

Psoríase como fator de risco para doenças cardiovasculares: uma revisão da literatura

Psoriasis as a risk factor for cardiovascular disease: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n10-298

Recebimento dos originais: 07/09/2021

Aceitação para publicação: 20/10/2021

Henrique Guimarães Vasconcelos

Discente do curso de Medicina da Universidade de Itaúna
Rodovia MG 431 - Km 45 - Itaúna – MG - Brasil
E-mail: guimaraes.henrique@yahoo.com

Lucas Emmels Malaquias

Médico especializando em Dermatologia
Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel - Rio de Janeiro – RJ - Brasil
E-mail: lucasemmels@hotmail.com

Diego Marquesi Costa Roque

Especialização em Cardiologia
Instituto de Moléstias Cardiovasculares São José Rio Preto
Médico graduado - Universidade Metropolitana de Santos
Av. Gal. Francisco Glycerio, 8 – Encruzilhada - Santos – SP - Brasil
E-mail: diegomcroque@gmail.com

Yuri da Silva Brasil

Especialização em Cardiologia Clínica
Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto
Especialização em Hemodinâmica pela Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Preto.
Médico graduado - Faculdade de Medicina de Fernandópolis
Avenida Napoleão Selmi Dei, 778, Vila Harmonia - Araraquara – SP - Brasil
E-mail: yuridasilvabrasil@gmail.com

Gustavo Fajardo Cury Fávero

Médico graduado - Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
Rua Alameda Salvaterra, 200 – Salvaterra - Juiz de Fora – MG - Brasil
E-mail: gustavo_fajardo_@hotmail.com

Mariana Menezes de Resende Vieira

Médica graduada - Universidade Federal de Uberlândia
Av. João Naves de Ávila, 2121 - Santa Mônica - Uberlândia – MG - Brasil
E-mail: marianamenezesrv@gmail.com

Ediane Cristina Carrera Eleres da Costa

Médica graduada - Centro Universitário do Estado do Pará
Av. Alm. Barroso, nº 3775 – Souza - Belém – PA - Brasil
E-mail: edieleres35@gmail.com

Izaias Gomes da Silva Júnior

Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Amazonas
Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200 - Coroado I - Manaus – AM - Brasil
E-mail: izaiasjunior9810@gmail.com

Rafael Augusto Moreira André

Médico graduado - Centro Acadêmico Uningá
Rod. PR 317, 6114 Parque Industrial 200 - Maringá – PR - Brasil
E-mail: rafaa_andre@hotmail.com

Anna Cláudia Cardoso Neves

Médica graduada - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
R. Silveira Martins, 100 – Cabula - Salvador – BA - Brasil
E-mail: annacardoso2@hotmail.com

Manuela Xavier Cajado Sampaio

Médica graduada - UNIFACS Universidade Salvador - Campus Prof. Barros
Av. Luís Viana Filho nº 3146 / 3100 – Pituaçu - Salvador – BA - Brasil
E-mail: dramanielacajado@gmail.com

Gabriella Damares Sousa Silva

Discente do curso de Medicina - Centro Universitário de Belo Horizonte
Av. Professor Mário Werneck, 1685 – Buritis - Belo Horizonte – MG - Brasil
E-mail: gabydamares18@gmail.com

RESUMO

A psoríase consiste em uma das doenças inflamatórias imunomediadas mais comuns em seres humanos, com prevalência variando de 0,11% a 8,5% na dependência da população analisada. A investigação da associação entre psoríase e fatores de risco para a saúde cardiovascular foi iniciada no último século e, desde então, pesquisas têm apresentado resultados variados. Entretanto, recentes meta-análises e estudos de coorte confirmaram que se trata de uma associação estatisticamente significativa. Os artigos utilizados nesta revisão bibliográfica foram pesquisados nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Google Acadêmico e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e publicados entre os anos 2000 e 2021. Novas evidências científicas reforçam a existência de associação da psoríase com comorbidades que elevam o risco de o indivíduo desenvolver doenças cardiovasculares, incluindo componentes da síndrome metabólica, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e dislipidemia. Em razão de a psoríase relacionar-se a um estado de inflamação sistêmica que gera repercussões no aparelho cardiovascular, é importante conscientizar os profissionais médicos sobre a aterosclerose em pacientes psoriáticos, para que intervenções terapêuticas precoces e medidas preventivas possam ser implementadas.

