

MODELLI DI MALATTIA**PSORIASI ED ATEROSCLEROSI:
ASPETTI PATOGENETICI E CLINICI****Psoriasis and atherosclerosis:
pathogenic and clinical aspects****MATTEO PIRRO¹, ETTORE MARINI¹, MASSIMO R. MANNARINO¹,****VANESSA BIANCONI¹, KATHARINA HANSEL², LEONARDO BIANCHI², LUCA STINGENI²**¹S.C. di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia;²Sezione di Dermatologia Clinica, Allergologica e Venereologica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia**SUMMARY**

Psoriasis is a chronic inflammatory cutaneous disease with systemic involvement. Psoriatic patients have an increased incidence of atherosclerotic cardiovascular disease, that is partially attributable to the synergistic impact of both traditional cardiovascular risk factors and systemic inflammation.

In patients with psoriasis there is a greater prevalence of cardiovascular risk factors such as family history of cardiovascular events, dyslipidemia, diabetes, hypertension, obesity and metabolic syndrome. In addition, some anti-psoriatic drugs have adverse cardiovascular effects. Despite psoriasis and atherosclerosis share a consistent number of traditional cardiovascular risk factors, systemic inflammation seems to represent an additional pathogenetic link between psoriasis and atherosclerosis.

The goal of psoriatic patient management should include the therapeutic control of multiple psoriatic manifestations, but also the identification and correction of several cardiovascular risk factors. In this regard, measurement of markers of early atherosclerotic damage may allow a better prediction of cardiovascular risk in psoriatic patients. Treatment with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)-inhibitors, inhibitors of interleukin-17 (IL-17) and of p40 subunit of IL-12 and IL-23 might open a new scenario in the control of cardiovascular risk in patients with psoriasis.

This review presents the main epidemiological evidence reporting the association between psoriasis and cardiovascular disease, the shared pathogenetic mechanisms between psoriasis and atherosclerosis, the possible effects of psoriasis treatment on the progression of atherosclerotic disease and the usefull tools for the prediction of cardiovascular risk in patients with psoriasis.

Key words: *Psoriasis, skin, atherosclerosis, dyslipidemia, cardiovascular risk.*

Indirizzo per la corrispondenza

Matteo Pirro

S.C. Medicina Interna, Dipartimento di Medicina

Università degli Studi di Perugia

Piazzale L. Severi, 1 - 06132 Perugia

E-mail: matteo.pirro@unipg.it

Introduzione

La psoriasi è una malattia infiammatoria a decorso cronico-ricidivante che coinvolge l'1-4% della popolazione generale (1). È caratterizzata da lesioni cutanee eritemato-desquamative a margini netti, con prevalente localizzazione alle superfi-

ci estensorie degli arti, alla regione lombosacrale, al cuoio capelluto ed alle regioni palmo-plantari. Se ne distinguono diverse varianti cliniche: psoriasi a placche (circa l'80% di tutte le forme di psoriasi), guttata, inversa, pustolosa ed eritrodermica. Sebbene la cute sia l'organo principalmente coinvolto, la psoriasi è oggi considerata un'entità clinica complessa con coinvolgimento sistemico. Artrite psoriasica, sindrome metabolica, malattie infiammatorie intestinali e depressione sono solo alcune delle comorbidità della malattia psoriasica.

Numerosi studi hanno documentato una stretta associazione tra psoriasi e malattie cardiovascolari (2), attribuibile almeno in parte alla coesistenza in questi pazienti di condizioni che predispongono allo sviluppo dell'aterosclerosi. Nei pazienti psoriasici si riscontra infatti una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, quali dislipidemia, diabete, ipertensione, obesità e sindrome metabolica. Molte evidenze suggeriscono inoltre che la psoriasi e l'aterosclerosi possano condividere comuni meccanismi patogenetici. Tra questi, l'esposizione cronica ad uno stato infiammatorio sistemico potrebbe contribuire a promuovere la comparsa e l'evoluzione della malattia aterosclerotica nei pazienti con psoriasi. Inoltre, le terapie sistemiche tradizionali per la psoriasi, quali corticosteroidi, ciclosporina A e acitretina, specie se utilizzati per il trattamento a lungo termine, presentano effetti collaterali metabolici e vascolari.

Lo scopo di questa rassegna è presentare le principali evidenze epidemiologiche che documentano l'associazione tra malattia psoriasica e malattie cardiovascolari, i meccanismi patogenetici condivisi tra psoriasi e aterosclerosi, i possibili effetti dei farmaci sistemiche tradizionali e biotecnologici sulla progressione della malattia aterosclerotica e gli strumenti uti-

Bullett points

- La psoriasi è una malattia infiammatoria cronico-recidivante cutanea con interessamento sistemico, associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica.
- L'esposizione dei pazienti con psoriasi a molteplici fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e ad uno stato infiammatorio sistemico può spiegare parte dell'associazione epidemiologica tra psoriasi ed aterosclerosi.
- L'utilizzo di marcatori precoci di aterosclerosi può consentire di identificare i pazienti a più alto rischio cardiovascolare.
- Alcuni farmaci anti-psoriasici possono aumentare il rischio cardiovascolare, e alcune terapie cardiovascolari aggravare la psoriasi.
- La correzione dello stato infiammatorio cronico del paziente psoriasico, lo screening e la correzione dei comuni fattori di rischio cardiovascolare sono di fondamentale importanza per contenere l'eccesso di rischio cardiovascolare del paziente psoriasico.

li per predire il rischio cardiovascolare nei pazienti psoriasici.

Epidemiologia e clinica della psoriasi

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronico-recidivante, a patogenesi immunomediata, con un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita dei pazienti. Può insorgere a qualunque età, ma è più comune tra la V e la VI decade, senza predilezione di sesso (3). Uno studio osservazionale condotto in Italia nel periodo 2001-2005 su un campione di 511.532 soggetti di entrambi i sessi ha dimostrato una incidenza di circa 3 casi per 1.000 soggetti all'anno (4). Le stime di prevalenza della malattia psoriasica riportate in letteratura sono molto variabili; ciò è, almeno in parte,

da imputarsi alle differenze nelle tecniche di campionamento e alla tipologia di popolazione studiata. Fatte queste premesse, i tassi di prevalenza riportati variano dallo 0,09% in Tanzania (5) all'11,4% in Norvegia (6). La malattia appare più comune nelle popolazioni del Nord Europa e dell'Est Asiatico. Uno studio italiano del 2004, su un campione di circa 120.000 soggetti di età superiore a 45 anni, ha riscontrato una prevalenza della psoriasi del 3,5% (7).

