

Psoriasis Sistemik Bir Hastalık mıdır? *Psoriasis, a Systemic Disease?*

Nilgün Atakan¹, Sibel Doğan²

Özet

Psoriasis deride üzeri parlak beyaz skuamlarla kaplı plaklar şeklindeki lezyonlarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın görülme sıklığı farklı etnik gruplara göre %1-3 olarak değişkenlik göstermektedir. Lezyonların saçlı deri, yüz, ekstremiteler gibi görünür bölgeleri tutması, kaşıntının eşlik etmesi, yaygın olarak topikal ajanların uygulanımı, tedavilere yanıt azlığı ve hastalığın ataklarla seyreden yineleyici karakterde olması yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkilemektedir. Psoriasis uzun yıllar epidermal hücrelerin hiperproliferasyonu sonucu gelişen bir deri hastalığı olarak düşünülmüştür. Etyopatogenezine yönelik araştırmaların hız kazanması ile artık psoriasisın immün sistem disregülasyonu sonucu gelişen ve kronik seyir gösteren otoinflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda hastalığın diğer otoinflamatuvar hastalıklarla birlikte sık görülmesi, komorbiditeler ve yaşam süresini kısaltan komplikasyonlar psoriasisın sistemik bir hastalık olduğu konusunu gündeme getirmiş ve hastalığın takip ve tedavisini farklı boyutlara taşımıştır. Bu makalede sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş ve psoriasisle benzer patogenezi paylaşan komorbiditeler üzerinde durulacaktır. (*Turk J Dermatol 2012; 6: 119-22*)

Anahtar kelimeler: Psoriasis, kronik inflamasyon, komorbidite, Crohn hastalığı, psoriatik artrit, ateroskleroz, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease which is characterized by plaques with shiny white desquamation on the skin. It affects 1 to 3% of different ethnic populations. The disease significantly lowers the quality of life for the patients as the lesions appear on visible regions such as the scalp, face and extremities causing pruritus and extensive use of topical agents with a poor rate of recovery and the disease has a recurrent course with frequent attacks. Psoriasis was previously assumed to be a cutaneous disease resulting from epidermal cell hyperproliferation for a long time. However, studies conducted on the etiopathogenesis of the disease revealed that psoriasis is a chronic autoinflammatory disease which is caused by immune system dysregulation. Recently, the frequent association of psoriasis with other autoinflammatory diseases, comorbidities and complications which indeed shorten life expectancy concluded that psoriasis is a systemic disease and created a major difference in its treatment and follow-up modalities. In this review, the comorbidities, which are shown to be related to systemic inflammation and which also share a common pathogenesis with psoriasis, will be discussed. (*Turk J Dermatol 2012; 6: 119-22*)

Key words: Psoriasis, chronic inflammation, comorbidity, Crohn's disease, psoriatic arthritis, atherosclerosis, obesity, metabolic syndrome, cardiovascular diseases

Psoriazise Sistemik Bir Hastalık Olarak Bakış

Psoriasis farklı popülasyonlarda %1-3 oranında görülen ve deride keskin sınırlı eritemli papül ve plaklar üzerinde yerleşen beyaz renkli skuamlarla karakterize tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır. Tipik klinik bulgular ve histopatolojik değişikliklerle seyreden hastalığın son yıllarda en ilgi çeken yönü kronik inflamasyonun neden olduğu değişiklikler ve komorbiditeleri olmuştur. Psoriasis ile komorbidite gösteren hastalıklar psoriatik artrit (PsA), obezite/metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkolik olmayan steatohepatoz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olarak bilinmektedir. Temel patolojileri yaygın sistemik inflamasyon olan bu hastalıkların birlikte sık görülmeleri ve yaşam kalitesini belirgin olarak olumsuz etkileyen hatta yaşam süresini kısaltan komplikasyonların ortaya çıkışı psoriasisın bir deri hastalığı olmaktan öte sistemik bir hastalık olabileceği varsayımını gündeme taşımıştır (1-3).