Palavras-chave: Psoríase, Cardiologia, Dermatologia.

ABSTRACT

Psoriasis is one of the most common immune-mediated inflammatory diseases in humans, with a prevalence ranging from 0.11% to 8.5% depending on the population analyzed. The investigation of the association between psoriasis and risk factors for cardiovascular health began in the last century and, since then, research has shown mixed results. However, recent meta-analyses and cohort studies have confirmed that this is a statistically significant association. The

articles used in this literature review were searched in the National Library of Medicine (PubMed), Academic Google and Latin American & Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) databases and published between 2000 and 2021. New scientific evidence reinforces the existence of an association of psoriasis with comorbidities that increase the individual's risk of developing cardiovascular diseases, including components of the metabolic syndrome, such as diabetes, systemic arterial hypertension, obesity and dyslipidemia. Because psoriasis is related to a state of systemic inflammation that has repercussions on the cardiovascular system, it is important to make medical professionals aware of atherosclerosis in psoriatic patients, so that early therapeutic interventions and preventive measures can be implemented.

Key-words: Psoriasis, Cardiology, Dermatology.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase consiste em uma das doenças inflamatórias imunomediadas mais comuns em seres humanos, com prevalência variando de 0,11% a 8,5% na dependência da população analisada (CAIAZZO G, et al., 2018; DEY AK, et al., 2017). Embora a etiologia dessa patologia não esteja completamente esclarecida, é reconhecido que tanto seu desenvolvimento quanto sua exacerbação são influenciados por fatores de origem genética e ambiental (JUNG KJ, et al., 2019; BENSON MM, FRISHMAN WH, 2015).

Estudos de coorte realizados na última década sugerem fortemente que os pacientes portadores de psoríase, assim como indivíduos com outras patologias autoimunes (artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal, por exemplo), apresentam maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) (KORMAN NJ., 2020; AHLEHOFF O, et al., 2015).

As DCV frequentemente são manifestadas por indivíduos com hiperlipidemia persistente, assim como outros fatores de risco, nos quais se incluem hipertensão arterial, hiperhomocisteinemia, diabetes mellitus, tabagismo, consumo elevado de álcool, obesidade e síndrome metabólica (SONDERMANN W, et al., 2020; BENSON MM, FRISHMAN WH, 2015).

Esses fatores contribuem para a formação da aterosclerose, que é uma representante significativa das DCV e na qual a inflamação desempenha um papel importante no processo fisiopatológico (MASSON W, et al., 2020; DEY AK, et al., 2017). Como esses mesmos fatores também estão associados aos pacientes com psoríase, este artigo objetivou revisar a literatura científica, evidenciando a correlação entre a psoríase e as DCV. Além disso, frente ao reduzido número de produções científicas atuais sobre a temática em questão, este estudo visou, ainda, o fomento à elaboração de novos trabalhos a respeito desse tema.

2 MÉTODOS

Esta revisão integrativa foi desenvolvida em três etapas, sendo elas (I) o planejamento, em que as diretrizes de pesquisa foram definidas, (II) a condução, que consistiu em executar a busca e seleção de artigos e arquivos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, e (III) síntese e análise dos dados.

Os artigos e documentos utilizados nesta revisão bibliográfica foram pesquisados nas bases de dados National Library of Medicine (PubMED), Google Acadêmico e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e publicados entre os anos 2000 e 2021. As palavras-chave utilizadas na busca foram “psoríase”, “cardiologia”, “doença cardiovascular” e “fator de risco”.

Em relação aos critérios de inclusão, foram selecionados artigos científicos, boletins e protocolos de sociedades médicas que apresentavam dados sobre a saúde cardiovascular de pacientes portadores de psoríase e as repercussões dessa patologia no âmbito da saúde individual e coletiva.

Quanto aos critérios de exclusão, foram desconsiderados trabalhos em duplicidade e que, apesar de possuírem as palavras-chave elegidas, não abordavam a temática da pesquisa diretamente, conforme constatado pela leitura dos resumos. A etapa de busca por materiais resultou no encontro de 213 arquivos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 32 trabalhos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A investigação da associação entre psoríase e fatores de risco para a saúde cardiovascular foi iniciada no último século e, desde então, pesquisas têm apresentado resultados variados (AHLEHOFF O, et al., 2015). Entretanto, recentes meta-análises e estudos de coorte confirmaram que se trata de uma associação estatisticamente significativa (JUNG KJ, et al., 2019; CAIAZZO G, et al., 2018).