L'impatto sociale ed economico della malattia è particolarmente significativo. La valutazione di tali aspetti è quantificabile utilizzando appropriati indicatori, quale ad esempio il DALY (Disability-Adjusted Life Years). Questo parametro si ricava dalla somma degli anni di malattia + gli anni di vita perduti; 1 DALY equivale quindi ad un anno di vita in salute perduto. Secondo il Global Burden of Disease del 2010, la psoriasi ha determinato la perdita globale di 1.050.660 DALY, un valore doppio rispetto a quello derivante dall'epatite C acuta (8).

La psoriasi è una malattia sistemica

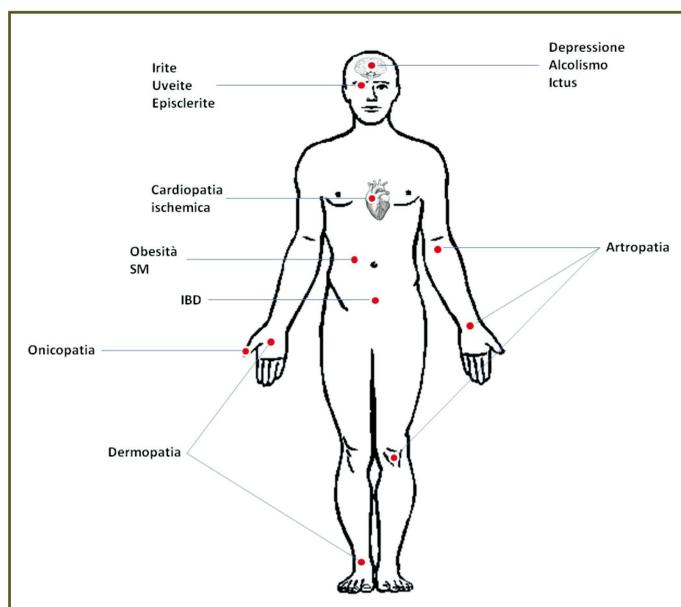


Figura 1 - Coinvolgimento multi-organo della psoriasi.

in grado di coinvolgere diversi organi ed apparati (Figura 1). Il coinvolgimento cutaneo e annessiale (unghie) è prevalente. La psoriasi può essere localizzata o generalizzata, con distribuzione tipicamente simmetrica e morfologia eritemato-papulo-desquamativa. Le squame, in particolare, sono spesse e pluristratificate, con tonalità bianco-argentea. La sintomatologia soggettiva è per lo più assente, anche se un terzo dei soggetti lamenta prurito. A seconda del tipo e della distribuzione delle lesioni si distinguono alcune varietà cliniche di malattia (9):

- psoriasi volgare, anche detta psoriasi a placche. È la forma più frequente (58-97% dei pazienti), con placche nummulari eritematose di tonalità rosso-salmone ricoperte da squame bianco-argentee, localizzate alle superfici estensorie di gomiti e ginocchia, al cuoio capelluto, alla regione retroauricolare, alla regione lombo-sacrale e glutea, alle superfici palmo-plantari;
- psoriasi inversa, che interessa dal 12% al 26% dei pazienti. Si caratterizza per lesioni eritematose, a volte fissurative, in assenza di componente desquamativa, coinvolgendo le grandi pieghe (solco inter- e sotto-mammario, cavo ascellare, regione ombelicale, regione inguino-genito-crurale);
- psoriasi guttata, che coinvolge dallo 0,6% al 20% dei pazienti. È più tipica dell'infanzia e dell'adolescenza, si caratterizza per piccole lesioni sottocentimetriche o puntiformi eritemato-desquamative, localizzate prevalentemente al tronco e spesso associate a infezione streptococcica faringo-tonsillare. La psoriasi guttata spesso risolve senza più recidivare quando il focus infettivo viene rimosso.
- psoriasi pustolosa. Coinvolge l'1-12% dei pazienti, si manifesta con pustole

non follicolari sterili tendenti alla confluenza, localizzate (superficie palmo-plantare) o diffuse all'intero ambito cutaneo;

- psoriasi eritrodermica (forma più rara, 0,4-7%). Si caratterizza per diffusa eritrodermia essudativa, associata a marcata desquamazione esfoliativa dell'intera superficie corporea, spesso in presenza di febbre e linfadenomegalie multiple. Si tratta di una forma potenzialmente letale, in quanto l'evoluzione del quadro clinico può portare ad ipoalbuminemia, squilibrio idroelettrolitico con possibili complicanze cardiovascolari, respiratorie, renali ed epatiche.

L'interessamento ungueale è stato descritto in una percentuale di pazienti variabile dal 4,2% al 69%, a seconda delle varie casistiche prese in esame, con frequenza più elevata in pazienti affetti da artropatia psoriasica. In rari casi l'onicopatìa psoriasica si presenta come coinvolgimento esclusivo, in assenza di lesioni cutanee. È presente per lo più in numerose lamine ungueali di mani e piedi, con distribuzione relativamente simmetrica, coinvolgendo la matrice, il letto ungueale e il perionichio. I segni clinici più tipici sono il pitting (depressioni puntiformi), l'ipercheratosi sub-ungueale e l'onicolisi distale. Quando il coinvolgimento di matrice e letto ungueale sono massivi, l'unghia è fortemente distrofica, con frequenti perionissi batteriche e infezioni micotiche dermatofitiche, fino alla perdita completa e irreversibile dell'apparato ungueale. L'onicopatìa psoriasica può avere un significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, con importanti limitazioni funzionali e ripercussioni professionali.

La gravità della psoriasi è quantificata mediante l'impiego del PASI (Psoriasis Area and Severity Index), utile strumento clinico anche per la valutazione dell'effica-

cia dei regimi terapeutici. L'area coinvolta da eritema, il grado di infiltrazione delle lesioni e quello della componente desquamativa sono quantificati in 4 siti anatomici (capo, arti superiori, tronco e arti inferiori), con un punteggio massimo di 72. Un valore di PASI fino a 10 configura la psoriasi lieve, tra 10 e 20 la psoriasi moderata, superiore a 20 la psoriasi grave.

Fino al 30% dei pazienti può sviluppare una forma di artrite cronica ad evoluzione deformante e disabilitante, denominata artrite psoriasica, che esordisce con entesite. Successivamente può coinvolgere l'intero apparato osteoarticolare, manifestandosi con diversi pattern espressivi. Secondo la classica definizione di Moll e Wright si distinguono forme poliarticolari e simmetriche simil-reumatoidee, forme oligoarticolari con interessamento asimmetrico, forme con prevalente interessamento interfalangeo distale, forme con interessamento spondilítico e forme mutilanti (9).

