Reich, T. Rosenbach, S. Segaert, C. Smith, T. Talme, B. Volc-Platzer, and N. Yawalkar. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan; 303(1): 1–10.
57. Junko Takeshita, Sungat Grewal, Sinead M. Langan, Nehal N. Mehta, Alexis Ogdie, Abby S. Van Voorhees, and Joel M. Gelfand. Psoriasis and comorbid diseases *Epidemiology. J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar; 76(3):377-390
58. Paola Di Meglio, Federica Villanova, and Frank O. Nestle. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Aug; 4(8)
59. Reich, K. (2012). The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 3–11
60. Inflammation and Atherosclerosis: The End of a Controversy. Hansson GK. *Circulation.* 2017 Nov 14; 136(20):1875-1877
61. Stephen Chu-Sung Hu and Cheng-Che E. Lan. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct; 18(10): 2211.
62. Naik HB, Natarajan B, Stansky E, Ahlman MA, Teague H, Salahuddin T, Ng Q, Joshi AA, Krishnamoorthy P, Dave J, Rose SM, Doveikis J, Playford MP, Prussick RB, Ehrlich A, Kaplan MJ, Lockshin BN, Gelfand JM, Mehta NN. 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 Dec; 35(12):2667-76

63. Erbel C, Akhavanpoor M, Okuyucu D, Wangler S, Dietz A, Zhao L, Stellos K, Little KM, Lasitschka F, Doesch A, Hakimi M, Dengler TJ, Giese T, Blessing E, Katus HA, Gleissner CA. IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis. *J Immunol.* 2014 Nov 1; 193(9):4344-55

64. Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B, Uyttenhove C, Pasterkamp G, Herbin O, Esposito B, Perez N, Yasukawa H, Van Snick J, Yoshimura A, Tedgui A, Mallat Z. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med.* 2009 Sep 28; 206(10):2067-77

65. Junko Takeshita, Sungat Grewal, SineadM.Langan, NehalN.Mehta, Alexis Ogdie, Abby S. Van Voorhees, and Joel M. Gelfand. Psoriasis and comorbid diseases *Epidemiology.. J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):377-390

66. Shanu Jindal and Nitin Jindal: Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus.* 2018 Feb; 10(2): e2195.

67. Ryan, C., & Kirby, B. (2015). Psoriasis Is a Systemic Disease with Multiple Cardiovascular and Metabolic Comorbidities. *Dermatologic Clinics*, 33(1), 41–55

68. Wakkee M, Herings RM, 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;130:962–7

69. Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol* 2011;131:1159–66

70. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dematol* 2010;138:1785–96)

71. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.* 2015 Feb; 151(2):161-9.

72. Binus AM, Han J, Qamar AA, Mody EA, Holt EW, Qureshi AA. Associated comorbidities in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May; 26(5):644-50.
73. Bárbara Isabel Roque Cunha Ferreira, , José Luís Pio Da Costa Abreu, José Pedro Gaspar Dos Reis, , and Américo Manuel Da Costa Figueiredo. Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders. A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016 Jun; 9(6): 36–43.
74. Dowlathshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014 Jun; 134(6):1542-1551
75. P. Fleming, C. Roubille, V. Richer, T. Starnino, C. McCourt, A. McFarlane, S. Siu, J. Kraft, C. Lynde, J.E. Pope, S. Keeling, J. Dutz, L. Bessette, R. Bissonnette, B. Haraoui, W.P. Gulliver. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jun;29(6):1063-70
76. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaques psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:758–764
77. Maria de Fátima Santos Paim de Oliveira, Bruno de Oliveira Rocha, and Gleison Vieira Duarte. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015 Jan-Feb; 90(1): 9–20.
78. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010 Sep; 163(3):586-92.
79. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006;142:1132–1135
80. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard MA, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Ortonne JP, Paul C. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug; 27 Suppl 3():36-46.

81. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:10–15
82. Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study. *Br J Dermatol.* 2008;159:956–960
83. Papadavid E, Dalamaga M, Vlami K, Koumaki D, Gyftopoulos S, Christodoulatos GS, Papiris S, Rigopoulos D. Psoriasis is associated with risk of obstructive sleep apnea independently from metabolic parameters and other comorbidities: a large hospital-based case-control study. *Sleep Breath.* 2017 Dec;21(4):949-958.
84. Sheu JJ, Wang KH, Lin HC, Huang CC. Psoriasis is associated with an increased risk of parkinsonism: a population-based 5-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:992–999.
85. Kastelan D, Kastelan M, Massari LP, Korsic M. Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Med Hypotheses.* 2006;67:1403–1405.
86. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R16.
87. Turel Ermertcan A, Temeltaş G, Deveci A, Dinc G, Guler HB, Ozturkcan S. Sexual dysfunction in patients with psoriasis. *J Dermatol.* 2006;33:772–778
88. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28.
89. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005, 112: 2735-2752.
90. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005, 366: 1059-1062. 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.

91. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul; 15(7):539-53
92. Mohammad G. Saklayen. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2): 12.
93. 2015 Obesity Collaborators GBD. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.*
94. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004), 2008. *Arch Int Med.* 168:1617–24
95. Ogurtsova K, Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice.* 2017;128:40–50.
96. Wang Y, Mi J, Shan X, et al. Is China facing an obesity epidemic and the consequences? The trends in obesity and chronic disease in China. *Int J Obesity.* 2007;31:177–188.
97. National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. Crude and age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized adults with diagnosed diabetes, United States, 1980–2010. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Ed. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 2012.
98. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care.* 2009 Jun; 32(6):1092-7.
99. Paul B. Nolan, Graeme Carrick-Ranson, James W. Stinear, Stacey A. Reading, and Lance C. Dalleck. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Rep.* 2017 Sep; 7: 211–215

100. R. Bethene Ervin, Ph.D., R.D., Division of Health and Nutrition Examination Surveys. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003–2006.
101. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, Petridis DI, Kapousouzi MI, Satsoglou EA, Mikhailidis DP; MetS-Greece Collaborative Group. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jul;7(4):397-405.
102. Demosthenes B. Panagiotakos, MSc, PhD, Christos Pitsavos, MD, PhD, Christine Chrysohoou, John Skoumas, Dimitris Tousoulis, Marina Toutouza, Pavlos Toutouzas, and Christodoulos Stefanadis. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. 2004
103. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr 18; 113(15):1888-904.
104. Jonk AM, Houben AJ, de Jongh RT, Serné EH, Schaper NC, Stehouwer CD. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2007 Aug; 22():252-60.
105. McCracken, E., Monaghan, M., & Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 14–20.
106. Bao P, Liu G, Wei Y. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 13491-134919
107. Bernberg E, Ulleryd MA, Johansson ME, Bergström GM. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Atherosclerosis* 2012; 221: 359-365.

108. Azzawi M, Hasleton P. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 850-859.
109. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2200-2207
110. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48
111. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2006 Jul; 116(7):1813-22.
112. Paul L. Huang. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 May-Jun; 2(5-6): 231–237.
113. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006 Apr 18; 113(15):1888-904
114. Mohammad G. Saklayen. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20(2): 12.
115. Maria Dalamaga & Evangelia Papadavid (2019): Can we better strategize our choice of pharmacotherapy for patients with co-morbid psoriasis and obesity?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, DOI: 10.1080/14656566.2019.1603294
116. Aune D, Snekvik I, Schlesinger S, et al. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of psoriasis: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*.2018;33:1163–1178
117. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Jan - Feb;36(1):21-28.
118. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71: 141-150.
119. Dalamaga M, Papadavid E. Metabolic co-morbidities and psoriasis: the chicken or the egg? *World J Dermatol*.2013;2:32–35

120. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:305-317.
121. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17:217
122. Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediat Inflamm*. 2005;2005:273-279.
123. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, Hayden K, Brodmerkel C, et al. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2012; 132: 2552- 2564
124. Armstrong, A. W., Harskamp, C. T., & Armstrong, E. J. (2013). Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*,68(4),654–662.
125. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar; 132(3 Pt 1):556-62.
126. Ha-Na Kim, Kyungdo Han, Yong-Gyu Park, Ji Hyun Lee . Metabolic syndrome is associated with an increased risk of psoriasis: A nationwide population-based study.
- 127 Choudhary S, Pradhan D, Pandey A, Khan MK, Lall R, Ramesh V, Puri P, Jain AK, Thomas G. The association of metabolic syndrome and psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019 Oct 8.
128. Xin-Yu Gui, Xiao-Ling Yu, Hong-Zhong Jin, Ya-Gang Zuo, and Chao Wu . Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: A hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2018 Jan; 9(1): 39–43.
129. K Danielsen, T Wilsgaard, AO Olsen, AE Eggen, K Olsen, PA Cassano, and A-S Furberg. Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: a population-based study of age and sex differences. *Br J Dermatol*. 2015 Feb; 172(2): 419–427.
130. Ilkin Zindancı, Ozlem Albayrak, Mukaddes Kavala, Emek Kocaturk, Burce Can, Sibel Sudogan, and Melek Koç. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012: 312463.



131. 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 Oct;41(10):898-902. doi: 10.1111/1346-8138.12614.
132. Irimie M, Oanță A, Irimie CA, Fekete LG, Minea DI, Pascu A. Cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis: a case-control study on the Brasov County population. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2015;23(1):28-35.
133. Sanminder Singh, Paulina Young, and April W. Armstrong. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2017; 12(7): e0181039.
134. Esra Adışen, Selda Uzun, Funda Erduran, and Mehmet Ali Gürer. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2018 Mar-Apr; 93(2): 205–211.
135. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68–73.
136. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, et al. Analysis of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Korean patients with psoriasis. *Ann Dermatol*. 2012;24:11–5.
137. C.E.M. Griffiths, R.D.R. Camp, J.N.W.N. Barker. Psoriasis  
T. Burns, S. Breathnach, C. Cox, C. Griffiths (Eds.), *Rook's textbook of dermatology*, Blackwell Scientific Publishing, Oxford (2004), pp. 35.31-35.69
- 138.. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Aug;15(8):461-474..
139. Shaw FL, Cumberbatch M, Kleyn CE, Begum R, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CE. Langerhans Cell Mobilization Distinguishes between Early-Onset and Late-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* (2010) 130,1940–1942; doi:10.1038/jid.2010.57;
140. Griffiths CEM, Cumberbatch M, Tucker SC et al. (2001) Exogenous topical lactoferrin inhibits allergen-induced Langerhans cell migration and cutaneous inflammation in humans. *Br J Dermatol* 144:715–25
141. Eaton LH, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CEM. Keratinocytes derived from late-onset-psoriasis skin do not impair Langerhans cell migration. *Br J Dermatol*. 2018 Nov;179(5):1208-1209. doi: 10.1111/bjd.16896.
142. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis Ellison R, Third National Health and Nutrition Examination Survey. Alcohol consumption and the prevalence

of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004 Dec; 27(12):2954-9.

143. Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Prev Med*. 2007 Apr; 44(4):328-34

144. Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, Ibler KS, Vinding GR, Knudsen KM, Jemec GB. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar; 29(3):490-7.