A persistência de inflamação sistêmica em pacientes com psoríase resulta em hiperhomocisteinemia, elevação de proteína C reativa, hiperatividade plaquetária e aumento de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23), que representam fatores com potencial de contribuir para o aumento da incidência de doenças isquêmicas cardiovasculares (KORMAN NJ., 2020; BENSON MM, FRISHMAN WH, 2015).

Determinados marcadores inflamatórios, como as citocinas da resposta imunológica com padrão Th-1 (IL-1, TNF- α , IFN- γ) apresentam papel tanto na patogênese da psoríase, como também na patogênese da síndrome metabólica, obesidade, aterosclerose e infarto agudo do

miocárdio (DEY AK, et al., 2017). Ademais, pacientes psoriáticos podem apresentar elevados níveis séricos de inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), favorecendo um estado de hipercoagulabilidade e aumento do risco de eventos tromboembólicos (JINDAL S, JINDAL N, 2018; AHLEHOFF O, et al., 2015; GELFAND JM, et al., 2009).

A aterosclerose apresenta múltiplas características patogênicas comuns à psoríase. Em ambas as doenças, a atividade imunológica e de citocinas pró-inflamatórias possui papel de destaque na fisiopatologia desses agravos à saúde (JUNG KJ, et al., 2019; AHLEHOFF O, et al., 2011; GHAZIZADEH R, et al., 2010). As duas condições apresentam o mesmo padrão de ativação dos linfócitos T e a expressão de moléculas de adesão (KORMAN NJ., 2020; CAIAZZO G, et al., 2018; FURUE M, et al., 2017).

Trabalhos apontam um papel crucial das moléculas de adesão celular no processo de gênese e instabilidade de placas ateroscleróticas, tais como a VCAM-1, ICAM-1 e L-selectina, sendo encontradas em maiores níveis circulantes em pacientes de elevado risco cardiovascular com doença cardiovascular já manifesta. Da mesma forma, pesquisas sugerem que tais moléculas de adesão também estão atreladas à patogênese da psoríase (DEY AK, et al., 2017; BENSON MM, FRISHMAN WH, 2015; LANGAN SM, et al., 2012).

Em relação à histologia, tanto a aterosclerose quanto a psoríase possuem em comum a presença de células T, monócitos, macrófagos, neutrófilos e mastócitos. Pesquisas apontam que a angiogênese é fator atrelado à psoríase e à aterosclerose, sendo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) um potente pró-angiogênico regulado positivamente em ambas as condições. Além disso, entre as citocinas presentes na fisiopatologia dessas classes de patologias, é reconhecido a participação de citocinas pró-angiogênicas, como IL-8, IL-17 e TNF- α (MANOLIS AA, et al., 2019; AHLEHOFF O, et al., 2015; GHAZIZADEH R, et al., 2010).

A IL-8 promove a quimiotaxia de neutrófilos e estimula a atividade dos granulócitos no processo de inflamação da psoríase e aterosclerose. Na psoríase, a IL-8 dos queratinócitos produz um gradiente quimiotático para favorecer a migração de neutrófilos para a epiderme. Além disso, IL-8, IL-1 e TNF- α interferem nas propriedades adesivas de neutrófilos por promoverem o aumento da expressão das moléculas adesivas de superfície, facilitando a interação intercelular com células endoteliais, o que resulta em maior passagem de neutrófilos pelas paredes vasculares, favorecendo o desenvolvimento de aterosclerose (MASSON W, et al., 2020; CAIAZZO G, et al., 2018; FURUE M, et al., 2017).