Numerosi studi hanno riportato l'associazione epidemiologica tra psoriasi ed altre patologie. Oltre alle malattie cardiovascolari (che verranno analizzate nel dettaglio nel prossimo paragrafo), tra i pazienti psoriasici è stata descritta una maggior incidenza di malattia di Crohn, sindrome metabolica, steatosi epatica non alcolica e di depressione maggiore del tono dell'umore (9).

Psoriasi e malattie cardiovascolari

La psoriasi è considerata una condizione predisponente allo sviluppo di malattie cardiovascolari (10), specie in pazienti giovani, affetti da forme con coinvolgimento articolare. Pur non mancando osservazioni prospettiche nelle quali una chiara associazione tra psoriasi ed eventi cardiovascolari non sia emersa (11), numerosi studi

hanno dimostrato una elevata prevalenza di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica nel paziente psoriasico.

È stata documentata una associazione epidemiologica tra psoriasi ed ipertensione arteriosa sistemica. Una recente meta-analisi, condotta su un campione totale di circa 2,7 milioni di pazienti, ha evidenziato un significativo incremento del tasso di ipertensione nei pazienti psoriasici (OR 1,58; IC 1,42-1,76), con prevalenze maggiori nei pazienti affetti da psoriasi grave, specie se con interessamento articolare (12). In aggiunta a quanto riportato, i pazienti psoriasici raggiungono più raramente un adeguato controllo pressorio (13) e richiedono più spesso un intervento antiipertensivo polifarmacologico (14).

Come altre malattie infiammatorie croniche, la psoriasi favorisce uno stato di ipercoagulabilità (specie se coesiste con la sindrome metabolica), responsabile di un incremento significativo del rischio di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (HR 1,39) (15).

I pazienti psoriasici hanno una prevalenza aumentata di arteriopatía obliterante periferica, indipendentemente dalla esposizione ai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali (16).

Nei pazienti con psoriasi è descritto un incremento del rischio di coronaropatía aterosclerotica e di infarto del miocardio. Una metanalisi di Horreau et al., condotta prendendo in esame studi prospettici e trasversali con un campione totale di oltre 300.000 pazienti, ha dimostrato un incremento significativo del rischio di coronaropatía ed infarto miocardico tra i pazienti psoriasici, specie in quelli con interessamento più severo ed in fase iniziale di malattia (17). Tale rischio è risultato più evidente nei pazienti più giovani; a tale proposito, rispetto alla popolazione generale, nei pazienti psoriasici nella terza

decade di vita è stato descritto un aumento di tale rischio di 5,48 volte (18). Infine, sembra che la coronaropatía dei pazienti psoriasici sia maggiormente estesa rispetto alla popolazione generale: in un gruppo di pazienti sottoposti ad angiografia coronarica Picard et al. hanno dimostrato che i pazienti psoriasici avevano spesso una malattia trivasale (19).

La psoriasi incrementa il rischio di fibrillazione atriale, con un aumento più rilevante nei pazienti più giovani. Ahlehoff et al. hanno dimostrato, in un campione di oltre 36.000 psoriasici e circa 4,5 milioni di soggetti di controllo, un RR di fibrillazione atriale pari a 1,50 (IC 1,21-1,86) nei soggetti di età <50 anni e 1,16 (IC 1,08-1,24) in quelli di età ≥50 anni. Forme severe di malattia conferivano un rischio aritmico ancora maggiore: RR 2,98 (IC 1,80-4,92) prima dei 50 anni e 1,29 (IC 1,01-1,65) per età superiori (20). Una recente meta-analisi di studi prospettici ha dimostrato che i pazienti affetti da psoriasi hanno un rischio incrementato di fibrillazione atriale rispetto ai controlli (HR 1,42; 95% IC 1,22-1,65) (21). Data l'aumentata prevalenza di fibrillazione atriale nei pazienti con psoriasi è ragionevole attendersi un aumento consensuale del rischio di eventi ischemici cerebrovascolari. Lo studio di Ahlehoff et al. dimostra in effetti un rischio di stroke ischemico maggiore con l'aggravarsi della patologia: RR 1,97 (IC 1,66-2,34) e 2,80 (IC 1,81-4,34) in pazienti di età <50 anni, rispettivamente con malattia moderata e severa (20). Lo stesso gruppo ha dimostrato che nei pazienti psoriasici con fibrillazione atriale non valvolare non trattati con anticoagulanti orali, la gravità della malattia psoriasica si associa ad un eccesso di eventi tromboembolici, in misura superiore a quanto predetto dal CHA₂DS₂-VASc; gli Autori dello studio hanno quindi concluso che il citato sistema di stratificazione

del rischio ischemico potrebbe non garantire una adeguata stima del rischio tromboembolico in questa categoria di pazienti (22). Anche per quest'ultima comorbidità, l'interessamento articolare della malattia psoriasica conferisce un rischio aggiuntivo (23).

Fattori di rischio cardiovascolare nel paziente psoriasico

I pazienti affetti da psoriasi sono spesso portatori di uno o più fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, tra i quali spiccano per prevalenza quelli che contribuiscono a definire la presenza della sindrome metabolica.

Come già ricordato, la psoriasi, in particolare le forme più aggressive in termini di estensione, si accompagna sovente alla presenza di ipertensione arteriosa sistemica ed al danno d'organo che ad essa consegue.

Diversi studi osservazionali hanno documentato l'associazione tra psoriasi e fumo di sigaretta (16); in una meta-analisi pubblicata nel 2014 è stato stimato che tra i pazienti psoriasici la probabilità di essere fumatori è maggiore, con un OR di 1,78 rispetto ai soggetti non psoriasici (24).

Analogamente, è stata osservata una associazione statisticamente significativa tra psoriasi e consumo eccessivo di alcolici (25), tanto che il consumo di bevande alcoliche è considerato un fattore predisponente lo sviluppo e l'esacerbazione della malattia psoriasica.

I pazienti con psoriasi sono spesso più sedentari rispetto ai soggetti non psoriasici. Un recente studio trasversale di Torres et al. ha mostrato che i pazienti psoriasici, interrogati in merito al proprio livello di attività fisica mediante l'International Physical Activity Questionnaire-Short Form, risultavano più frequentemente sedentari rispetto ai soggetti sani (OR 3,42) (26).

La sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza di obesità centrale, dislipidemia, ipertensione e insulino-resistenza, è di frequente riscontro nei pazienti con psoriasi. In una meta-analisi di 16 studi osservazionali, per un totale di 2,1 milioni di pazienti inclusi, di cui oltre 200.000 affetti da psoriasi, Armstrong et al. hanno osservato un tasso particolarmente elevato di obesità in questa categoria di pazienti, 1,6 volte superiore rispetto a quello della popolazione generale. La gravità della malattia psoriasica influisce sull'entità dell'associazione tra psoriasi ed obesità: infatti nei pazienti con psoriasi severa la prevalenza dell'obesità è maggiore rispetto a quella registrata nei pazienti con malattia di grado lieve (27). Nei pazienti psoriasici, la distribuzione corporea del grasso è più frequentemente di tipo centrale: a tale riguardo, la psoriasi si accompagna alla presenza di indicatori di obesità viscerale, quali circonferenza vita e rapporto vita/fianchi aumentati, che come noto sono predittori indipendenti di rischio cardiovascolare (28, 29). Inoltre, la psoriasi è gravata anche dalla coesistenza di condizioni patologiche frequentemente associate all'obesità; tra queste spiccano la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (30), la steatosi epatica (31) e la sindrome dell'ovaio policistico (32).

Esistono numerose evidenze circa l'associazione epidemiologica tra psoriasi e dislipidemia. Ma et al. hanno riassunto in una revisione sistematica i risultati di 25 studi osservazionali sull'argomento. Nell'80% degli studi presi in esame la psoriasi era associata significativamente alla presenza di dislipidemia, con OR variabili da 1,04 a 5,55. Nello specifico, 4 studi che definivano la dislipidemia come trigliceridemia ≥ 150 mg/dL hanno riportato OR compresi tra 1,20 e 4,98. Tre studi hanno riportato OR compresi tra 1,36 e 1,77 per l'ipoalfalipoproteinemia, intesa come un

livello plasmatico di HDL-colesterolo <40 mg/dL. La gravità della psoriasi, negli studi ove questo parametro è stato preso in esame, si è associata ad una maggiore probabilità di presentare dislipidemia. Infine, 5 degli studi esaminati non hanno dimostrato alcuna associazione tra psoriasi e dislipidemia (33).

Tra i pazienti psoriasici, in particolare tra coloro con forme più estese o con coinvolgimento articolare, è stata descritta una incidenza aumentata di diabete mellito (34, 35). Una revisione sistematica condotta da Armstrong et al. ha confermato che i pazienti psoriasici hanno una maggior probabilità di presentare diabete mellito (OR 1,59); tale probabilità è maggiore nei pazienti con psoriasi grave. Inoltre la psoriasi si è associata ad un incremento di 1,2 volte del rischio di sviluppare diabete (36).

Anche la familiarità per eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, stroke) sembra essere maggiore nei pazienti psoriasici rispetto ai soggetti sani (37).

Tra i pazienti psoriasici, infine, sono stati evidenziati livelli plasmatici più elevati di omocisteina ed una maggior prevalenza di depressione del tono dell'umore, condizioni spesso associate ad un aumento del rischio cardiovascolare (38, 39).

Tra i pazienti psoriasici sembra quindi emergere un aumento significativo della prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare, e tale associazione appare particolarmente significativa tra i pazienti con psoriasi grave (40).

Psoriasi ed aterosclerosi: dalla patogenesi all'evidenza strumentale del danno

L'eccesso di rischio cardiovascolare dei pazienti psoriasici ha motivato, nel tempo, la conduzione di numerosi studi finalizzati a chiarire le basi genetiche comuni e le vie

patogenetiche condivise dalle due patologie e, non da ultimo, a ricercare marcatori di danno aterosclerotico precoce potenzialmente utili alla più adeguata stratificazione del rischio cardiovascolare in questa categoria di pazienti.

Le indagini genetiche finora condotte non hanno permesso di identificare loci di suscettibilità condivisi in modo sostanziale tra psoriasi ed aterosclerosi (41). La psoriasi è stata comunque associata a polimorfismi del gene che codifica per ApoE (ApoE4) e ad iperespressione di Wtn5a, entrambi correlati a disfunzione metabolica (42, 43). Inoltre alcuni aplotipi HLA associati a forme di psoriasi severa ad esordio precoce sono talora associati ad una maggiore estensione della malattia aterosclerotica (44).

Esistono, inoltre, vie patogenetiche condivise dalle due patologie. Lo stimolo infiammatorio mediato dai linfociti T helper di tipo 1 (Th1) gioca un ruolo fondamentale sia nello sviluppo della placca ateromica che di quella psoriasica (45) (Figura 2). Nell'aterosclerosi le cellule Th1 sono attivate dall'interazione di cellule APC con diversi antigeni, quali le LDL modificate, "heat shock proteins", agenti patogeni, ecc. (46). L'antigene che funge da *trigger* attivante le cellule Th1 nella psoriasi, invece, non è noto; si ritiene che antigeni streptococcici possano innescare cross-reazioni immunitarie contro epitopi cheratinocitari, attivando la cascata infiammatoria a livello tissutale (47). I linfociti, attivati a livello linfonodale, iperesprimono LFA-1 (leucocyte-function-associated antigen-1), migrano nel torrente ematico, aderiscono all'endotelio tramite l'interazione tra LFA-1 e molecole di adesione, quindi raggiungono i tessuti. Le molecole di adesione intercellulare (ICAM-1) e vascolare (VCAM-1) svolgono un ruolo cruciale sia nell'aterosclerosi che nella malattia psoriasica. Studi sperimenta-

li e prospettici hanno dimostrato che elevati livelli plasmatici di queste molecole di adesione predispongono, nel soggetto sano, allo sviluppo di malattia aterosclerotica. Queste stesse proteine, promuovendo l'adesione endoteliale e la successiva extravasazione di cellule infiammatorie, sono up-regolate nei tessuti psoriasici (48). Le cellule Th1 attivate a livello tissutale secernono citochine proinfiammatorie quali l'interferon- γ , il tumor necrosis factor- α (TNF- α) e l'interleuchina-2 (IL-2), che a loro volta attivano macrofagi, cheratinociti e cellule endoteliali (49, 50). Le citochine coinvolte nella patogenesi delle due patologie sono numerose (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-20, IL-23), e a ciascuna corrisponde uno specifico ruolo nell'attivazione di cellule infiammatorie, nell'espressione di molecole di adesione endoteliale, nella proliferazione di cheratinociti e cellule muscolari lisce e nella produzione di ulteriori molecole pro-infiammatorie, fattori di crescita, chemochine e reattanti di fase acuta. Tra queste, l'IL-17 potrebbe suggerire una possibile chiave di lettura del legame tra psoriasi e fasi iniziali della malattia aterosclerotica. Questa citochina, infatti, è coinvolta in diverse fasi della malattia psoriasica, ed è associata alla formazione di specie reattive dell'ossigeno e all'induzione di disfunzione endoteliale nel modello murino (51).