Patogenezi ile ilgili çalışmaların en yoğun olarak yapıldığı hastalıklardan biri olan psoriasis bugün bile etyopatogenik açıdan

tam olarak bilinmemektedir. Ancak son bilgilerin eşliğinde hastalıkta genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir etyopatogenez ve belirgin inflamasyondan söz edilebilir. Özellikle erken yaşta başlayan tip 1 psoriasisde genetik bağlantı çok belirgindir. Diğer yandan enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve travma hastalığı tetikleyen ya da şiddetlendiren çevresel faktörler olarak bilinir. Psoriasis patogenezinde hem doğal hem de kazanılmış immünitede disregülasyon mevcuttur. Genetik yatkınlığın mevcut olduğu bireylerde bilinmeyen bir antijen veya otoantijenik bir protein dentritik hücreler tarafından bölgesel lenf nodlarında patojen T lenfositlerine sunulur. Uyarılan T lenfositleri T1, T17 ve T22 alt gruplarına polarize olarak çoğalır ve dolaşıma geçer oradan da tekrar olay bölgesine doğru dermis ve epidermise göçerler. Psoriasisli hastalarda artmış sayıda olduğu gösterilen dermal plazmasitoid dentritik hücreler (pDH) yüksek düzeyde IFN-alfa salgılayarak inflamasyonu şiddetlendirir ve hücre göçünü stimüle eder. Bu hücrelerin salgıladığı IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, TNF-alfa keratinositlerden sitokin salınımı ve antimikrobiyal peptid AMP yapımını artırır. Bu olayın daha da şiddetlenmesine yol açar. IL-22 ile birlikte IL-23 anormal epider-

¹Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

²Bayrampaşa Devlet
Hastanesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Kliniği,
İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi Correspondence

Nilgün Atakan
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 305 17 04-06
E-posta:
nilguna@hacettepe.edu.tr

mal proliferasyonuna neden olurlar. Keratinositlerin harabiyeti ile ortaya çıkan nükleer artıklardan self DNA katelisinin (LL-37) ile kompleks yaparak pDH'lerin yüksek IFN-alfa sentezlemesine ve inflamasyonu şiddetlendirmesine neden olurken diğer taraftan self RNA LL-37 ile kompleks yaparak inflamatuvar DH'in sürekli ve güçlü bir şekilde T lenfositlerini uyarmasına neden olurlar. T lenfositler, keratinositler ve inflamatuvar hücrelerden salgılanan TNF-alfa, IFN-gama ve IL-8 polimorf lökositlerin yoğun olarak epidermise göçüne ve sonuçta bazal membran ve dezmozomal hasara neden olurlar. Keratinositlerdeki bu hasarlaştırma ve mitojenik sitokinlerin salınımı ile başlayan keratinosit proliferasyonu ve inflamatuvar sitokinler hastalığa kronik bir klinik seyir kazandırmaktadır (4).

Psoriasis ve Komorbiditeler

Psoriasisın immunpatogeneğinde belirgin bir şekilde inflamasyonun ön plana çıktığı ve günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edildiği görülmektedir. Daha sonra diğer inflamatuvar hastalıklarla sık birliktelik göstermesi, şiddetli olgularda sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerde bulunması ile sistemik bir hastalık olabileceği gündeme gelmiştir (5).

Son yıllarda literatür gözden geçirildiğinde çalışmaların büyük ölçüde psoriasis ve komorbiditeler üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Psoriasisın sistemik bir hastalık olabileceğinden ilk kez 1974 yılında Hoede ve arkadaşlarının (6) yazdıkları bir makalede söz edilmiştir. İnflamasyon polimorfonükleer lökositlerin akümülyasyon ve aktivasyonuna neden olan lokal hemodinamik değişiklikleri, mikrovasküler permeabilite artışını ve diğer bir dizi hücre içi reaksiyon kaskadını içeren kompleks fizyolojik bir savunma mekanizması olarak tanımlanmaktadır. İnflamatuvar hastalıkların altında yatan patolojik inflamatuvar yanıt ise tam olarak tanımlanamayan bir antijene karşı tetiklenen progresif, şiddetli ve inhibisyon mekanizmalarının uygun çalışmaması nedeniyle kontrolsüz seyreden, hedef dokuda kalıcı ve çoğu zaman geri dönüşümsüz harabiyete yol açan bir süreci kapsamaktadır. İnflamatuvar hastalıkların prototipi olarak kabul edilen otoimmün bağ dokusu hastalıklarının yanısıra günümüzde inflamasyona sekonder doku hasarı ile sonuçlanan özgün etyopatogenezi ile ateroskleroz, obezite ve diyabetes mellitus da inflamatuvar hastalıklar başlığı altında incelenmeye başlanmıştır. Psoriasis için görüş birliğine varılan son yaklaşım da psoriasisın immün sistem aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psoriasislı hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldığı yönündedir. Psoriatik hastalarda Th1-tipi sitokinlerin, çözünür adezyon moleküllerinin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve akut faz reaktanlarının yüksek seviyelerde dolanımda oldukları bilinmektedir (7-11). Güncel yaklaşımda artık sistemik inflamasyonun etkilerine maruz kalan psoriasislı hastaların takibinde diğer inflamatuvar komorbiditelerin gelişim riskleri ve oluştuğlarında bu hastalıkların da tedavilerinin erken ve etkin olarak yapılabilmesi gerekmektedir. Sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak, sekonder inflamatuvar hastalıklar olarak da bilinen psoriatik komorbiditelerin gelişme riskinin tahmininde daha spesifik ve sensitif serum belirteçlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Psoriatik komorbidite olarak tanımlanan hastalıklar obezite/metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkole bağımlı olmayan karaciğer hepatosteatozu (NASH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA) olarak tanımlanmaktadır (12-17). Bu bölümde özellikle sistemik inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiş olan komorbiditeler daha detaylı olarak gözden geçirilecektir.

Psoriasis ve Obezite/Metabolik Sendrom

Adipoz doku vücuttaki en önemli IL-6 kaynağı olarak bilinmektedir. İnflamasyon asil olarak adipoz doku ve karaciğerden salınan IL-1, IL-6 and

TNF-α kaynaklı hormonlar ve sitokinler tarafından kontrol edilir. Psoriasis ve obezite için ortak sitokin yolları tanımlanmıştır ancak psoriasis ile birliktelik gösteren obezite/metabolik sendrom olgularında hastalıkları tetikleyen sitokin yolağında obezite veya psoriasisden hangisinin öncelik ederek diğerini tetiklediği konusu net olarak aydınlatılmamıştır. Ayrıca her iki hastalık için uygun bir ortam oluşmasına sebep olacak herhangi bir ortak genetik yatkınlığın olup olmadığı da tartışmalıdır (18-20).

Obezite ve metabolik sendrom koroner kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Aslında metabolik sendrom insülin rezistansı veya glukoz intoleransı, abdominal/viseral obezite, dislipidemi (yüksek trigliserit, düşük HDL-C, yüksek LDL-C seviyeleri), yüksek kan basıncı, protrombotik durum [yüksek fibrinojen veya plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) seviyeleri] ve proinflamatuvar durum (yüksek CRP, TNF-α, IL-6 seviyeleri) gibi bir grup risk faktörünün birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. Metabolik sendromun çoğu komponentinin psoriasislı hastalarda sık olarak görüldüğü bilinmektedir (21). Psoriasislı hastalarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansında anlamlı artış saptanmıştır (OR=5.29). Yine psoriasislı hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı sıklığı artmış olarak bulunmuş ve hastaların sigara kullanımının da daha sık olduğu gösterilmiştir (22).

Erişkinlerde gösterilen yakın ilişkiye rağmen pediatrik psoriasislı hasta popülasyonu için bilgiler çok fazla değildir. Augustin ve arkadaşları (23) psoriasislı çocuklarda kontrol grubuna göre hiperlipidemi, diabet, hipertansiyon ve obezite prevalansını anlamlı olarak daha yüksek olarak saptamışlardır. Koebnick ve arkadaşları (24) kesitsel desende yaptıkları bir çalışmada artan vücut ağırlığı ile psoriasis arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Au ve arkadaşlarının (25) yaptığı bir çalışmada ise psoriasislı pediatrik hastalarda metabolik sendromun daha sık oluştuğu görüşü desteklenmiştir. Genel görüş psoriatik çocukların adipoz dokularında artış olduğu ve bu durumun ilişkili komplikasyonlar için bir risk oluşturduğu yönündendir.

Psoriasis ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, koroner arter hastalıklarının (KAH) patogeneğinde lokal ve sistemik inflamasyonun büyük rol oynadığını göstermiştir. Bhagat ve Vallance TNF-α ve IL-1'in insanlarda geçici ve geri dönüşümlü olarak endotel disfonksiyonuna neden olduğunu göstermişlerdir. Diğer taraftan yüksek miktarda IL-6 ve çözünür IL-2 düzeylerinin bozulmuş mikrovasküler fonksiyonla ilgili olduğu düşünülmektedir. TNF-α aracılığı ile tetiklenen pek çok mekanizmanın endotel disfonksiyonuna neden olduğu saptanmıştır. TNF-α endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Endotel hücrelerinin TNF-α ile karşılaşmasını takiben polimorfonükleer lökositlerin vasküler yapılaraya migrasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca TNF-α'nın, endotelde adezyonu ve dendritik hücrelerin vasküler invazyonunu sağladığı anlaşılmıştır. Dendritik hücreler en güçlü antijen sunan hücre tipidir. Bu nedenle bu hücrelerin uyarılmasını takiben T hücreleri, monosit ve makrofajların aktivasyonu gerçekleşmekte bu da vasküler inflamasyon ve sitokin üretimini beraberinde getirmektedir. Yüksek konsantrasyonda TNF-α'nın insan endotel hücrelerinin nitrik oksit sentaz (NOS) mRNA'sını doğrudan arttırdığı gösterilmiştir. Bu molekülün aynı zamanda nötrofiller, damardaki düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde serbest radikal üretimine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca TNF-α aracılığı ile gerçekleşen oksidatif stres direkt olarak endotelial hücrelerin apoptozuna neden olmaktadır. Bütün bu bilgiler endotel hücrelerinin diğer damar hücreleri ve sitokinlerden oluşan sinyallerin hedefi olduğunu göstermektedir. Endotel hücreleri ile karşılaşan sitokinler endotel aktivasyonunu sağlayarak vasküler inflamasyon

yonu düzenlerler. Endotel hücreleri uzun süre proinflamatuvar sitokinlere maruz kaldığında, oksidatif stres ve apoptoz hızlanır ve trombüs gelişir. Hızlanmış inflamasyon, vasküler disfonksiyon ve plak büyümesi iç içedir ve birbirlerini uyandır (26, 27).

Yaklaşık 35 yıl önce psoriasisli hastalarda özellikle oklüzif damar hastalıklarının sık görüldüğüne dikkat çekilmekte ve kardiyovasküler mortalitenin arttığı bildirilmektedir (28). Son yapılan çalışmalarda da psoriasisli hastalarda KAH için risk faktörlerinin prevalansı artmış olarak bulunmaktadır, özellikle hastanede yatarak tedavi gören şiddetli psoriasisli hastalarda hipertansiyon ve miyokard infarktüsü riskinin arttığı gösterilmiştir (12, 29, 30).

Yüksek TNF- α seviyeleri ile karakterize olan psoriasisli hastalarda KAH, pulmoner emboli ve serebrovasküler hastalık sıklığının da anlamlı olarak yüksek olduğu bilinmektedir (31-34). Ahlehoff ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir çalışmada, psoriasis şiddeti ile iskemik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş, ayrıca psoriasis ve atrial fibrilasyon arasında da ilişki olduğu saptanmıştır. Kohort bir çalışmada, yaş, cinsiyet, diabet, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipidemi gibi faktörler açısından düzeltmeler yapıldıktan sonra dahi, şiddetli psoriasisin major advers kardiyak olaylar açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (HR 1.53; %95 güven aralığı, 1.26-1.85). Şiddetli psoriasisin major advers kardiyak olaylar için %6.2 oranında mutlak risk oluşturduğu saptanmıştır (34). Son yıllarda yapılan oldukça geniş kapsamlı bir diğer epidemiyolojik çalışmada ise şiddetli psoriasisli hastalar ortalama olarak 5.4 yıl takip edilmiş ve psoriasisin miyokard infarktüsü (MI) için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Akut MI riskinin özellikle genç yaşta ve şiddetli psoriasisli olan hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (35). Psoriatik hastalarda ayrıca fibrinojen ve PAI-1 gibi aterotrombotik belirteçlerde de yükselme olduğu bilinmektedir (36).

Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir artritir. Psoriatik artrit psoriasisli hastaların yaklaşık %5-30'unda gözlenmektedir. Olguların çoğunda deri bulguları eklem bulgularından önce görülür. Yaklaşık %10 hastada PsA deri lezyonlarından önce başlamaktadır. Klinikte PsA değişken bir klinik spektruma sahiptir. Distal interfalangeal eklemlerin başlıca tutulduğu asimetrik oligoartrit tablosu en sık görülen tutulum şeklidir. Arthritis mutilans en yıkıcı olarak seyredip çok ciddi eklem deformitesine sebep olan formudur. Genellikle ilerleyici ve sekel bırakabilecek derecede yıkıcı bir seyir gösterdiğinden erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (8,12, 37-41). Bu nedenle hastaların romatolojik sorgulamaları yapılmalı, örneğin sabahları 30 dakikadan uzun süren el, ayak, kalça ekleminde tutukluk olup olmadığı rutin anamnezde sorgulanmalıdır, Dermatolojik muayenede, tendon, ligaman ve eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı alanlarda inflamasyon olup olmadığına, entezit ve daktilit varlığına dikkat edilmeli, gerekli görüldüğünde X-ray, serum inflamatuvar belirteçleri ve romatolojik konsültasyon istenmelidir.

Psoriasis ve Crohn Hastalığı

Psoriaziste görülen bir diğer önemli klinik birliktelik Crohn hastalığıdır (42). Çok sayıdaki çalışma Crohn hastalığı ile psoriasis arasındaki birlikteliği araştırarak hastalıkların genetik ve patojenik ortak temeline dikkat çekmektedir. Psoriasisli hastalarda Crohn hastalığı görülme riski 3 kez artmışken, Crohn hastalığı olanlarda psoriasisin ortaya çıkışı normal popülasyona göre 7 kez daha fazla olarak bulunmuştur (42, 43). Crohn hastalığının da psoriasis gibi T_H-1 dominant inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile her iki hastalığın klinik birlikteliklerinden ortak patogenez

nezi sorumlu tutulmaktadır. Her iki hastalığın birlikte gözlemlendiği vakalarda anti-TNF ajan tedavisi ile elde edilen yüksek başarı da ortak inflamatuvar patogenezi desteklemektedir (44).

Sonuç

Psoriasis patogenezinde önde gelen sistemik inflamasyon başta KAH olmak üzere pek çok inflamatuvar komorbiditeye sebep olmaktadır. Psoriasis bir çok KAH risk faktörünün arttığı bir hastalıktır ve artık kendi başına da bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezite ve metabolik sendromun hem çocuk hem de erişkin psoriasisli hastalarda sık olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle psoriasisli hastaların takibinde sistemik etkilerin varlığı, diğer komorbiditelerin gelişimi ve oluştuğunda tedavisinin erken ve etkin olarak yapılabilmesi gerekmektedir. Psoriasis tedavisi ve takibinde güncel olarak öneriler; sistemik bir hastalık olan psoriazise yaklaşımımıza, gerekli görüldüğünde sistemik ve tamamlayıcı olarak kardiyoloji, romatoloji, endokrinoloji, gastroenteroloji gibi alanlarda da değerlendirilmeler istemek ve özellikle şiddetli psoriasisli hastalarda artış gösteren önemli risk faktörlerinin monitorizasyonu için tarama ve izlem yöntemlerimizi tekrar gözden geçirmek olarak sıralanabilir. Özellikle genç ve şiddetli psoriasisli olan hastalarda ihtiyacı karşılayan uygun tedavilerin doğru zamanda başlanması önemli risk faktörlerini minimize edebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (45)

Kaynaklar

1. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUOPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2006;155:729-36. [CrossRef]
2. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-34. [CrossRef]
3. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35. [CrossRef]
4. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011;303:691-705. [CrossRef]
5. Dogan S, Atakan N. Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis? *Br J Dermatol* 2010;163:895-6. [CrossRef]
6. Hoede N, Morsches B, Holzmann H. Psoriasis, a systemic disease. *Internist (Berl)* 1974;1584:186-91.
7. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007;157:1103-15. [CrossRef]
8. Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (eds). *Braun-Falco's Dermatology*. 3rd ed. Springer, New York, 2009.
9. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80. [CrossRef]
10. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-70. [CrossRef]
11. Kaur S, Zimmer K, Leping V, Zilmer M. Comparative study of systemic inflammatory responses in psoriasis vulgaris and mild to moderate allergic contact dermatitis. *Dermatology* Aug 9. [Epub ahead of print]
12. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-6. [CrossRef]
13. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:614-24. [CrossRef]
14. Eaglstein WH, Callen JP. Dermatologic comorbidities of diabetes mellitus and related issues. *Arch Dermatol* 2009;145:467-9. [CrossRef]
15. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital based case control study. *Br J Dermatol* 2007;158:73. [CrossRef]
16. Nieman AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;10:829-35. [CrossRef]

17. Mallbris L, Ritchlin CT, Ståhle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:355-63. [\[CrossRef\]](#)
18. Xydakis AM, Case CC, Jones PH. Adiponectin, inflammation and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: The impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrin Met* 2004;89:2697-703. [\[CrossRef\]](#)
19. Bruun JM, Verdich C, Toubro, et al. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrin* 2003;148:535-42. [\[CrossRef\]](#)
20. Hamminga EA, Van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006;67:768-73. [\[CrossRef\]](#)
21. Sterry W, Strober BE, Menter A, et al. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007;157:649-55. [\[CrossRef\]](#)
22. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 2010;162:633-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Koebnick C, Black MH, Smith N, et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr* 2011;159:577-83. [\[CrossRef\]](#)
25. Au S, Goldminz M, Loo DS, et al. Association between pediatric psoriasis and the metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:1012-3. [\[CrossRef\]](#)
26. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immun Today* 1994;15:74-80. [\[CrossRef\]](#)
27. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. The inflammatory response in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:917-28. [\[CrossRef\]](#)
28. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978;99:469-75. [\[CrossRef\]](#)
29. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172:298-304. [\[CrossRef\]](#)
30. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-30. [\[CrossRef\]](#)
31. Friedewald VE, Cather JC, Gordon KB, et al. The editor's roundtable: psoriasis, inflammation, and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1119-26. [\[CrossRef\]](#)
32. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand J, et al. AJC Editor's Consensus: Psoriasis and Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1631-43. [\[CrossRef\]](#)
33. Ahlehoff O, Gislason GH, Jørgensen CH, et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2012;33:2054-64. [\[CrossRef\]](#)
34. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124:775.e1-6.
35. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41. [\[CrossRef\]](#)
36. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, et al. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clinica Chim Acta* 2003;332:23-30. [\[CrossRef\]](#)
37. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Lowell AG, Stephen I (eds). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. McGraw-Hill, New York. 2008;169-94.
38. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994;15:81-8. [\[CrossRef\]](#)
39. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:16-7. [\[CrossRef\]](#)
40. Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4. [\[CrossRef\]](#)
41. Leman J, Burden D. Psoriasis in children: a guide to its diagnosis and management. *Pediatr Drugs* 2001;3:673-80. [\[CrossRef\]](#)
42. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:805-21. [\[CrossRef\]](#)
43. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006;298:309-19. [\[CrossRef\]](#)
44. Sugita T. Targeting therapy for inflammatory diseases by anti-TNF- α biologics. *Yakugaku Zasshi* 2009;129:19-24. [\[CrossRef\]](#)
45. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26 (Suppl. 2):3-11. [\[CrossRef\]](#)