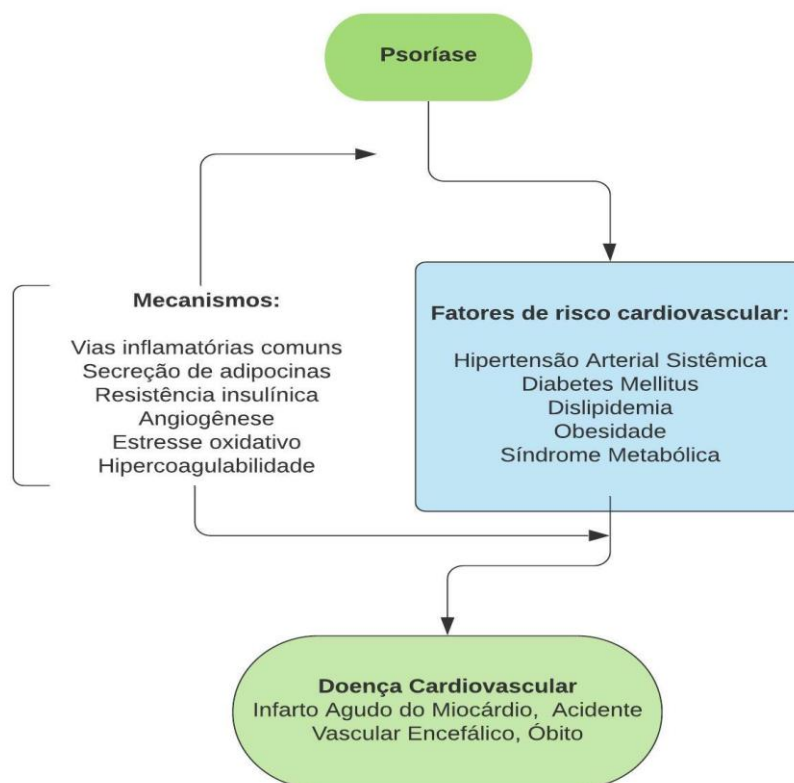
O processo inflamatório sistêmico atrelado à psoríase é capaz de levar à inflamação do tecido adiposo, resultando em liberação de adipocinas pró-inflamatórias no sangue periférico. Múltiplos estudos evidenciaram que as adipocinas, tais como adiponectina, leptina e resistina,

integram os processos fisiopatológicos associados ao surgimento da síndrome metabólica e de outras comorbidades cardiovasculares (MILLER IM, et al., 2013; AHLEHOFF O, et al., 2011).

A leptina consiste em uma adipocina pró-inflamatória, cujos níveis elevados identificados em pacientes com psoríase correlacionam-se com maior gravidade da doença. Além disso, níveis aumentados de leptina estão associados à síndrome metabólica e são capazes de induzir maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a exacerbação da psoríase e o desenvolvimento de aterosclerose. Já a adiponectina é uma adipocina com ação anti-inflamatória, mas que frequentemente apresenta-se em níveis séricos diminuídos em pacientes psoriáticos, favorecendo o estado inflamatório sistêmico da doença (DEY AK, et al., 2017; OGDIE A, et al., 2015; GHAZIZADEH R, et al., 2010).

Outras adipocinas pró-inflamatórias com papel de destaque na psoríase são a resistina e visfatina, que frequentemente encontram-se em níveis aumentados nesse grupo de pacientes e estão diretamente correlacionadas com a gravidade do quadro clínico (**Figura 1**).

Figura 1 - Psoríase e sua associação com doenças sistêmicas inflamatórias crônicas



Fonte: Vasconcelos HG, et al., 2021

Em pacientes com artrite psoriásica, estudos identificaram que as doenças do aparelho cardiovascular foram as principais responsáveis pela morte dos indivíduos acompanhados pelos avaliadores. Nesse grupo de pacientes, constataram maior propensão ao desenvolvimento de

hipertensão arterial sistêmica quando comparado à população geral, com odds ratios de 1,30 para psoríase leve e 1,49 para psoríase grave (OGDIE A, et al., 2015; AHLEHOFF O, et al., 2015; QUINTARD B, et al., 2011).

A psoríase também está relacionada a um maior risco de diabetes mellitus, sendo reportado um odds ratios de 1,53 para psoríase leve e 1,97 para psoríase grave. Além disso, pacientes com psoríase possuem maior resistência à insulina em comparação com a população geral e o controle glicêmico com medicamentos hipoglicêmicos demonstrou melhorar as lesões dermatológicas nesse grupo de indivíduos (DREGAN A, et al., 2014; SAMARASEKERA EJ, et al., 2013).

Em relação à insuficiência cardíaca (IC), sabe-se que tal patologia está associada a inúmeros fatores de risco cardiovascular e que consiste em uma das principais causas de morbimortalidade cardiovascular. Um estudo de coorte realizado com a participação de pacientes com idade superior ou igual a 18 anos comparou as taxas de incidência de IC em indivíduos com psoríase de início recente e grave em relação à incidência de IC na população geral. As taxas de incidência de IC foram 2,82, 4,22 e 4,70 por 1000 pessoas/ano para a população geral, com psoríase leve e psoríase grave, respectivamente (SHAH K, et al., 2017; DEY AK, et al., 2017; GELFAND JM, et al., 2006).