Gli adipociti disfunzionali del tessuto adiposo viscerale dei soggetti sovrappeso ed obesi sono in grado di produrre una serie di adipochine, responsabili dello sviluppo di uno stato di insulino-resistenza e capaci di innescare uno stato di infiammazione cronica subclinica. Osservazioni preliminari suggeriscono che leptina e resistina, in particolare, possano essere implicate nell'attivazione delle cellule infiammatorie che infiltrano i tessuti interessati da malattia psoriasica (52).

L'angiogenesi (ovvero lo sviluppo di nuovi vasi per gemmazione da distretti vascolari pre-esistenti) è un processo descritto sia nella psoriasi che nell'aterosclerosi; il vascular endothelial growth factor (VEGF), potente fattore pro-angiogenetico, è iperespresso in entrambe le patologie (53).

Oltre alle cellule Th1 entrano in gioco, sia nella psoriasi che nell'aterosclerosi, an-

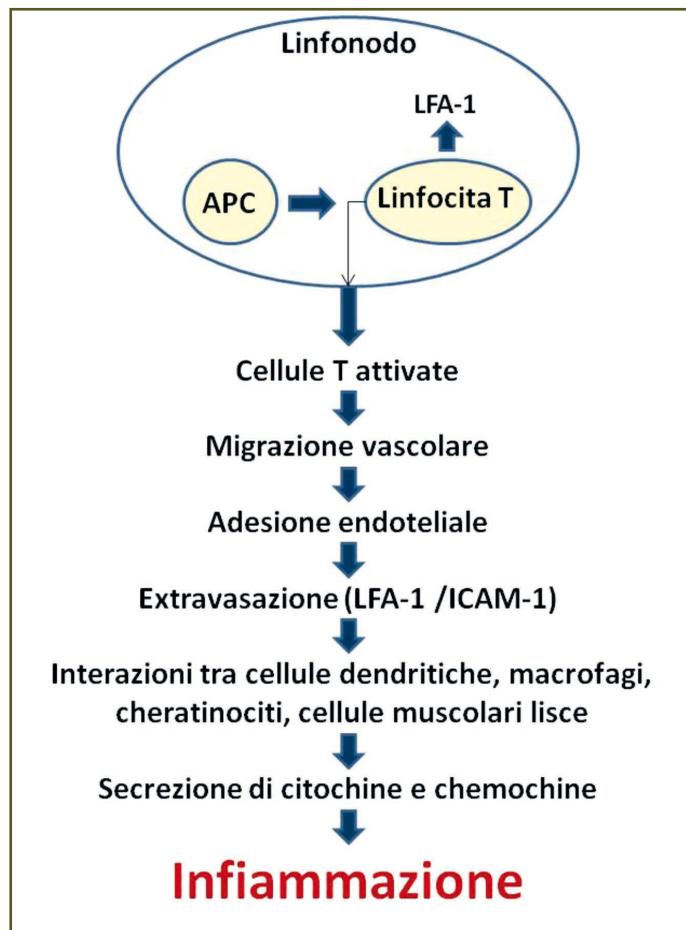


Figura 2 - Eventi che contribuiscono alla attivazione dello stato infiammatorio sistemico nella psoriasi e nella aterosclerosi. La presentazione di antigeni da parte delle cellule APC (cellule presentanti l'antigene) ai linfociti promuove l'attivazione linfocitaria, la chemiotassi a livello vascolare e la extravasazione delle cellule infiammatorie. L'interazione di queste ultime con cellule del tessuto vascolare e cutaneo e la secrezione di citochine pro-infiammatorie e chemochine, amplifica il processo infiammatorio locale e sistemico.

che i linfociti Th17 ed i linfociti regolatori ad attività anti-infiammatoria (T-reg). Le cellule T-reg, infatti, modulano il processo descritto secernendo citochine ad attività anti-infiammatoria come l'interleuchina-10 ed il transforming growth factor- β . Sia nella psoriasi che nell'aterosclerosi sono stati descritti un ridotto numero ed una ridotta funzionalità delle cellule T-reg, con conseguente iperattività delle cellule Th1 e Th17 (54, 55).

Si ritiene che la presenza di una iperattivazione cronica della cascata infiammatoria sia determinante tanto nello sviluppo e nella progressione della malattia psoriasica quanto di quella aterosclerotica (Figura 3). In effetti, il microambiente infiammatorio tipico del tessuto coinvolto nella psoriasi, promuove fenomeni angiogenetici aberranti a livello dermico (56), l'esaltata

proliferazione cheratinocitaria, l'incompleta differenziazione cellulare e l'inadeguata adesione intercellulare, alterando la normale permeabilità della barriera cutanea e favorendo la comparsa di eritema cutaneo e placche.

È anche vero che la persistenza di uno stato infiammatorio cronico è capace di promuovere lo sviluppo di insulino-resistenza e disfunzione endoteliale, questi ultimi considerati elementi determinanti di rischio aterosclerotico e cardiovascolare. L'insieme di queste alterazioni sembra sia in grado di predisporre il paziente psoriasico allo sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze, configurando l'instaurarsi della cosiddetta "marcia metabolica della psoriasi" (57).

In virtù del fatto che i principali strumenti di predizione del rischio cardiovas-

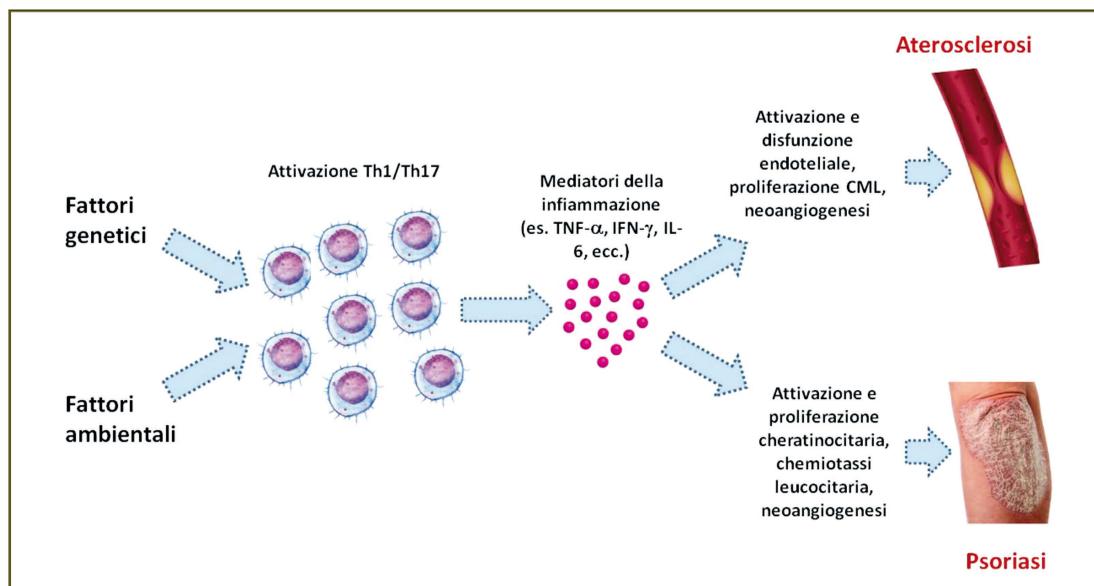


Figura 3 - Fattori eziopatogenetici condivisi tra psoriasi ed aterosclerosi. Fattori genetici (es. polimorfismi specifici e genotipo HLA) ed ambientali (es. fattori di rischio cardiovascolare) comuni alle due malattie, psoriasica ed aterosclerotica, promuovono l'attivazione di linfociti T helper-1 e T helper-17; questi eventi, unitamente ad una disregolazione delle cellule T regolatorie, promuove il rilascio di mediatori della infiammazione (es. TNF- α , IFN- γ , IL-6, ecc.) responsabili della attivazione e della disfunzione dell'endotelio, della chemiotassi leucocitaria, della proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari (CML) e dei cheratinociti e dei fenomeni neoangiogenetici. I citati eventi costituiscono un momento eziopatogenetico fondamentale sia della malattia psoriasica che della aterosclerosi.

scolare non prendono in esame alcun parametro che descrive la presenza e l'entità dello stato infiammatorio sistemico, la stima del rischio cardiovascolare globale teorico del paziente psoriasico, definita mediante l'impiego di specifiche carte ed algoritmi di calcolo del rischio utilizzate per la popolazione generale, sembra sottostimare la reale incidenza di eventi cardiovascolari in questa specifica categoria di pazienti. Per tale ragione, al fine di migliorare il livello di predizione prognostica ed istituire interventi terapeutici di intensità commisurata al rischio reale dei pazienti psoriasici, è stato proposto l'impiego di biomarcatori ed indicatori strumentali di malattia aterosclerotica precoce. Tra questi si ricordano: il calcium score coronarico, lo spessore medio-intimale carotideo (cIMT), la vasoattività flusso-mediata della arteria brachiale (FMD), la rigidità della parete arteriosa, il numero di microparticelle e progenitori endoteliali circolanti. A tale riguardo, è noto che la prevalenza di calcificazioni coronariche è particolarmente elevata nei pazienti affetti da psoriasi, specie in quelli con malattia avanzata (58). Diversi studi hanno evidenziato un incremento significativo del cIMT nei pazienti psoriasici rispetto ai controlli sani. In particolare, Enany et al. hanno riscontrato una forte correlazione positiva tra severità della psoriasi e cIMT (59). Nello studio condotto da El-Mongy et al., l'IMT carotideo è risultato essere correlato con l'età dei pazienti, con la severità e la durata della malattia psoriasica (60). Pur non essendo piena concordanza negli studi presenti in letteratura, esistono osservazioni di una ridotta funzione endoteliale, misurata attraverso la vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale, nei pazienti psoriasici. Nei pazienti affetti da psoriasi è stato descritto un incremento del numero di microparticelle endoteliali (EMP) circolanti,

espressione del danno endoteliale, una ridotta disponibilità di progenitori endoteliali circolanti (EPC), correlati al miglioramento funzionale dell'endotelio, ed un incremento del rapporto EMP/EPC, misura dell'alterata competenza vascolare (61). Infine, sono state evidenziate associazioni statisticamente rilevanti tra psoriasi, riduzione del flusso di riserva coronarico (62) e rigidità della parete arteriosa (63).

Implicazioni terapeutiche

La scelta della terapia anti-psoriasica è condizionata dalla varietà clinica, dalla sede e dall'estensione delle lesioni tipiche della malattia, dall'età del paziente e da altri fattori. Le formulazioni topiche sono spesso di grande ausilio nella psoriasi lieve/moderata; tuttavia la psoriasi moderata/grave richiede necessariamente l'impiego di farmaci sistemici.

La terapia topica con cheratolitici (acido salicilico, urea) ha l'obiettivo di rimuovere la componente desquamativa che ostacola l'assorbimento di principi attivi. I corticosteroidi topici vengono utilizzati per ridurre la flogosi cutanea, mentre altri medicinali per uso topico più innovativi si prefiggono l'obiettivo di ridurre il turnover epidermico (analoghi della vitamina D e derivati dell'acido retinoico). La fototerapia con UVB-nb rappresenta un utile approccio terapeutico, mentre la fotochemioterapia topica e sistemica (mediante impiego di psoraleni e UVA) è attualmente meno impiegata. La terapia sistemica si avvale di retinoidi aromatici, di immunosoppressori (ciclosporina A e metotrexato) e di farmaci biotecnologici. Tra questi ultimi in particolare, quelli autorizzati per il trattamento della psoriasi a placche includono gli anti TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab), l'anti IL-12/23 (ustekinumab) e anti IL-17 (secukinumab) (64, 65).

Impatto della terapia anti-psoriasica sul rischio cardiovascolare

Se assumiamo, come in precedenza illustrato, che l'infiammazione possa rappresentare l'anello di congiunzione tra psoriasi e malattie cardiovascolari, sarebbe ragionevole aspettarsi un ruolo cardioprotettivo delle terapie anti-infiammatorie. Tuttavia è noto che i principali farmaci anti-infiammatori tradizionali (FANS, COX-2 inibitori, corticosteroidi, immunomodulanti) sono spesso associati ad aumentato rischio di sviluppare ipertensione, dislipidemia, iperomocisteinemia e, in taluni casi, eventi cardiovascolari. La ciclosporina, in particolare, nel paziente psoriasico è comunemente associata a peggioramento dell'ipertensione arteriosa e ad alterazioni significative del profilo lipidico (66).

Per le altre terapie sistemiche, i risultati della letteratura scientifica sono contrastanti. Il metotrexato, analogo dei folati ed inibitore della di-idrofolato-reduttasi, può incrementare i livelli di omocisteina, favorendo quindi il rischio trombotico. Uno studio retrospettivo condotto da Prodanovich et al. ha invece dimostrato che, dopo correzione per età, sesso, diabete mellito, dislipidemia, ipertensione arteriosa e somministrazione di acido folico, vitamina B6 o vitamina B12, l'utilizzo del metotrexato si associa, nel paziente psoriasico, ad una minor incidenza di eventi cardiovascolari (RR 0,73; IC 0,55-0,98). Secondo gli Autori dello studio in questione, l'effetto benefico del metotrexato sull'outcome vascolare sarebbe da ricondurre alla sua attività antinfiammatoria (67).