Essas taxas identificadas fortalecem a associação da psoríase com o maior risco de desenvolver IC, assim como demonstram que o risco é diretamente proporcional à gravidade da doença dermatológica. Uma relação similar também foi relatada quanto ao desenvolvimento da síndrome metabólica (SM), em que foi identificado aumento de 22% na chance de desenvolver a SM em pacientes com psoríase leve, 56% de aumento naqueles com doença moderada e um aumento de 98% em pessoas com psoríase grave (SHAHWAN KT, KIMBALL AB, 2015; AHLEHOFF O, et al., 2011).

Recentes estudos avaliaram o risco de DCV em pacientes com psoríase utilizando como parâmetro o escore de predição de risco cardiovascular de Framingham, que consiste em uma ferramenta para prever o risco de eventos coronarianos e cerebrovasculares maiores em 5 e 10 anos em adultos com idade entre 30 e 74 anos de idade, permitindo a estratificando dos indivíduos em três categorias de risco: pacientes com pontuação inferior a 10% (baixo risco), entre 10% e 20% (risco moderado) e com pontuação de 20% ou mais (alto risco) (CAIAZZO G, et al., 2018; SU YS, et al., 2013).

Tais estudos reportaram que elevada proporção dos pacientes com psoríase apresentou risco cardiovascular consideravelmente aumentado, tornando-os elegíveis para utilização de medidas farmacológicas para prevenção primária de DCV. Uma recente publicação da Sociedade Argentina de Cardiologia sugere considerar a pesquisa de ateromatose carotídea subclínica

através de ultrassonografia ou calcular o escore de cálcio coronariano por tomografia computadorizada para obter estratificação precisa do risco cardiovascular em pacientes com psoríase, particularmente em indivíduos caracterizados com risco intermediário por escores de risco (FURUE M, et al., 2017; TAKESHITA J, et al., 2015).

Diante das recomendações propostas por sociedades médicas internacionais, Masson W., et al. (2020) avaliaram as dificuldades para estratificar corretamente o risco cardiovascular em pacientes com psoríase e as possíveis estratégias para otimizá-lo, cuja conclusão do estudo está sintetizada na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Limitações e recomendações relacionadas à estratificação de risco cardiovascular em pacientes com psoríase

Problemas e limitações	Os escores clínicos não foram desenvolvidos avaliando-se especificamente pacientes com psoríase.
	O desempenho dos escores clínicos é subótimo porque os escores não incluem fatores de risco não tradicionais, como inflamação.
	O risco cardiovascular é frequentemente subestimado.
Propostas para otimizar a avaliação	Recomenda-se usar os escores de risco para a estratificação inicial do risco cardiovascular em pacientes com psoríase, ajustando o resultado por um fator multiplicador de 1,5.
	Seria razoável considerar a pesquisa de ateromatose carotídea subclínica através de ultrassonografia ou calcular o escore de cálcio coronariano por tomografia computadorizada como parte da estratificação de risco cardiovascular, particularmente em indivíduos caracterizados com risco intermediário por escores de risco.
	Em pacientes com psoríase estratificada como de baixo risco, uma avaliação cardiovascular seria apropriada pelo menos a cada 3 anos. No risco intermediário, a avaliação deve ser anual. Pacientes classificados como de alto risco requerem intervenções preventivas intensivas, sem a necessidade de nova avaliação.