I retinoidi sistemici non sembrano godere di un profilo di sicurezza cardiovascolare favorevole, in quanto incrementano la trigliceridemia, riducono i livelli di colesterolo HDL e la sensibilità insulinica (68).

Sebbene le evidenze siano ancora limitate, esistono segnalazioni di possibili effetti cardiovascolari protettivi mediati dagli inibitori del TNF- α . L'impiego di questa classe di farmaci sembra correlarsi con una ridotta incidenza di infarto del miocardio (69) e una riduzione del cIMT (70). In uno studio prospettico condotto da Pina et al., un ciclo di terapia con Adalimumab in pazienti non diabetici con psoriasi moderata o grave ha determinato il miglioramento del QUICKI, indice di insulino-sensibilità (71).

Per i farmaci biologici di più recente introduzione le evidenze sono ancora limitate e contrastanti. Lo sviluppo di briakinumab, un inibitore di p40 (subunità comune di IL12 e IL23), è stato interrotto per la segnalazione di un aumento del rischio di infarto del miocardio, accidenti cerebrovascolari e morti per cause cardiovascolari nel braccio di trattamento attivo. Una recente meta-analisi di Rungapiromnan et al. non ha evidenziato alcun incremento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti psoriasici trattati con inibitori di IL-17 (secukinumab e ixekizumab) o con inibitori della subunità comune di IL12/23 (ustekinumab) (72).

Impatto della terapia cardiovascolare sulla psoriasi

È stato proposto che il noto effetto anti-infiammatorio delle statine possa avere ruolo protettivo nei confronti della psoriasi. Tuttavia, un ampio studio caso-controllo condotto da Brauchli et al. non ha evidenziato alcuna associazione fra utilizzo di statine ed incidenza di psoriasi (73).

È stata riportata una relazione fra l'impiego di alcuni farmaci anti-ipertensivi e lo sviluppo di psoriasi. Secondo alcuni Autori, i beta-bloccanti possono sia indurre che peggiorare la psoriasi. Esistono segna-

lazioni di una possibile associazione tra ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti, clonidina e sviluppo di psoriasi. È vero, comunque, che tali farmaci si possono associare a reazioni psoriasiformi istologicamente differenziabili dalla psoriasi vera e propria (46). È interessante notare come in uno studio caso-controllo britannico, condotto su un ampio campione di popolazione afferente a medici di medicina generale, non sia stata dimostrata una associazione convincente tra utilizzo di beta-bloccanti o altri anti-ipertensivi (ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti, diuretici e clonidina) e l'incidenza di nuovi casi di psoriasi (74).

Conclusioni

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronico-recidivante ad interessamento sistemico, associata ad un aumento del rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica. Lo stato infiammatorio cronico sistemico può rappresentare il nesso fisiopatologico comune alle due patologie.

Il rischio cardiovascolare dei pazienti psoriasici è più alto di quanto atteso utilizzando le stime di rischio validate sulla popolazione generale. L'utilizzo di marcatori di aterosclerosi precoce può consentire di stratificare più accuratamente tali pazienti e di adeguare di conseguenza l'intensità del trattamento al rischio cardiovascolare reale.

Alcuni farmaci anti-psoriasici possono incrementare il rischio cardiovascolare dei pazienti affetti, ed alcune terapie cardiovascolari peggiorano la psoriasi. I farmaci biologici modulatori dell'infiammazione, recentemente introdotti per la cura della psoriasi, potrebbero ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in questi pazienti.

La correzione dello stato infiammatorio cronico del paziente psoriasico e l'approccio multi-disciplinare volto allo screening e alla correzione dei fattori di rischio cardiovascolare sono di fondamentale importanza per contenere l'eccesso di rischio di questa categoria di pazienti.

Questionario di autovalutazione

- 1) L'incidenza della psoriasi in Italia è stata stimata essere:**
 - a) di circa 3 casi per 1000 soggetti all'anno
 - b) di 100 casi per 1000 soggetti all'anno
 - c) del 22%
- 2) La forma più comune di psoriasi è:**
 - a) psoriasi volgare, anche detta psoriasi a placche
 - b) psoriasi inversa
 - c) psoriasi guttata
- 3) La gravità della psoriasi è quantificata mediante:**
 - a) esame istologico delle placche cutanee
 - b) l'impiego del PASI (Psoriasis Area and Severity Index)
 - c) l'entità del coinvolgimento dei tessuti extra-cutanei
- 4) Tra le manifestazioni extra-cutanee della psoriasi si sottolineano in particolare:**
 - a) bronchiti ricorrenti, esofagiti ed enteriti
 - b) flebopatie, valvulopatie cardiache
 - c) artropatie, malattie cardiovascolari, disturbi oculari
- 5) Quali antigeni sono ritenuti possibili trigger attivanti le cellule Th1 nella psoriasi?**
 - a) antigeni streptococcici
 - b) molecole di adesione leucocitaria (es. VCAM)
 - c) oxLDL

(Risposte: 1a; 2a; 3b; 4c; 5a)

RIASSUNTO

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronico-ricidivante cutanea con associato coinvolgimento sistemico. Nel paziente psoriasico è descritta una elevata incidenza di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica, attribuibile, almeno in parte, all'azione di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali ed alla coesistente attivazione della cascata infiammatoria.

Nei pazienti psoriasici si riscontra una elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, quali familiarità per eventi cardiovascolari, dislipidemia, diabete, ipertensione, obesità e sindrome metabolica. È noto che alcuni farmaci anti-psoriasici hanno effetti cardiovascolari sfavorevoli. Oltre alla condivisione di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali tra psoriasi e malattie cardiovascolari, si ritiene che lo stato infiammatorio cronico sistemico, tipico del paziente psoriasico, possa rappresentare un ulteriore link patogenetico tra psoriasi ed aterosclerosi.

La gestione del paziente psoriasico deve mirare oltre che al controllo delle manifestazioni della malattia psoriasica, anche alla identificazione e alla correzione dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. La valutazione di marcatori di danno aterosclerotico precoce può inoltre consentire una miglior predizione del rischio cardiovascolare in questi pazienti. In aggiunta, la terapia con inibitori del tumor necrosis factor-alfa (TNF- α), della interleuchina-17 (IL-17) e della subunità p40 delle IL-12 ed IL-23 potrebbe aprire nuovi interessanti scenari nel controllo del rischio cardiovascolare nel paziente psoriasico.

Lo scopo di questa rassegna è presentare le principali evidenze epidemiologiche che riportano l'associazione tra malattia psoriasica e malattie cardiovascolari, i meccanismi patogenetici condivisi tra psoriasi e aterosclerosi, i possibili effetti del trattamento della psoriasi sulla progressione della malattia aterosclerotica e gli strumenti utili alla predizione del rischio cardiovascolare dei pazienti psoriasici.

Parole chiave: *Psoriasi, cute, aterosclerosi, dislipidemia, rischio cardiovascolare.*

Bibliografia

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370: 263-71.
2. Ganzetti G, Campanati A, Molinelli E, Offidani A. *World J Cardiol*. 2016; 8: 120-31.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). *Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990-2010*. Seattle: IHME; 2012.
4. Vena GA, Altomare G, Ayala F, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol*. 2010; 20: 593-8.
5. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol*. 1996; 35: 633-9.
6. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 1303-10.
7. Naldi L, Colombo P, Placchesi EB, et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology*. 2004; 208: 38-42.
8. World Health Organization (WHO). *Global report on Psoriasis*. 2016.
9. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973; 3: 55-78.
10. Shahwan KT, Kimball AB. Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am*. 2015; 99: 1227-42.
11. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 2347-54.
12. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013; 31: 433-42.
13. 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; 151: 161-9.
14. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One*. 2011; 6: e18227.
15. Lutzey PL, Prizment AE, Folsom AR. Psoriasis is associated with a greater risk of incident venous thromboembolism: the Iowa Women's Health Study. *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 708-11.
16. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular and peripheral vascular disease and mortality. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 700-3.
17. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and

- psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27 (Suppl. 3): 12-29.
18. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 1048-56.
 19. Picard D, Bénichou J, Sin C, et al. Increased prevalence of psoriasis in patients with coronary artery disease: results from a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 580-7.
 20. 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.
 21. Upala S, Shahnavaz A, Sanguaneko A. Psoriasis increases risk of newly onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *J Dermatolog Treat.* 2016; 18: 1-20.
 22. Ahlehoff O, Gislason G, Lamberts M, et al. Risk of thromboembolism and fatal stroke in patients with psoriasis and nonvalvular atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2015; 277: 447-55.
 23. Chin YY, Yu HS, Li WC, et al. Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1262-8.
 24. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, et al. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 304-14.
 25. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27 (Suppl. 3): 30-5.
 26. Torres T, Alexandre JM, Mendonc, a D, et al. Levels of physical activity in patients with severe psoriasis: a cross-sectional questionnaire study. *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15: 129-35.
 27. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012; 2: e54.
 28. Casagrande SS, Menke A, Cowie CC. No association between psoriasis and diabetes in the U.S. population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014; 104: e58-60.
 29. Jensen PR, Zachariae C, Hansen P, et al. Normal endothelial function in patients with mild-to-moderate psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91: 516-20.
 30. Karaca S, Fidan F, Erkan F, et al. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep Breath.* 2013; 17: 275-80.
 31. van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55-years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 517-24.
 32. Moro F, De Simone C, Morciano A, et al. Psoriatic patients have an increased risk of polycystic ovary syndrome: results of a cross-sectional analysis. *Fertil Steril.* 2013; 99: 936-42.
 33. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 486-95.
 34. Dregan A, Charlton J, Chowiecnyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014; 130: 837-44.
 35. Armesto S, Santos-Juanes J, Galache-Osuna C, et al. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. *Australas J Dermatol.* 2012; 53: 128-30.
 36. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 84-91.
 37. Gisondi P, Dalle Vedove C, et al. Patients with psoriasis have a higher prevalence of parental cardiovascular disease. *Dermatology.* 2011; 222: 330-5.
 38. Tobin AM, Hughes R, Hand EB, et al. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36: 19-23.
 39. Schmitt J, Ford DE. Understanding the relationship between objective disease severity, psoriatic symptoms, illness-related stress, health-related quality of life and depressive symptoms in patients with psoriasis - a structural equations modeling approach. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007; 29: 134-40.
 40. 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.
 41. Gupta Y, Möller S, Zillikens D, et al. Genetic control of psoriasis is relatively distinct from that of metabolic syndrome and coronary artery disease. *Exp Dermatol.* 2013; 22: 552-3.
 42. Raychaudhuri SP. A cutting edge overview: psoriatic disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 44: 109-13.
 43. Gerdes S, Laudes M, Neumann K, et al. Wnt5a: a potential factor linking psoriasis to metabolic complications. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 438-40.
 44. Eder L, Abji F, Rosen CF, et al. HLA markers for disease severity are associated with a higher burden of atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Arth Rheum.* 2014; 66 (Suppl.): S275.
 45. Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA. Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *Am J Med.* 2014; 127: 12-8.

46. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1685-95.
47. Baker BS, Brown DW, Fischetti VA, et al. Skin T cell proliferative response to M protein and other cell wall and membrane proteins of group A streptococci in chronic plaque psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2001; 124: 516-21.
48. Cabrijan L, Batinac T, Lenkovic M, Gruber F. The distinction between lesional and non-lesional skin in psoriasis vulgaris through expression of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. *Med Hypotheses.* 2009; 72: 327-9.
49. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21: 713-58.
50. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2012; 9: 302-9.
51. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 2658-68.
52. Siegel D, Devaraj S, Mitra A, et al. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 44: 194-204.
53. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci.* 2010; 7: 284-9.
54. Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2008; 127: 89-97.
55. Priyadarssini M, Divya Priya D, Indhumathi S, et al. Immunophenotyping of T cells in the peripheral circulation in psoriasis. *Br J Biomed Sci.* 2016; 73: 174-179.
56. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, et al. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *J Dermatol Sci.* 2011; 63: 1-9.
57. Shaharyar S, Warraich H, et al. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or causal link? *Atherosclerosis.* 2014 232: 72-8.
58. Yiu KH, Yeung CK, Zhao CT, et al. Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *J Intern Med.* 2013; 273: 273-82.
59. Enany B, El Zohiery AK, Elhilal R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz.* 2012; 37: 527-33.
60. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 661-6.
61. Pirro M, Stingeni L, Vaudo G, et al. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22: 1027-35.
62. Osto E, Piaserico S, Maddalozzo A, et al. Impaired coronary flow reserve in young patients affected by severe psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012; 221: 113-7.
63. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology.* 2009; 218: 110-3.
64. Ayala F, Lisi P, Monfrecola G. *Malattie cutanee e veneree.* Piccin ed. Padova 2007.
65. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 826-50.
66. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007; 190: 1-9.
67. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 262-7.
68. Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, et al. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154: 83-6.
69. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, et al. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012; 148: 1244-50.
70. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, et al. Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 523-9.
71. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, et al. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 1325-30.
72. Rungapiromnan W, Yiu ZZ, Warren RB, et al. Impact of Biologic Therapies on Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Psoriasis: Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Br J Dermatol.* 2016 Aug 12.
73. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Statin use and risk of first-time psoriasis diagnosis. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 77-83.
74. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 1299-307.