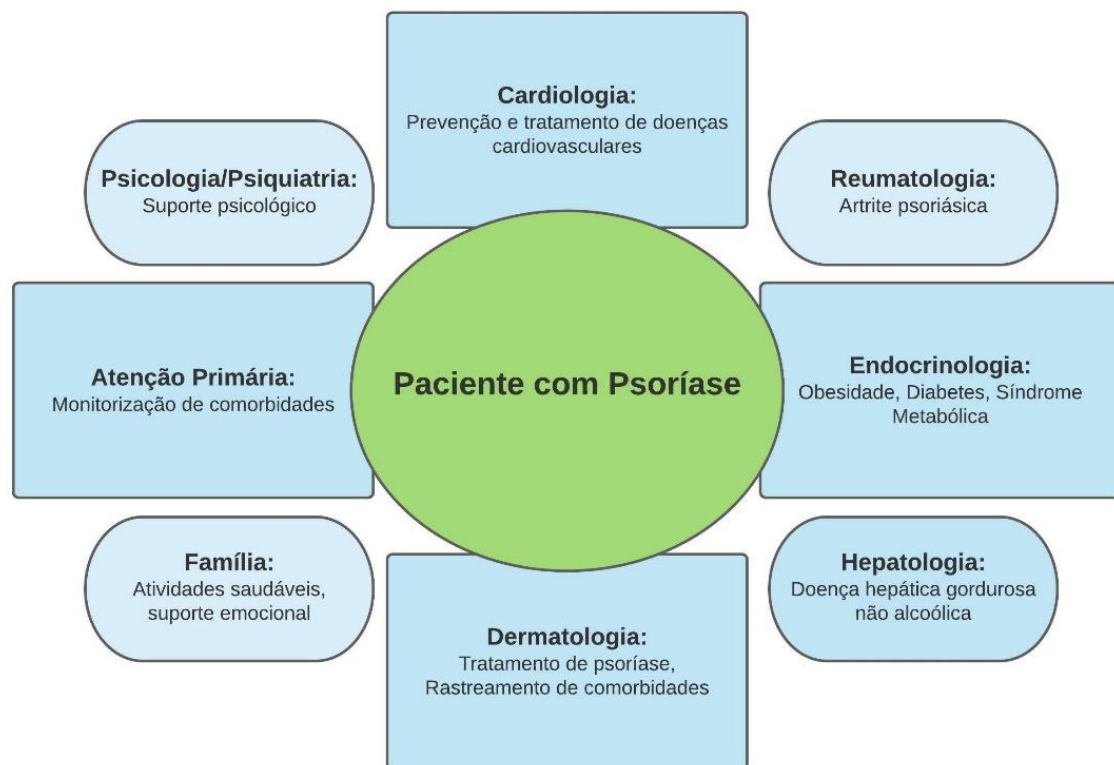
Fonte: Masson W, et al., 2020

A presença concomitante de distúrbios psicológicos é capaz de elevar a probabilidade de o indivíduo com psoríase manifestar doenças cardiovasculares. Um estudo de coorte identificou que os riscos de síndrome coronariana e acidente vascular cerebral são maiores em pacientes com psoríase com distúrbios do sono em comparação aos indivíduos com psoríase sem distúrbios do sono (TAKESHITA J, et al., 2017; HJULER KF, et al., 2015; DOWLATSHAHI EA, et al., 2014).

Além disso, está bem consolidado que a psoríase se associa à maior prevalência de transtornos depressivos, os quais demonstraram elevar o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em pacientes com psoríase. Transtornos de ansiedade também possuem maior prevalência em pacientes psoriáticos e, quando essas comorbidades estão associadas, há risco mais elevado de desenvolver doença cerebrovascular em comparação com pacientes com psoríase sem ansiedade, com razão de risco de 1,37 (DOWLATSHAHI EA, et al., 2014; TORRES T, BETTENCOURT N, 2014).

Dessa forma, a abordagem terapêutica do paciente com psoríase deve ser estruturada por equipe multiprofissional e amplamente capacitada, conforme representa o esquema da **Figura 2**.

Figura 2 - Abordagem multidisciplinar do paciente com psoríase grave



Fonte: Torres T, Bettencourt N, 2014

O tratamento adequado de pacientes com psoríase, principalmente daqueles que apresentam doença em estágio moderado a grave, é capaz de minimizar o risco de o indivíduo desenvolver comorbidades cardiovasculares (HJULER KF, et al., 2015; WAKKEE M, et al., 2010).

Abordagens terapêuticas sistêmicas para o tratamento da psoríase incluem fototerapia com luz ultravioleta, fármacos imunossupressores, retinoides orais, ésteres de ácido fumárico e

agentes biológicos, como inibidores de TNF- α por exemplo. No entanto, as diversas modalidades de tratamento para a psoríase podem apresentar diferentes impactos no sistema cardiovascular, sendo necessário individualizar o tratamento de acordo com o quadro clínico do paciente (SONDERMANN W, et al., 2020; CAIAZZO G, et al., 2018; YU XL, et al., 2018).

4 CONCLUSÃO

Novas evidências científicas reforçam a existência de associação da psoríase com comorbidades que elevam o risco de o indivíduo desenvolver DCV, incluindo componentes da síndrome metabólica, como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e dislipidemia.

Em razão de a psoríase relacionar-se a um estado de inflamação sistêmica que gera repercussões no aparelho cardiovascular, é importante conscientizar os profissionais médicos sobre a aterosclerose em pacientes psoriáticos, para que intervenções terapêuticas precoces e medidas preventivas possam ser implementadas, reduzindo a ocorrência de eventos de alta mortalidade, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio.

REFERÊNCIAS

1. AHLEHOFF O, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: A Danish nationwide cohort study. *J. Intern. Med.*, 2011; 270: 147-157.
2. AHLEHOFF O, 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: 447-455.
3. BENSON MM, FRISHMAN WH. The heartbreak of psoriasis: A review of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Cardiol. Rev.*, 2015; 23: 312-316.
4. CAIAZZO G, et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: lights and shadows. *Frontiers in immunology*, 2018; 9: 1668.
5. DEY AK, et al. Association between skin and aortic vascular inflammation in patients with psoriasis: A case-cohort study using positron emission tomography/computed tomography. *JAMA Cardiol.*, 2017; 2: 1013-1018.
6. DOWLATSHAHI EA, et al. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Investig. Dermatol.*, 2014; 134: 1542-1551.
7. DREGAN A, et al. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: A population-based cohort study. *Circulation*, 2014; 130: 837-844.
8. FURUE M, et al. Cardiovascular and Metabolic diseases comorbid with psoriasis: Beyond the skin. *Intern. Med.*, 2017; 56: 1613-1619.
9. GELFAND JM, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*, 2006; 296: 1735-1741.
10. GELFAND JM, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J. Investig. Dermatol.*, 2009; 129: 2411-2418.
11. GHAZIZADEH R, et al. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *International Journal of Medical Sciences*, 2010; 7(5): 284-289.
12. HJULER KF, et al. Increased prevalence of coronary artery disease in severe psoriasis and severe atopic dermatitis. *Am. J. Med.*, 2015; 128: 1325-1334.
13. HU SCS, LAN CCE. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017; 18(10): 2211.
14. JINDAL S, JINDAL N. Psoriasis and cardiovascular diseases: a literature review to determine the causal relationship. *Cureus*, 2018; 10(2): e2195.

15. JUNG KJ, et al. Increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with psoriasis in Korea: A 15-year nationwide population-based cohort study. *The Journal of dermatology*, 2019; 46(10): 859-866.
16. KORMAN NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence?. *British Journal of Dermatology*, 2020; 182(4): 840-848.
17. LANGAN SM, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J. Investig. Dermatol.*, 2012; 132: 556-562.
18. MANOLIS AA, et al. Psoriasis and cardiovascular disease: the elusive link. *International reviews of immunology*, 2019; 38(1): 33-54.
19. MASSON W, et al. Psoriasis and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Advances in therapy*, 2020; 37(5): 2017-2033.
20. MILLER IM, et al. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013; 69: 1014-1024.
21. OGDIE A, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015; 74: 326-332.
22. QUINTARD B, et al. Validation of a specific health-related quality of life instrument in a large cohort of patients with psoriasis: The QualiPso Questionnaire. *Acta Derm. Venereol.*, 2011; 91: 660-665.
23. SAMARASEKERA EJ, et al. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 2013; 133(10): 2340-2346.
24. SHAH K, et al. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2017; 77: 287-292.
25. SHAHWAN KT, KIMBALL AB. Psoriasis and cardiovascular disease. *Med. Clin. N. Am.*, 2015; 99: 1227-1242.
26. SONDERMANN W, et al. Psoriasis, cardiovascular risk factors and metabolic disorders: sex-specific findings of a population-based study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2020; 34(4): 779-786.
27. SU YS, et al. Psoriasis as initiator or amplifier of the systemic inflammatory march: Impact on development of severe vascular events and implications for treatment strategy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013; 27: 876-883.
28. TAKESHITA J, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: A population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.*, 2015; 151: 161-169.
29. TAKESHITA J, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2017; 76: 377-390.

30. TORRES T, BETTENCOURT N. Psoriasis: the visible killer. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2014; 33(2): 95-99.
31. WAKKEE M, et al. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: Results of a large population-based Dutch cohort. *J. Investig. Dermatol.*, 2010; 130: 962-967.
32. YU XL, et al. Psoriasis, cardiovascular disease, and adipokines. *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae*