



ugr

**Universidad
de Granada**

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PSORIASIS MODERADA
Y GRAVE CON LOS NIVELES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y
EL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO**

ANTONIO MARTÍNEZ LÓPEZ

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Área de Dermatología

2019

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Antonio Martínez López
ISBN: 978-84-1306-279-2
URI: <http://hdl.handle.net/10481/56780>



ugr

Universidad
de Granada

FACULTAD DE MEDICINA

DON SALVADOR ARIAS SANTIAGO, Doctor *Europeus* en Medicina por la Universidad de Granada y Médico Especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Doctor, D. ANTONIO MARTÍNEZ LÓPEZ, bajo el título “ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PSORIASIS MODERADA Y GRAVE CON LOS NIVELES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO” ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Granada, Abril de 2019.

Fdo: Salvador Arias Santiago

**ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA PSORIASIS
MODERADA Y GRAVE CON LOS NIVELES DE
DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EL GROSOR DE
ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO**

“En algún lugar algo increíble está esperando a ser descubierto”.

Carl Sagan (1934-1996)

AGRADECIMIENTOS

Al director del presente trabajo, Salvador Arias Santiago. Desde el día en que decidí aventurarme a realizar la Tesis Doctoral siempre tuve su ayuda y apoyo diario, no importándole la hora del día ni el cansancio acumulado. Gracias por sacar lo máximo de mi como dermatólogo, investigador y, sobre todo, como persona, transmitiéndome tu pasión por el trabajo diario y el estímulo por llegar cada día más lejos. Gran parte de lo que soy a día de hoy es gracias a ti.

A mi primer tutor, Jesús Tercedor Sánchez. Gracias por confiar en ese “callado” murciano que desembarcó en Granada hace ya 5 años. Tu exigencia diaria y tu incansable trabajo ha sido clave en la motivación para llevar a cabo este y tantos otros estudios.

A mis antiguos jefes, Elena y Ramón, y al resto de adjuntos con los que compartí mi periodo formativo. Gracias a todos por enseñarme la manera de afrontar tanto la dermatología como la vida, habiendoo convertido en compañeros y amigos.

A mis residentes mayores (Cristina, Gonzalo, Isra, Fran y Miguel) y a mis resis menores (Ahinoa, Paula, Luis, Carlos, Andrea, Jorge y Trini). Compartir con vosotros mis años formativos me ha ayudado a no dejar de esforzarme ni de trabajar ni siquiera en los momentos más difíciles. A los pequeños, espero que este trabajo os sirva de motivación para, al menos, darle una oportunidad a la investigación y, sobre todo, me gustaría transmitirlos la máxima que aplico cada mañana: sin trabajo, sin sacrificio, no somos nada.

Por último, y no por ello menos importante, a mi familia. A mis hermanos Isabel y Pepe y, sobre todo, a mis padres, Maribel y Antonio. Gracias por trabajar lo máximo para ofrecerme las mejores oportunidades formativas y que me han hecho convertirme en lo

que soy a día de hoy. El objetivo básico de esta tesis era y es intentar que estéis orgullosos de vuestro hijo. Espero haberlo alcanzado.

APORTACIONES CIENTÍFICAS

Publicaciones científicas

1.Autores: Martínez-López, A; Blasco-Morente, G; Pérez-López, I; Tercedor-Sánchez, J; Arias-Santiago, S.

Título: Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis.

Referencia: J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:1492-8.

2.Autores: Martínez-López, A; Blasco-Morente, G; Girón-Prieto, MS; Arrabal-Polo, MA; Luque-Valenzuela, M; Luna-Del Castillo, JD; Tercedor-Sánchez, J; Arias-Santiago, S.

Título: Linking of psoriasis with osteopenia and osteoporosis: A cross-sectional study

Referencia: Indian J Dermatol Venereol Leprol 2019;85:153-9.

3.Autores: Martínez-López, A; Salvador-Rodríguez, L; Rodríguez-Tejero, A; Blasco-Morente, G; Tercedor-Sánchez, J; Arias-Santiago, S.

Título: Linking the PASI of sufferers from moderate and severe psoriasis to an increase of carotid intima-media thickness: a cross-sectional study.

Referencia: Hong Kong J. Dermatol. Venereol. (pendiente de referencia).

Comunicaciones orales, pósters y ponencias en congresos

1. Ponencia en Congreso Nacional: Congreso Nacional AEDV.

Entidad organizadora: Academia Española de Dermatología y Venereología.

Lugar: Zaragoza

Fecha: 01/06/2016-04/06/2016

Título: Asociación de la psoriasis moderada-grave con la presencia de osteopenia.

2. Comunicación en Congreso Internacional: AAD Annual Meeting

Entidad organizadora: American Academy of Dermatology

Lugar: Orlando (EEUU)

Fecha: 03/03/2017-08/03/2017

Título: Association of moderate to severe psoriasis with osteopenia: a cross-sectional study with control group.

3. Ponencia en Congreso Nacional: Congreso Nacional AEDV.

Entidad organizadora: Academia Española de Dermatología y Venereología.

Lugar: Madrid

Fecha: 09/05/2017-13/05/2017

Título: Asociación de la psoriasis moderada y grave con el incremento del grosor de la íntima media carotídea.

4. Comunicación en Congreso Internacional: EADV Congress

Entidad organizadora: European Academy of Dermatology and Venereology

Lugar: Ginebra (Suiza)

Fecha: 13/09/2017-17/09/2017

Título: Association of psoriatic arthritis with intima-media thickness and inflammatory markers.

5. Comunicación en Congreso Nacional: II Congreso Nacional de Psoriasis

Entidad organizadora: Academia Española de Dermatología y Venereología.

Lugar: Madrid

Fecha: 20/01/2018-21/01/2018

Título: Efecto de los fármacos sistémicos y biológicos sobre la resistencia periférica a insulina en pacientes con psoriasis moderada y grave.

6. Comunicación en Congreso Internacional: AAD Annual Meeting

Entidad organizadora: American Academy of Dermatology

Lugar: San Diego (EEUU)

Fecha: 18/02/2018-22/02/2018

Título: Impact of systemic and biological drugs treatment on carotid intima-media thickness in moderate and severe psoriasis patients.

7. Ponencia en Congreso Nacional: Congreso Nacional AEDV.

Entidad organizadora: Academia Española de Dermatología y Venereología.

Lugar: Palma de Mallorca

Fecha: 08/05/2018-12/05/2018

Título: Efecto de los fármacos sistémicos y biológicos sobre el grosor de íntima media carotídeo y la resistencia periférica a insulina.

Becas relacionadas con el desarrollo de esta tesis doctoral

1. Beca de la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología para asistencia al 75th AAD Annual Meeting (Orlando, 2017).
2. Beca de la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología para asistencia al 26th EADV Congress (Ginebra, 2017).

RESUMEN ESTRUCTURADO

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha producido un cambio en la concepción de la psoriasis como enfermedad, habiendo pasado de ser considerada una entidad exclusivamente cutánea y articular a ser concebida como una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica, con gran cantidad de comorbilidades asociadas. Dentro de este amplio espectro de patologías relacionadas con la psoriasis destacan, entre otras, el síndrome metabólico, la resistencia periférica a insulina, la arterioesclerosis subclínica y el déficit de vitamina D. Aunque inicialmente se pensaba que la vía inflamatoria que interrelacionaba la psoriasis con estas entidades era la del linfocito Th1, cada vez más estudios están reflejando el efecto de la vía del Th17 tanto sobre la aparición de lesiones de psoriasis como de otras patologías como la arterioesclerosis subclínica o la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, hasta la fecha la mayor parte de la evidencia que valora el bloqueo de estas vías para el tratamiento de la psoriasis está centrada en el tratamiento con fármacos Anti TNF-alfa. Tal y como han descrito previamente diversos autores, los pacientes con psoriasis presentan peores niveles de vitamina D con respecto a la población general debido a este estado inflamatorio sistémico alterado. Por otro lado, otros estudios han mostrado que los pacientes con psoriasis presentan peores niveles de densidad mineral ósea, aunque existe cierta discrepancia entre autores.

Con estos antecedentes, decidimos llevar a cabo un estudio observacional que valorara si existe asociación entre el grosor de íntima media carotídeo con la gravedad de la psoriasis y el aumento de parámetros proinflamatorios. Por otro lado, también quisimos valorar el efecto de los fármacos sistémicos y biológicos empleados para el tratamiento de la psoriasis sobre el grosor de íntima media y la resistencia periférica a la insulina. Por último, realizamos un estudio que estudiara cuál es el nivel de densidad mineral ósea de

los pacientes con psoriasis moderada y grave con respecto a controles sanos y con respecto a pacientes diagnosticados de osteopenia u osteoporosis.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se recogieron 338 muestras procedentes de 232 individuos (100 pacientes con psoriasis moderada y grave, 65 controles sanos y 67 pacientes con osteopenia u osteoporosis).

Estas diferencias corresponden a que algunos individuos participaron en más de un estudio. Todos los participantes con psoriasis fueron obtenidos de la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, mientras que los pacientes diagnosticados de osteopenia u osteoporosis se obtuvieron del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

En todos los sujetos se realizaron unas anamnesis y exploraciones físicas detalladas, obteniéndose asimismo muestras de sangre para la evaluación de distintos parámetros séricos como la velocidad de sedimentación globular, niveles de insulina y glucosa, marcadores de metabolismo fosfocálcico como vitamina D, paratohormona (PTH) y osteocalcina así como metabolitos lipídicos y hepáticos. Además, en los sujetos incluidos en el estudio de la densidad mineral ósea se realizaron densitometrías óseas en fémur y columna lumbar, obteniendo estos valores entre los meses de Marzo y Abril de 2016. Por otro lado, en los individuos que participaron en los estudios de arterioesclerosis subclínica se realizaron mediciones del grosor de íntima media carotídeo empleando un software de medición que refleja como válidas aquellas medidas surgidas de la media de 6 mediciones consecutivas con una desviación estándar inferior a 20 micras, lo que aumenta la precisión de la medición. En los participantes en el estudio longitudinal se realizó esta medida antes de iniciar el tratamiento y a los 8 meses del mismo.

RESULTADOS

En nuestros estudios hemos observado que los pacientes con psoriasis moderada grave tienen un riesgo incrementado de presentar arterioesclerosis subclínica, medida mediante el grosor de íntima media carotídeo. Este aumento se ha visto, asimismo, correlacionado con la gravedad de la psoriasis medida mediante PASI y con la velocidad de sedimentación globular (VSG) presente en la sangre de los pacientes estudiados. Por otro lado, en estos pacientes también se ha observado una asociación directa entre arterioesclerosis subclínica y la presencia de hipertensión arterial.

Además, nuestros estudios han mostrado la reducción del grosor de íntima media carotídeo en aquellos pacientes con psoriasis moderada y grave que han recibido tratamiento con Metotrexato y Ustekinumab. Asimismo, el estudio longitudinal también ha reflejado una reducción de la resistencia periférica a insulina en aquellos pacientes tratados con fármacos biológicos; bien Anti-TNF alfa, bien Anti IL-12/23.

Finalmente, en nuestros estudios hemos observado la presencia de peores niveles de densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis moderada y grave en relación con controles sanos. Además, tras realizar un análisis multivariante con ajuste por factores de confusión, hemos constatado el efecto protector que ejerce el IMC elevado presente de forma general en los pacientes con psoriasis, atenuando la acción de resorción ósea que produce el estado inflamatorio sistémico alterado presente en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica con presencia de manifestaciones cutáneas y articulares y que se asocia a través de vías inflamatorias comunes con otras patologías como el síndrome metabólico, la resistencia periférica a la insulina, la arterioesclerosis subclínica o la reducción de densidad mineral ósea, entre otras. Es este estado inflamatorio sistémico alterado el que produce un aumento del riesgo de

morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con psoriasis moderada y grave, por lo que el empleo de fármacos sistémicos o biológicos que producen una reducción del grosor de íntima media carotídeo y de la resistencia periférica a la insulina parece de especial utilidad para disminuir el riesgo de desarrollo de eventos cardiovasculares mayores (MACEs) en estos pacientes.

Además, la presencia de unos menores niveles de densidad mineral ósea en los pacientes con psoriasis moderada y grave redundaría en el efecto negativo de la alteración inflamatoria que presentan estos pacientes, siendo por tanto recomendable valorar esta posible comorbilidad durante el seguimiento de los pacientes así como llevar a cabo futuros estudios que estudien el efecto de los distintos fármacos sistémicos y biológicos empleados para el tratamiento de la psoriasis sobre la densidad mineral ósea.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	17
1.Epidemiología y fisiopatología de la psoriasis.....	18
2.Síndrome metabólico y resistencia periférica a la insulina.....	21
3.Arterioesclerosis.....	24
3.1.Epidemiología y fisiopatología	
3.2.Factores de riesgo y protectores	
3.3.La arterioesclerosis como origen de los Eventos Cardiovasculares Mayores (MACEs)	
3.4.Relación entre psoriasis y arterioesclerosis a través de sus factores de riesgo	
4. Densidad mineral ósea: osteoporosis y osteopenia.....	35
4.1.Epidemiología y fisiopatología	
4.2.Factores de riesgo y protectores	
4.3.Relación entre psoriasis, osteoporosis y déficit de Vitamina D	
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	44
1.Justificación e hipótesis de trabajo.....	45
2.Objetivo general.....	48
3.Objetivos primarios.....	49
4.Objetivos secundarios.....	50
5.Sujetos de estudio.....	51
6.Problemas éticos.....	52
PUBLICACIONES.....	53
Publicación I.....	56

Publicación II.....	76
Publicación III.....	95
DISCUSIÓN.....	119
1.Psoriasis, arterioesclerosis y otros factores de riesgo cardiovascular.....	121
2.Psoriasis, osteopenia y osteoporosis.....	128
3.Efecto de los fármacos sistémicos y biológicos sobre el grosor de íntima media carotídeo.....	134
4.Efecto de los fármacos sistémicos y biológicos sobre la resistencia periférica a la insulina.....	138
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	143
1.Conclusiones.....	144
2.Perspectivas.....	145
REFERENCIAS.....	146
ANEXOS.....	177
1.Figuras.....	178
2.Consentimientos informados.....	180
3.Compromiso de respeto de derechos de autor.....	184

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y multisistémica de predominio cutáneo cuyo espectro clínico oscila entre las clásicas placas eritematoescamosas bien delimitadas de predominio en codos y rodillas hasta formas pustulosas y eritrodérmicas que pueden comprometer la vida de los pacientes. La prevalencia de la psoriasis varía según la localización geográfica, oscilando entre el 2-4% de la población en países occidentales (Kurd y cols, 2009; Gelfand, 2005), reduciéndose este dato hasta por debajo del 0,5% en adultos latinoamericanos, africanos y asiáticos (Tsai y cols, 2011; Abdel-Hafez y cols, 2003). De esta forma, se observa una variación de la prevalencia de la psoriasis a nivel mundial dependiendo de la distancia al Ecuador, encontrándose una menor prevalencia aquellas poblaciones más próximas al mismo en relación a los países de territorios más septentrionales y meridionales, como Europa y Australia, que presentan los porcentajes de pacientes con psoriasis más altos referenciados en la literatura científica (Parisi y cols, 2013). Estos datos de prevalencia convierten a la psoriasis en una de las enfermedades inmunomediadas más frecuentes a nivel mundial (Griffiths y cols, 2007). En los últimos años se ha producido un importante cambio en la concepción de la psoriasis, pasando de ser considerada una patología exclusivamente cutánea a ser concebida como una enfermedad multisistémica, dado el importante número de patologías relacionadas y comorbilidades que aparecen en estos pacientes, como la artritis psoriásica, el síndrome metabólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, el hígado graso no alcohólico así como trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, entre muchas otras patologías. Debido a este vasto número de patologías asociadas y concomitantes, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su 67ª Asamblea general de Mayo de 2013, calificó la psoriasis como un problema de salud global de primer orden (WHO, 2013). Entre un 20 y un 30% de los pacientes con psoriasis cutánea presentan

también artritis psoriásica, existiendo asimismo formas artropáticas sin afectación cutánea (Oddie y cols, 2015). Según un reciente estudio poblacional, entre un 61,3% y un 82,3% de los pacientes con artritis psoriásica presentan lesiones cutáneas previas al diagnóstico de la misma, siendo el tiempo medio existente entre el diagnóstico de ambas manifestaciones de alrededor de 8 años (Tillett y cols, 2017). La presencia de artritis psoriásica, junto con el resto de las comorbilidades, supone un reto terapéutico para los facultativos responsables, siendo necesario un abordaje multidisciplinar que incluya a dermatólogos, reumatólogos, especialistas en aparato digestivo, endocrinólogos y nefrólogos a fin de optimizar el tratamiento más apropiado en función de la extensión de la patología y el perfil de efectos secundarios tolerable (Coates y cols, 2017). Todo ello conlleva la necesidad del aumento presupuestario derivado del incremento de los costes diagnósticos y terapéuticos, habiendo sido cifrado en una revisión sistemática realizada en población estadounidense en 112.000 millones de dólares anuales para una prevalencia estimada en 1.4 millones de pacientes con psoriasis (Brezinski y cols, 2015). Aunque la etiología de la psoriasis es multifactorial, incluyendo factores genéticos, ambientales, infecciosos o de estilos de vida (Huerta y cols, 2007) tanto las manifestaciones cutáneas como las articulares de la enfermedad reflejan el resultado de una alteración en el mecanismo inmunológico del propio paciente. Así, recientemente han surgido numerosos estudios científicos que buscan arrojar luz sobre el origen biomolecular que da lugar a la aparición de las lesiones y comorbilidades características de la psoriasis. Así, estudios genómicos dan especial importancia al gen HLA-Cw6, localizado en el Psoriasis Susceptibility Locus 1 (PSORS1), que se encuentra recogido en la región corta del cromosoma 6 (6p21.3) y que codifica para el alelo HLA de tipo 1 HLA-C*06:02 (Cargill y cols, 2007; Nair y cols, 2006; Girolomoni y cols, 2017). De esta forma, la presencia de polimorfismos genéticos localizados en este locus confieren un gran incremento del riesgo de presentar psoriasis, oscilando su Odds Ratio (OR) en distintos

estudios entre 4,02 y 16,82 (Zhou y cols, 2016; Nikamo y cols, 2015). En el desarrollo de esta patología juegan un papel fundamental los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+, que con anterioridad se habían visto en las biopsias de piel afecta formando parte del infiltrado inflamatorio perivascular, acompañadas en menor medida de células dendríticas y macrófagos (Bos y cols, 1989). Los linfocitos T proliferan de forma secundaria a un contacto antigénico, bien ambiental o endógeno, tras su exposición por medio de células presentadoras de antígenos en los ganglios linfáticos. Especial protagonismo presentan los linfocitos T CD4+, que tras su activación se diferencian fundamentalmente en T CD4+ tipo 1 (Th1) y tipo 17 (Th17). Aunque clásicamente se otorgó una especial importancia al papel jugado por los linfocitos Th1, en cuya proliferación interviene de forma clave la Interleukina-12 (Il-12), al segregar citocinas proinflamatorias con un papel esencial en la aparición de las lesiones de psoriasis, como el Interferón Gamma (IFN-gamma), el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa) o la Il-2 (Lowes y cols, 2007; Menter y cols, 2008; Mackenzie y cols, 2006), en los últimos años está adquiriendo una mayor preponderancia la participación de los linfocitos Th17. Estas células se diferencian a partir de sus precursores inmaduros bajo la influencia de Il-1 beta e Il-6, siendo básico para su expansión y supervivencia la presencia de Il-23 segregada por células mieloides (Boenckhe y cols, 2018, Korn y cols 2009). Tras su activación, estos Th17 segregan importantes citocinas relacionadas con la aparición de las lesiones de psoriasis, como TNF-alfa, Il-17e Il-2, estando todo el proceso controlado por la presencia de elevadas concentraciones de Il-23 (Boenckhe y cols, 2018; Hawkes y cols, 2017; Girolomoni y cols, 2017; Brandt y cols, 2017). La preponderancia de este eje queda especialmente de manifiesto con la gran efectividad mostrada por los nuevos tratamientos biológicos que inciden sobre su inhibición, bien mediante el bloqueo de las Il-12 y 23 o mediante la actuación sobre Il-17 o su receptor.

2. SÍNDROME METABÓLICO Y RESISTENCIA PERIFÉRICA A INSULINA

Otra importante y frecuente comorbilidad es el síndrome metabólico, que puede afectar hasta a un 25% de la población y que incluye patologías como la obesidad e hipertensión y alteraciones en los niveles de glucemia y lípidos (Eckel y cols, 2010). Específicamente, el síndrome metabólico se define como un conjunto de patologías que, cuando aparecen de forma concurrente, producen un incremento del riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares significativamente mayor al riesgo atribuible a cada una de las entidades (Armstrong y cols, 2013; Olufadi y cols, 2008). A este respecto, un reciente metaanálisis (Rodríguez-Zúñiga y cols, 2017) ha mostrado la presencia del síndrome metabólico en un 31,4% de los pacientes con psoriasis, presentando una OR de 1,42 y siendo esta asociación estadísticamente significativa. Este mismo artículo ha mostrado una mayor presencia de síndrome metabólico en estudios realizados en pacientes de Oriente Medio con respecto a los realizados en población europea.

Es conocido que los pacientes con síndrome metabólico presentan un estado inflamatorio sistémico alterado, en gran medida producido por el incremento de grasa abdominal que condiciona la liberación de múltiples citocinas y proteínas proinflamatorias (Baran y cols, 2015). Algunas de estas moléculas, como leptina, resistina o TNF-alfa, también se encuentran elevadas y participan en la génesis y mantenimiento de las lesiones de psoriasis, condicionando la asociación entre ambas entidades y favoreciendo la presencia del peor perfil de riesgo cardiovascular presente en los pacientes con psoriasis moderada y grave (Balci y cols, 2010; Robati y cols, 2014; Vachatova y cols, 2016). Además, recientes estudios muestran una asociación del tiempo de evolución de la psoriasis con el riesgo de desarrollo de síndrome metabólico (Kothiwala y cols, 2016). A este respecto, algunos autores afirman que el bloqueo de la inflamación sistémica presente en pacientes con psoriasis favorece la mejoría del síndrome metabólico y otras comorbilidades cardiovasculares (Ryan y cols, 2015).

La presencia de niveles basales alterados de insulina y glucosa en pacientes con psoriasis es un hecho bien establecido desde la publicación de las investigaciones de Boehnecke en 2007 (Boehnecke y cols, 2007), en el que se constató la correlación positiva entre el valor del Psoriasis Activity Severity Index (PASI) con los niveles de insulina y resistina. Este hecho se encuentra en clara relación con los resultados mostrados por diversos estudios observacionales, en los que se aprecia una mayor prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes con psoriasis (Quresi y cols, 2009; Lonngberg y cols, 2016; Dubreuil y cols, 2014). En esta línea, un metaanálisis ha intentado cuantificar el incremento del riesgo de presentar diabetes que supone la existencia de lesiones de psoriasis, habiendo encontrado los autores una OR de 1,53 para la psoriasis leve y de 1,97 para la psoriasis grave (Armstrong y cols, 2013).

La prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo II continúa incrementándose de forma inexorable, constituyendo una auténtica epidemia mundial. Se estima que esta patología afecte a 500 millones de personas a nivel global para el año 2030, suponiendo un auténtico reto de promoción de la salud y prevención sanitaria en algunos países como China, en el que 136 millones de habitantes padecen esta enfermedad (Gustafson y cols, 2015; Xu y cols, 2013). Aunque la patogenia de la Diabetes Mellitus tipo II no es perfectamente conocida, es bastante clara la influencia de la resistencia periférica a la insulina tanto a nivel hepático como muscular junto con el déficit de secreción de insulina por las células beta pancreáticas (Al-Mutairi y cols, 2016). Esta hiperinsulinemia, característica central del síndrome metabólico, contribuye además en el desarrollo de alteraciones cardiovasculares como la arterioesclerosis (Guo, 2014). El mecanismo de resistencia a la insulina comienza con la pérdida de función de los receptores insulínicos ISR1 e ISR2, cuyo estudio de la delección en ratones ha mostrado la aparición de hiperglucemia, hiperinsulinemia y muerte súbita en los animales de experimentación, ya que dicha pérdida de función provoca la inactivación de la vía PI3K-AKT, siendo este el

mecanismo fundamental por el que aparecen las principales comorbilidades asociadas a la hiperinsulinemia y su resistencia periférica (Guo, 2014; Chatrchyan y cols, 2013; Qi y cols, 2013). Asimismo, la aparición de resistencia a la insulina en el endotelio vascular promueve el desarrollo de vasoconstricción, hipertensión y arterioesclerosis en los individuos afectados (Zou, 2009; Madsen, 2010). El conjunto de este proceso está íntimamente relacionada con la alteración de diversos marcadores proinflamatorios sistémicos, que actúan de forma silente produciendo la aparición de la enfermedad. Algunas de las citocinas involucradas de forma básica en este proceso, como TNF-alfa, Il-1 e Il-6, también tienen gran importancia en el mecanismo fisiopatogénico que da lugar a la aparición de la psoriasis (Tabas y cols, 2013). Estos datos reflejan la existencia de un mecanismo común entre la aparición de psoriasis, resistencia insulínica y síndrome metabólico, guiado por la alteración de la inmunidad mediada por la alteración de las citocinas de la vía Th1 (Karadag y cols, 2010; Armstrong y cols, 2011). Cabe resaltar la especial importancia del TNF-alfa en este proceso, ya su exceso produce un bloqueo periférico del receptor de insulina ISR1 y la activación del factor nuclear kappa-beta, que favorece la apoptosis de las células beta pancreáticas secretoras de insulina (Moller, 2000; Jakobsen y cols, 2009).

3. ARTERIOESCLEROSIS

3.1 Epidemiología y fisiopatología

La arterioesclerosis es una enfermedad arterial crónica y principal causa de muerte por mecanismo cardiovascular que aparece por el depósito progresivo de diversas sustancias en la luz arterial, provocando su engrosamiento progresivo y la posibilidad de desarrollo de isquemia aguda o crónica así como fenómenos tromboembólicos secundarios a la oclusión arterial o rotura de la placa, respectivamente (Bentzon y cols, 2014; Harrington y cols, 2016). Pese a que las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte prematura en adultos a nivel mundial, en las últimas décadas del siglo pasado y primeros años del actual se produjo un importante descenso de la mortalidad atribuible a la arterioesclerosis. Este descenso fue especialmente acusado en los países más desarrollados e industrializados, debido a la extensión de programas de promoción de la salud y la inversión en investigación relacionada con estas patologías (Global Burden Disease, 2013). Mientras, en los países en vías de desarrollo estas tasas de mortalidad se mantuvieron estables en el mismo periodo, observándose asimismo incrementos en dicha variable en los países de Extremo Oriente y de Europa del Este (Harrington y cols, 2016; Wong y cols, 2015). Así, el aumento progresivo de la esperanza de vida, prosperidad y urbanización en estos territorios, con la consiguiente adopción de estilos de vida más sedentarios e insanos y la necesidad de adaptación de los programas de salud pública a la nueva realidad poblacional constituyen las principales causas de la alta prevalencia de patología cardiovascular en estos países, siendo necesario el desarrollo de estrategias integrales de prevención y control de las enfermedades cardiovasculares, basadas en las necesidades y riesgos de las distintas poblaciones (Wong y cols, 2016; Zoghbi y cols, 2014; Batcagan-Abueg y cols, 2013; Moran y cols, 2008).

En relación a la fisiopatología de la arterioesclerosis, en los últimos años han aparecido una gran cantidad de artículos científicos que reflejan el rol que juega la inflamación en el desarrollo de arterioesclerosis y la fragilidad de la placa de ateroma. Además, recientemente está surgiendo una mayor evidencia en la relación existente entre el daño y fallo en la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y los efectos en el desarrollo y mantenimiento de la arterioesclerosis.

El desarrollo de mutaciones somáticas en el ADN se ha visto implicado en la aparición de arterioesclerosis. Estas mutaciones pueden producir cambios estructurales en la conformación de los cromosomas, mediante deleciones o adiciones de partes de otros cromosomas, o aparecer a través de modificación de pares de bases, inestabilidad de microsatélites o pérdida de heterozigosidad (Shah y cols, 2015, Andreassi y cols, 2003).

El estado inflamatorio crónico, asociado de forma previamente explicada al desarrollo de las lesiones de psoriasis, es reconocido en la actualidad como uno de los principales factores predisponentes para la aparición de la arterioesclerosis, dada su propensión para la generación de un medio rico en especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno, procedimiento compartido con otros factores de riesgo independientes para la generación de placas de ateroma como el tabaquismo, la obesidad y la diabetes (Shah y cols, 2015; Libby y cols, 2002).

Las principales citocinas implicadas en la aparición de arterioesclerosis son TNF- α e IL-6, con importante influencia asociada del complejo IL-1, leptina, angiotensina y resistina, entre muchas otras. TNF- α interviene en la cascada del desarrollo de arterioesclerosis mediante la activación de las vías de las MAP Kinasas y NF- κ B, un potente mediador proinflamatorio que promueve la aparición de placas de ateroma favoreciendo la expresión de moléculas de adhesión celular, como ICAM-1 y VCAM-1, y el reclutamiento de macrófagos a la pared endotelial (Khan y cols, 2015; Mackesy y cols, 2011; Mackesy y cols, 2014). Además, TNF- α también interviene en la producción de alteraciones en el

ADN al inducir ROS en la mitocondria y NAD(P)H en la membrana plasmática de las células endoteliales, lo que da lugar al desarrollo de disfunción endotelial (Chen y cols, 2008).

La IL-6, cuyos niveles en individuos sanos suelen ser bajos, juega un papel fundamental tanto en la aparición como en la desestabilización y ruptura de la placa de ateroma. Esta citocina, producida fundamentalmente por macrófagos, fibroblastos, adipocitos y células endoteliales activadas, promueve la aparición de disfunción endotelial y la migración y posterior transformación de los macrófagos en células espumosas. Además, la IL-6 también está involucrada en la inflamación de fase aguda mediante la producción y mantenimiento de PCR (Khan y cols, 2015; Recinos y cols, 2007).

3.2 Factores de riesgo y protectores

Durante las últimas décadas han surgido numerosos artículos describiendo los múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de arterioesclerosis. Dos de ellos, la Diabetes Mellitus y la resistencia periférica a la insulina, se asocian de forma crítica al incremento de riesgo de aparición de ateromatosis. Así, diversos estudios han confirmado la existencia de un peor perfil de riesgo cardiovascular medido mediante grosor de íntima media en pacientes con diabetes respecto a controles sanos (Rubinat y cols, 2016; Kupfer y cols, 2017). Además, este incremento de riesgo se manifiesta incluso en niños con Diabetes tipo I, al presentar un mayor grosor de íntima media que los controles sanos (Harrington y cols, 2010). Es por ello que varios autores insisten en la necesidad del empleo de la medición del grosor de íntima media arterial, bien a nivel carotídeo o bien a nivel aórtico, para la estratificación del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos, al haber demostrado una mayor sensibilidad en la detección de perfiles de alto riesgo con respecto a los algoritmos clásicos como el Framingham Risk Score (Jeong y cols, 2016). Por otro lado, es importante incidir en la necesidad de un buen control glucémico en los

pacientes con diabetes de cara a la prevención primaria y secundaria de la arterioesclerosis, ya que fluctuaciones en los niveles diarios de glucosa se han asociado a una aceleración de la aterogénesis en pacientes con Diabetes tipo II (Chen y cols, 2010).

Otro de los principales factores asociados al desarrollo de arterioesclerosis es la presencia de hipertensión. Esta patología, muy extendida en la sociedad occidental, aparece como causa directa e independiente para el desarrollo de la placa de ateroma. Así, se ha visto que los pacientes con hipertensión y sin evidencia clínica o ecográfica de calcificación arterial presentan un mayor grosor de íntima media tanto a nivel carotídeo como braquial. Asimismo, cabe destacar el rol de la prehipertensión en el desarrollo de esta entidad, ya que múltiples estudios han reflejado la presencia de un mayor grosor arterial en pacientes con prehipertensión con respecto a controles sanos (Myredal y cols, 2010; Manios y cols, 2011). Este hecho remarca la importancia de la prevención primaria de la hipertensión con el objetivo de evitar el desarrollo de arterioesclerosis y sus eventos cardiovasculares derivados, debido a que se ha constatado que las cifras basales de hipertensión previas al inicio de tratamiento son las que más influyen en el grosor de íntima media, no habiéndose encontrado grandes diferencias en el remodelado arterial tras el control de las cifras tensionales con antihipertensivos clásicos (Zanchetti y cols, 2009; Yilmaz y cols, 2010), si bien algunos estudios han mostrado la posible utilidad en la reducción del grosor de íntima media carotídeo tras tratamientos prolongados con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs), con Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARA II) o Amlodipino (Napoli y cols, 2008; Ikeda y cols, 2009).

Otro factor de riesgo independiente para el desarrollo de arterioesclerosis es el exceso en sangre de lipoproteínas de baja densidad (LDL), encargadas del transporte de colesterol hacia los macrófagos de la pared endotelial (convertidos en células espumosas) responsables de la progresión de la placa de ateroma. Para ello, cobra vital importancia la

oxidación de la molécula de LDL (LDL-ox), que promueve no sólo la aparición de células espumosas, sino la activación endotelial y la proliferación de células musculares lisas en la pared arterial (Gao y cols, 2017; Trpkovic y cols, 2015). Este hecho produce un importante incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con exceso de LDL. Así, los pacientes con exceso de LDL presentan un mayor grosor de íntima media carotídeo en relación con controles sanos, según una revisión sistemática y un metaanálisis realizado en pacientes con hipercolesterolemia familiar (Narverud y cols, 2014; Masoura y cols, 2011), mientras que otro metaanálisis ha mostrado que el incremento en los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se ha asociado con valores más bajos de íntima media carotídea (Toubuol y cols, 2014). Dada esta evidencia, cada vez más guías recomiendan un tratamiento intensivo con estatinas en pacientes con un perfil de alto riesgo cardiovascular con el fin de alcanzar cifras de LDL por debajo de 70mg/dL (Karlson y cols, 2013; Boekholdt y cols, 2014). Por otro lado, el uso de estatinas ha mostrado una disminución de la progresión de la placa de ateroma e incluso la reducción del grosor intimal carotídeo, debido fundamentalmente a sus efectos antiinflamatorios y de reducción de la activación endotelial (Baldassarre y cols, 2009; Bedi y cols, 2010; Masoura y cols, 2011).

Finalmente, cabe mencionar en este apartado la gran influencia de la obesidad en la aparición de arterioesclerosis subclínica. Esta patología constituye uno de los principales problemas de salud en las sociedades occidentales, ya que provoca un gran número de muertes precoces debido al desarrollo de Diabetes Mellitus tipo II, síndrome metabólico, enfermedades respiratorias, ciertos tipos de cáncer y especialmente patología cardiovascular, constituyendo una auténtica epidemia global en el presente siglo. (Mingrone y cols, 2012; Lupoli y cols, 2016). De esta forma, múltiples artículos han constatado la asociación directa e independiente de la obesidad con el desarrollo de eventos cardiovasculares a través de la producción de arterioesclerosis y disfunción

endotelial, siendo considerada por algunos autores como el principal factor de riesgo asociado al incremento del grosor de íntima media tanto a nivel carotídeo como femoral (Berni y cols, 2011). Así, recientes metaanálisis han reflejado que los pacientes obesos presentan un mayor grosor de íntima media que la población sana general, lo que refleja la presencia de una mayor rigidez arterial en estos sujetos (Li y cols, 2017; Ne y cols, 2017). Este hecho adquiere mayor relevancia al constatarse que dicho incremento en el grosor intimal aparece incluso desde la infancia, observándose dicho aumento en niños obesos con predominio de grasa abdominal (Aylanç y cols, 2016; Verçoza y cols, 2009). Por otro lado, otros metaanálisis han mostrado una reducción del grosor de íntima media en pacientes obesos que pierden peso, bien mediante cambios dietéticos y de estilo de vida o bien mediante cirugía bariátrica, lo que no hace sino reforzar la importancia del consejo sanitario en pacientes obesos, especialmente en aquellos que presenten otras patologías asociadas que se asocien a un perfil de alto riesgo cardiovascular, con el objetivo de prevenir la aparición de eventos cardiovasculares mayores (Lupoli y cols, 2016; Skilton y cols, 2017).

3.3 La arterioesclerosis como origen de los Eventos Cardiovasculares Mayores (MACEs)

En los últimos años se ha extendido tanto en la literatura científica como en la práctica clínica diaria el empleo del término Eventos Cardiovasculares Mayores (del inglés *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACEs). Este acrónimo engloba todas las patologías que den lugar a fallecimientos de origen cardiovascular, cirugía de revascularización arterial así como infarto de miocardio e ictus que no den lugar a la muerte del paciente (Yeh y cols, 2017; Ike y cols, 2015). En el desarrollo de los MACEs juegan un papel fundamental tanto la arterioesclerosis establecida como la subclínica, medida mediante el grosor de íntima media en diversas arterias. Así, diversos estudios han mostrado un incremento del

riesgo de desarrollo de MACEs en pacientes con un mayor grosor de íntima media arterial tanto a nivel carotídeo como femoral (Ali y cols, 2006; Eklund y cols, 2014). Sin embargo, según un reciente metaanálisis el mayor riesgo de presentar MACEs lo presentan aquellos pacientes en los que se detectan placas de arterioesclerosis con alto riesgo de rotura o trombosis (Nerlekar y cols, 2018). Por otro lado, el exceso de TNF-alfa y otras citocinas derivadas también se ha visto asociado al desarrollo de MACEs en un reciente estudio realizado en pacientes con enfermedad renal crónica (Fernández-Laso y cols, 2016). De esta forma, la aparición de arterioesclerosis está considerada como un paso clave para el desarrollo de MACEs a través de algunas de sus moléculas implicadas en la progresión de la misma (Fischer y cols, 2016, Reglero-Real y cols, 2016).

Debido a estas circunstancias, cada vez más autores apuestan por el desarrollo de estrategias de prevención primaria y secundaria de MACEs en paciente con alto riesgo cardiovascular. Dentro de este grupo de pacientes se encuadran aquellos que presentan psoriasis moderada y grave. Así, diversos metaanálisis han reflejado una importante asociación de la psoriasis con el riesgo de desarrollo de MACEs, siendo especialmente elevado en aquellos pacientes con historia familiar de MACEs (Armstrong y cols, 2013; Egeberg y cols, 2016). De esta forma, parece recomendable un control intensivo de las cifras tensionales y lipídicas en pacientes de alto riesgo, así como el empleo de la doble antiagregación plaquetaria en aquellos pacientes que ya presentan sintomatología de patología arterial periférica (Armstrong y cols, 2015; Yeh y cols, 2017). Por otro lado, estudios realizados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal han reflejado un beneficio en la prevención de MACEs al sustituir el tratamiento con corticoides (tanto en pulsos como de forma continua) por fármacos biológicos inhibidores del TNF-alfa. Uno de estos estudios, además de incidir en el peor perfil cardiovascular inducido por el tratamiento con corticoesteroides incluso en aquellos pacientes en los que sólo se utilizan de rescate en exacerbaciones de su enfermedad, refleja otro importante efecto secundario

relacionado con el tratamiento crónico con estos fármacos como es la reducción de la densidad mineral ósea y el incremento del riesgo de fracturas, siendo por tanto recomendable su sustitución por otras medicaciones con un mejor perfil de efectos secundarios con el fin de prevenir el desarrollo de estas comorbilidades (Lewis y cols, 2018). En esta línea, bajos niveles de densidad mineral ósea también se han correlacionado con un incremento del riesgo de MACEs independientemente del sexo (Pfister y cols, 2014, Baldwin y cols, 2017).

3.4 Relación entre psoriasis y arterioesclerosis a través de sus factores de riesgo

El cambio en la forma de vida de las sociedades occidentales se ha hecho especialmente patente desde las últimas décadas del pasado siglo. Así, el estilo de vida sedentario asociado a una dieta rica en comida rápida y alimentos procesados ha favorecido la aparición de unos alarmantes porcentajes de obesidad, junto con el aumento de la prevalencia de la Diabetes Mellitus tipo II y las alteraciones lipídicas (Flegal y cols, 2012; Jensen y cols, 2016). Paralelamente, en estas últimas décadas también se ha observado un aumento de la incidencia de la psoriasis, tal y como reflejó el estudio de Icen y colaboradores que reflejó que dicha incidencia se dobló en las últimas tres décadas del Siglo XX (Icen y cols, 2009). Dado que la psoriasis es una entidad multifactorial en cuya génesis intervienen tanto factores genéticos como ambientales puede afirmarse que este cambio en el estilo de vida y sus consecuencias asociadas están íntimamente relacionados con el aumento de la incidencia de la psoriasis (Moroni y cols, 2012; Jensen y cols, 2016).

En esta línea, son múltiples los estudios que han mostrado una asociación entre obesidad y psoriasis. Entre ellos destaca el publicado en 2017 por Snekvik y colaboradores, en el que los autores buscan estimar el riesgo relativo de presentar psoriasis no solo teniendo en cuenta la presencia de obesidad sino intentando estimar el incremento del riesgo con

el aumento de peso y el perímetro abdominal. Los resultados de este estudio muestran que las personas obesas presentan un riesgo relativo de presentar psoriasis de 1,87. Además, los autores también muestran que los participantes del estudio cuyo perímetro abdominal se encontraba en el cuarto cuartil presentaban un riesgo relativo de presentar psoriasis de 1,97 en relación a aquellos que se encontraban en el primer cuartil. Por otro lado, el aumento o la disminución del peso se asoció de forma estadísticamente significativa con el incremento y la reducción del riesgo de desarrollo de psoriasis, respectivamente (Snekvik y cols, 2017).

Otra importante comorbilidad que, clásicamente, se ha mostrado asociada tanto a la presencia de psoriasis como de arterioesclerosis es la Diabetes Mellitus. Tal y como hemos descrito con anterioridad, es especialmente importante para la prevención del desarrollo de arterioesclerosis la adopción de estilos de vida saludables que eviten la aparición de unos picos elevados de glucemia que se han visto asociados al desarrollo de arterioesclerosis. Pero, además, son diversos los artículos que han mostrado que los pacientes con psoriasis tienen un mayor riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus. En este sentido, Wan y colaboradores publicaron en 2018 un estudio de cohortes poblacional en el que buscaban observar si existía una relación entre la gravedad de la psoriasis y el desarrollo de Diabetes tipo II durante un periodo de seguimiento de 4 años. Así, tras el ajuste por factores de confusión, los autores observaron una mayor incidencia de Diabetes tipo II en aquellos sujetos que presentaban psoriasis, siendo especialmente significativo el incremento en aquellos que tenían una superficie corporal afectada superior al 10% (Wan y cols, 2018). Todo ello remarca la necesidad de intensificar el tratamiento en aquellos pacientes con psoriasis grave, no sólo de cara a mejorar la sintomatología cutánea y articular, sino para frenar el posible desarrollo de entidades como la Diabetes tipo II.

Finalmente, cabe destacar la importancia de las alteraciones del metabolismo lipídico, al estar directamente relacionadas tanto con psoriasis como con arterioesclerosis. En apartados anteriores hemos remarcado la importancia que tienen el exceso de LDL y su forma oxidada, LDL-ox, para el desarrollo de arterioesclerosis subclínica. Así, se ha observado que algunas de las citocinas que intervienen en el desarrollo de las lesiones de psoriasis tanto a través de las vías Th1 como Th17, como TNF-alfa, IFN-gamma, Il-23 e Il-17, producen un cambio en las subfracciones proteicas de las lipoproteínas, inclinando la balanza hacia aquellas de una menor densidad en perjuicio de los niveles de HDL (Armstrong y cols, 2016; He y cols, 2014). Además, estas alteraciones inflamatorias no solo provocan un cambio en los niveles de lipoproteínas sino que afectan a su funcionamiento. En esta línea, se ha demostrado que un exceso de estas citocinas proinflamatorias provoca una reducción del poder antiaterogénico que presenta HDL (de la Llera y cols, 2012).

Con todos estos antecedentes, diversos autores han estudiado cómo influyen los tratamientos sistémicos y biológicos sobre estas comorbilidades que se asocian tanto a psoriasis como a arterioesclerosis. Ya en 2011, Luis Puig demostró que las respuestas a aquellos fármacos biológicos que presentaban dosis fijas era peor en los pacientes con pesos superiores a 100kg (Puig, 2011). Posteriormente, en 2014, un panel de expertos norteamericanos realizó una revisión del efecto sobre los factores de riesgo cardiovascular de los distintos tratamientos aprobados hasta esa fecha para la psoriasis moderada y grave. En dicha revisión se reflejó el efecto negativo de algunos fármacos sistémicos clásicos, como acitretino y ciclosporina, sobre el metabolismo lipídico, ocasionando un incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos que, sin embargo, en el caso de acitretino no se asoció a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. En sentido contrario, los inhibidores de TNF-alfa mostraron, a través de una reducción de las citocinas proinflamatorias, una reducción de la resistencia periférica a la insulina y una

mejoría de la función endotelial. Por otro lado, la evidencia sobre el efecto en estas comorbilidades de los inhibidores de la Il-12 y 23 continuaba siendo pequeña debido a la falta de un número considerable de estudios que evaluaran estas dianas, aunque se hipotetizaba una posible reducción del riesgo cardiovascular con el bloqueo de estas citocinas proinflamatorias (Hugh y cols, 2014).

4. DENSIDAD MINERAL ÓSEA: OSTEOPOROSIS Y OSTEOPENIA

4.1 Epidemiología y fisiopatología

La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una disminución de la masa ósea y cambios microarquitecturales en el tejido óseo que produce un incremento del riesgo de fracturas. Se define por la presencia de un T-score (número de desviaciones estándar de la DMO con respecto a la población de 20 a 39 años) inferior a -2,5, catalogándose como osteopenia cuando dicho T-score se sitúa entre -1,5 y -2,5 (NIH Consensus, 2001).

La prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad de la población, convirtiéndose en un problema de salud pública de primer orden en países occidentales con altos niveles de desarrollo humano. Se estima que hasta 28 millones de ciudadanos de la Unión Europea padecen osteoporosis, con prevalencias de hasta el 35% en los 5 grandes países continentales (Alemania, Reino Unido, Francia, Italia y España) en personas mayores de 50 años, según un estudio epidemiológico realizado hace 5 años (Hernlund y cols, 2013). Además, dicho estudio incide en el incremento de fracturas por fragilidad secundarias a esta patología, contabilizándose hasta 3,5 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en el año 2010, lo que supone un coste a los sistemas sanitarios europeos de 37000 millones de euros anuales y una pérdida de 1,180 millones de años de vida ajustados por calidad (AVAC). (Hernlund y cols, 2013).

Estos índices son similares a los encontrados en otros países del Hemisferio Norte, como Estados Unidos, en el que se estima que un 40% de las mujeres y un 13% de los varones mayores de 50 años desarrollarán alguna fractura osteoporótica a lo largo de su vida, lo que dará lugar a unos costes aproximados para el sistema sanitario norteamericano de 25000 millones de dólares anuales hacia el año 2025 (Burge y cols, 2007; Drake y cols, 2015). Por otro lado, cabe destacar el incremento crítico de la incidencia de la osteopenia/osteoporosis y sus fracturas asociadas en Asia, debido al incremento en la

industrialización y el aumento de la esperanza de vida acontecido en los últimos años. En la actualidad, alrededor un 16% de los habitantes de países como Taiwan o China padecen osteoporosis, aunque como consecuencia del envejecimiento de la población se espera que, hacia el año 2050, la mitad de las fracturas de cadera del mundo aparezcan en pacientes asiáticos (Chen y cols, 2015; Man y cols, 2016).

Además de la diferencia geográfica que presenta la prevalencia de la osteopenia y la osteoporosis, existe otro factor diferenciador altamente relevante dentro de poblaciones homogéneas. Así, diversos estudios norteamericanos han mostrado que las personas con bajos niveles educativos y menores salarios presentan peores niveles de densidad mineral ósea independientemente de la edad o el consumo de fármacos. Estos datos no hacen más que corroborar las importantes diferencias existentes en cuanto a la accesibilidad a los programas clínicos de despistaje de osteopenia y a las múltiples alternativas terapéuticas existentes en algunas sociedades industrializadas, siendo precisas campañas extensivas de prevención de osteoporosis y sus fracturas asociadas que presten especial atención a estos colectivos más desfavorecidos (Du y cols, 2017; Brennan y cols, 2013).

En relación a la fisiopatología de los bajos niveles de densidad mineral ósea, cada vez se considera más importante el rol de la inflamación sistémica para la aparición de osteopenia y osteoporosis. De esta forma, los estudios genéticos se están extendiendo de forma progresiva con el fin de entender de forma más precisa el origen molecular de esta patología. Así, polimorfismos genéticos en los genes del receptor de estrógenos beta (ESR2), antígeno leucocítico humano B (HLA-B), Osteoprotegerina y receptor de Vitamina D, entre otros muchos, han sido relacionados con el desarrollo de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (Ma y cols, 2016; Song y cols, 2013; Marozik y cols, 2013). El proceso del remodelado óseo tiene lugar mediante la activación coordinada de tres tipos celulares: osteoclastos, osteoblastos y osteocitos. Los osteoclastos, células

multinucleadas originadas a partir de células madre hematopoyéticas de la médula ósea, se encargan de la destrucción trabecular ósea. Para ello, es imprescindible la activación del receptor activador del ligando del factor nuclear kappa beta (RANKL), una citocina expresada por los osteoclastos y que interviene de forma crítica en su diferenciación, activación y supervivencia celular. De esta forma, elevaciones en los niveles de RANKL provocarían una reducción de la densidad mineral ósea por el incremento de la actividad osteoclástica (Lewiecki y cols, 2011; Xu y cols, 2013). La actividad de RANKL se encuentra inhibida por la osteoprotegerina (OPG), una proteína soluble producida por los osteoblastos y que al unirse a RANK inhibe la osteoclastogénesis. Por otro lado, la producción de RANKL se encuentra íntimamente asociada a la presencia en el medio intercelular de diversas citocinas proinflamatorias, como TNF-alfa, Il-1 e Il-6, que contribuyen a desplazar la relación RANKL/OPG hacia la primera molécula, favoreciendo la resorción ósea (Udawa y cols, 2002; Kotake y cols, 2001; Geusens y cols, 2011). Además, en los últimos años está adquiriendo mayor importancia el efecto de la hiperactivación de la vía de Th17 en el desarrollo de la osteopenia y la osteoporosis. Esta vía, íntimamente ligada al desarrollo de enfermedades inflamatorias, se ha visto relacionada con la disminución de la densidad mineral ósea al observarse una correlación directa de los niveles de Il-17A con RANKL (Molnar y cols, 2014). De esta forma, el exceso de activación de Th17 se encontraría íntimamente ligado a la presencia de bajos niveles de densidad mineral ósea como los encontrados en pacientes con artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal (Caetano-Lopes y cols, 2014; Pavlovic y cols, 2014; Oostlander y cols, 2012).

En contraposición a los osteoclastos, los osteoblastos, derivados de las células mesenquimales se encargan de la formación ósea a través de la síntesis de la matriz proteica ósea, constituida fundamentalmente por fibras de colágeno tipo I y otras proteínas como osteocalcina, osteopontina y osteonectina. Este proceso está controlado

por la conocida como “vía de señalización sin alas” (del inglés, *wingless signaling pathway*, Wnt), que, mediante la estimulación de la beta catenina, da lugar a la diferenciación, estimulación y actividad de los osteoblastos, la inhibición de la maduración de células mesenquimales a adipocitos y condrocitos y al freno de la osteoclastogénesis (Lewiecki y cols, 2011; Ma y cols, 2016). Esta vía se encuentra inhibida por otras proteínas, como Dkk-1, esclerostina y C-CAM, que se encargan de inhibir la síntesis de Wnt y favorecen la fosforilación y posterior degradación de la beta catenina (Ma y cols, 2016; Gifre y cols, 2013).

Finalmente, el tercer tipo celular implicado en la osteogénesis y la remodelación ósea, los osteocitos, intervienen en el proceso de resorción ósea iniciando el remodelado como respuesta a diversos estímulos, como la osteoporosis, la inmovilización prolongada o el consumo de glucocorticoides. Además, el estímulo de estas células da lugar a la producción de esclerostina, proteína clave en la inhibición de Wnt (Lewiecki y cols, 2011, Gifre y cols, 2013).

4.2 Factores de riesgo y protectores

Clásicamente, la aparición de osteopenia y osteoporosis se ha asociado de forma directa al proceso natural de envejecimiento, prestando especial atención a mujeres postmenopáusicas, el principal colectivo de riesgo para el desarrollo de fracturas osteoporóticas. En ambos sexos, la pérdida de masa ósea comienza alrededor de la tercera década de la vida, acelerándose dicha reducción en mujeres en el periodo perimenopáusico (Kholsa y cols, 2005; Riggs y cols, 2004). En este proceso es destacable reseñar el papel que juegan los estrógenos, que inhiben la resorción ósea al favorecer la apoptosis de los osteoclastos (Fitzpatrick y cols, 2006). El déficit estrogénico que acontece con la aparición de la perimenopausia rompe el equilibrio entre osteoblastos y osteoclastos al provocar un aumento de la actividad de los segundos sin ser

compensado con el aumento de la actividad de los primeros, acelerándose la pérdida de densidad mineral ósea (Tella y cols, 2014). Sin embargo, esta explicación es insuficiente para explicar la menor densidad ósea existente en mujeres postmenopáusicas en relación con los varones de edades similares, ya que los niveles estrogénicos se sitúan en niveles normales una vez establecida la menopausia (Sowers y cols, 2006). Para arrojar más luz en cuanto a la influencia hormonal en el riesgo de aparición de la osteoporosis, cada vez más estudios remarcan la importancia de los niveles elevados de hormona foliculotropa (FSH) en la aparición de osteopenia en mujeres postmenopáusicas. Así, varios artículos han mostrado que las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis presentan niveles más elevados de FSH que sus equivalentes con densidad mineral ósea normal, presentando además esta hormona una correlación directa con marcadores de recambio óseo como la osteocalcina (Wang y cols, 2015; Zaidi y cols, 2009; Garcia-Martin y cols, 2012). Además, FSH se ha relacionado con el aumento en la expresión de genes relacionados con la maduración y función de los osteoclastos, acelerando la resorción ósea en el periodo postmenopáusico (Wang y cols, 2015; Iqbal y cols, 2006).

En contraposición a la osteoporosis primaria, la osteoporosis secundaria es definida como la reducción de la densidad mineral ósea o el incremento del riesgo de fracturas producidas por un factor distinto de la edad o el estado postmenopáusico. Dicha definición es, sin embargo, bastante imprecisa, ya que algunos factores de riesgo para la aparición de osteopenia y/o osteoporosis pueden ser incluidos en ambas categorías. Un claro ejemplo de esta situación es la osteopenia producida por el déficit de calcio y vitamina D. Así, la edad avanzada se asocia de forma indefectible a un balance negativo de calcio, debido fundamentalmente a una reducción de la absorción intestinal de calcio unida a una menor producción de la 1,25-Dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D) en el riñón de las personas ancianas (Tella y cols, 2014). Por otro lado, diversas patologías que producen déficits extremos de vitamina D, como la osteomalacia o el raquitismo, dan lugar a la

aparición de una forma de osteoporosis secundaria a un incremento del componente no mineralizado de la matriz ósea (Bhan y cols, 2010; Nagata y cols, 2011).

Existen múltiples causas que producen una osteoporosis secundaria, desde trastornos endocrinológicos, oncológicos o psiquiátricos hasta enfermedades inflamatorias o consumo de fármacos. Una de las patologías endocrinológicas que predisponen al desarrollo de osteopenia y osteoporosis es la Diabetes Mellitus, tanto tipo I como tipo II. Ambas formas de diabetes incrementan el riesgo de fracturas osteoporóticas, aunque mientras que la Diabetes tipo I produce una reducción de la densidad mineral ósea, los pacientes con Diabetes tipo II presentan niveles normales o elevados de densidad mineral ósea aunque asociados a una estructura ósea de mala calidad (Pan y cols, 2014; Ma y cols, 2012). Así, múltiples estudios han demostrado que los pacientes con diabetes presentan peores niveles de densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, incrementándose dicho riesgo con la mayor duración de la diabetes, siendo necesario un despistaje intensivo en aquellos pacientes con osteopenia y otros factores de riesgo, como la menopausia (Viegas y cols, 2011; Dagdelen y cols, 2007; Zhou y cols, 2010; Choi y cols, 2012).

Diversas enfermedades inflamatorias crónicas se han mostrado asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de osteoporosis secundaria. A este respecto, una de las entidades más estudiadas es la artritis reumatoide, una forma de artritis asociada con múltiples formas de daño óseo, como erosiones articulares, osteopenia periarticular y osteoporosis sistémica (Emkey y cols, 2014). En esta patología, el incremento de riesgo de osteoporosis aparece fundamentalmente por el estado inflamatorio sistémico alterado, ya que algunas de las citocinas implicadas en el desarrollo y mantenimiento de las lesiones de artritis reumatoide, como TNF-alfa, Il-1 e Il-6, producen un incremento de la actividad osteoclástica mediante la modulación de RANKL (Lee y cols, 2016; Mohamed y cols, 2016). Sin embargo, en esta ecuación que relaciona inflamación crónica con osteopenia

en pacientes con artritis reumatoide cabe resaltar la influencia de otros factores inherentes a la artritis que se asocian con menores niveles de densidad mineral ósea, como la edad avanzada, el sexo femenino, la escasa actividad física y el consumo crónico de glucocorticoides para el control de los brotes de la enfermedad (Emkey y cols, 2014). Dentro de los fármacos que producen disminución de los niveles de densidad mineral ósea, los glucocorticoides, empleados de forma clásica para el tratamiento de los brotes de múltiples enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o enfermedad inflamatoria intestinal, son una de las principales causas de osteoporosis iatrogénica observadas en la práctica clínica diaria, dando lugar a fracturas osteoporóticas en el 30-50% de pacientes que reciben tratamiento crónico con este grupo de fármacos (Weinstein y cols, 2011). Fisiopatológicamente, el exceso de corticoides produce una disminución de la maduración celular de los osteoblastos inmaduros y un incremento de la apoptosis de los osteoblastos maduros. Además, aunque el tratamiento crónico con glucocorticoides puede provocar un descenso de la producción de osteoclastos, la actividad de estos últimos aparece incrementada debido al incremento de la síntesis de RANKL (O'Brien y cols, 2004; Humphrey y cols, 2006). Además, estos fármacos también intervienen en la vía de señalización Wnt/beta catenina, aumentando la expresión de los antagonistas de Wnt Dkk-1 y esclerostina (Gifre y cols, 2011; Thiele y cols, 2012). Por todo ello, es necesario planificar un seguimiento exhaustivo de la densidad mineral ósea en aquellos pacientes que van a recibir tratamientos prolongados con glucocorticoides y/o dosis superiores a 7,5mg/día de prednisona, con el empleo de densitometrías antes y durante el curso del tratamiento, especialmente en el caso de pacientes con edad avanzada, patologías inflamatorias crónicas y consumo concomitante de otros fármacos que favorezcan el desarrollo de osteoporosis, como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), heparina y algunos antidiabéticos orales (Weinstein y cols, 2012; Richards y cols, 2007; Zinman y cols, 2010).

4.3 Relación entre psoriasis, osteoporosis y déficit de Vitamina D

Pese a la evidencia existente con otras patologías inflamatorias como la artritis reumatoide, es en las dos últimas décadas cuando comenzó a extenderse la hipótesis que relacionaba la presencia de psoriasis con alteraciones en los niveles de densidad mineral ósea. Inicialmente, en 1995, Okada y colaboradores estudiaron el efecto del tratamiento con el retinoide oral Etretinato sobre la densidad mineral ósea, observando que aquellos pacientes que recibían dicho tratamiento presentaban unos niveles más bajos de densidad mineral ósea en relación con otros pacientes con psoriasis que estaban en tratamiento con corticoides tópicos (Okada y cols, 1994). En 2001 aparece en la literatura el primer gran estudio observacional que compara los niveles de densidad mineral ósea en pacientes con artritis psoriásica que no habían recibido previamente tratamiento en relación con sujetos sanos. En dicho estudio, los autores observaron una menor densidad mineral en los pacientes con artropatía psoriásica independientemente de su edad, sexo, o estatus postmenopáusico (Frediani y cols, 2001). Pocos meses después, Millard y colaboradores presentaron un estudio en una serie corta de veinte pacientes con psoriasis en placas que comparaba los niveles de densidad mineral ósea en cadera y columna lumbar con respecto a controles sanos. Este estudio no encontró diferencias entre los pacientes con psoriasis en placas y los controles sanos, aunque si se observaron diferencias en aquellos que presentaban además artropatía psoriásica (Millard y cols, 2001). Toda esta evidencia comenzaba a indicar la posible relación entre psoriasis, especialmente en formas artropáticas, con osteopenia y osteoporosis.

En este ámbito, cabe destacar el trabajo de varios autores granadinos que han estudiado de forma exhaustiva la asociación entre psoriasis y déficit de Vitamina D. De esta forma, al inicio de esta década, un grupo de médicos e investigadores vinculados con la Universidad de Granada pusieron en marcha diversos estudios con el objetivo de estudiar

los niveles de Vitamina D en pacientes con psoriasis y la posible vinculación existente con las comorbilidades asociadas a la enfermedad. En este sentido, este grupo de investigación observó la presencia de menores niveles de Vitamina D en pacientes con psoriasis con respecto a controles sanos (Orgaz-Molina y cols, 2012). Además, sucesivos estudios mostraron una asociación entre esta disminución en los valores séricos de Vitamina D con la presencia del síndrome metabólico y marcadores proinflamatorios alterados, así como con la presencia de un mayor grosor de la íntima media carotídea en pacientes con psoriasis (Orgaz-Molina y cols; 2013; Orgaz-Molina y cols, 2014; Orgaz-Molina y cols, 2014). Por todo ello, la hipótesis de la presencia de peores niveles de densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis y la relación de los niveles alterados de Vitamina D presentes en un gran porcentaje de los mismos se iba estableciendo con una mayor evidencia científica, aunque persistían dudas acerca de si esta alteración de la densidad mineral era predominante en formas artropáticas o podría aparecer también en aquellos pacientes con formas cutáneas moderadas y graves.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Pese a la reducción de la mortalidad atribuible a la arterioesclerosis que se ha venido detectando en los últimos años en los países más industrializados, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte a nivel mundial. Aunque múltiples estudios han mostrado una mayor presencia de comorbilidades relacionadas con el síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis, no se han publicado muchos artículos que remarquen el efecto de los distintos fármacos, tanto sistémicos clásicos como biológicos, sobre dichas comorbilidades. Así, existe escasa evidencia sobre la acción que producen dichos fármacos sobre un marcador de arterioesclerosis subclínica como el grosor de íntima media carotídeo en pacientes con psoriasis moderada y grave. Ante la falta de estudios concluyentes que evalúen esta hipótesis, nos preguntamos: ¿existen algunos fármacos capaces de reducir el grosor de íntima media carotídeo en pacientes con psoriasis moderada y grave?

¿Cómo influyen esos fármacos en otros factores de riesgo cardiovascular, como el índice glucémico y la resistencia periférica a la insulina?

Por otro lado, como se ha visto previamente, la inflamación crónica constituye un nexo común de unión entre la psoriasis y la arterioesclerosis, presentando vías patogénicas interrelacionadas entre ambas entidades. Sin embargo, no existe unanimidad entre los diversos autores sobre la existencia de una correlación directa entre la gravedad de la psoriasis con dicho grosor de íntima media carotídeo a través de un incremento de marcadores proinflamatorios como la velocidad de sedimentación globular (VSG). De esta forma, si los pacientes con psoriasis presentan un estado inflamatorio sistémico alterado, ¿se correlacionará este con un mayor riesgo de presentar arterioesclerosis subclínica?

¿Cómo influye la gravedad de la psoriasis sobre dicho riesgo?

Por otra parte, la osteoporosis constituye un gran problema de salud pública, especialmente en países industrializados y del Hemisferio Norte, produciendo un aumento constante de la aparición de fracturas patológicas que incrementan de forma muy significativa los costes sociosanitarios para múltiples países. Tal y como se ha descrito con anterioridad, en el desarrollo de bajos niveles de densidad mineral ósea influye sobremanera la alteración de la inflamación sistémica, inclinando la balanza que mantiene la homeostasis del esqueleto óseo hacia la resorción osteoclástica. De esta forma, se ha descrito una mayor prevalencia de osteoporosis en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas como la artritis reumatoide, el lupus inflamatorio sistémico o la enfermedad inflamatoria intestinal. Asimismo, se han descrito vías inflamatorias comunes entre osteoporosis y psoriasis, presentando ambas patologías un exceso de actividad de las vías de los linfocitos Th1 y Th17.

Con toda esta evidencia, varios estudios han mostrado que los pacientes con psoriasis presentan peores niveles de densidad mineral ósea medida mediante densitometrías que los controles sanos, aunque no existe concordancia entre todos los autores, ya que algunos autores descartan la influencia de las psoriasis sobre la densidad mineral ósea. Además, también se ha observado que los pacientes con psoriasis presentan menores niveles séricos de Vitamina D, correlacionándose esta alteración con alguna de las comorbilidades que aparecen en estos pacientes, como el síndrome metabólico. Por otro lado, hasta la fecha no existe ningún estudio que compare los niveles de densidad mineral ósea de los pacientes con psoriasis en relación con un grupo de pacientes ya diagnosticados de osteopenia u osteoporosis, no pudiendo concluirse si la densidad mineral ósea de los primeros está más cerca de las personas sanas o, dada la alteración inflamatoria presente en los mismos, se aproxima más a la de los pacientes con osteopenia u osteoporosis. Asimismo, a este respecto tampoco se ha valorado si existe alguna característica presente de forma extensiva en los pacientes con psoriasis

moderada y grave que predisponga o proteja a los mismos de presentar unos peores niveles de densidad mineral ósea.

De manera análoga al planteamiento previo, ¿cómo es el nivel de densidad mineral ósea en los pacientes con psoriasis moderada y grave con respecto a un grupo control de pacientes sanos? ¿Y en qué punto se encuentra esta densidad mineral cuando la comparamos con un grupo de pacientes diagnosticados de osteopenia u osteoporosis? Asimismo, ¿existe algún factor que proteja a los pacientes con psoriasis de presentar peores niveles de densidad mineral ósea?

2. OBJETIVO GENERAL

Analizar si existe asociación entre la psoriasis moderada y grave con la densidad mineral ósea y el grosor de íntima media carotídeo, así como estudiar el efecto de los fármacos empleados para su tratamiento sobre la íntima carotídea

3. OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Describir el grosor de íntima media carotídeo en pacientes con psoriasis moderada y grave.
2. Correlacionar dicho parámetro con la gravedad de la psoriasis y con parámetros proinflamatorios.
3. Mostrar el efecto de los distintos fármacos sistémicos y biológicos sobre el grosor de íntima medio carotídeo.
4. Describir los niveles de densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis moderada y grave.
5. Comparar dichos niveles con los presentes en controles sanos y con pacientes diagnosticados de osteopenia u osteoporosis.

4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar el efecto de los fármacos sistémicos y biológicos empleados para el tratamiento de la psoriasis sobre los niveles de glucemia y la resistencia periférica a la insulina.
2. Evaluar la correlación existente entre grosor de íntima media carotídeo e hipertensión arterial y marcadores del metabolismo hepático en pacientes con psoriasis.
3. Estudiar la presencia de posibles factores de riesgo y factores protectores para el desarrollo de bajos niveles de densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis.

5. SUJETOS DE ESTUDIO

Los sujetos incluidos en el presente estudio corresponden a pacientes con psoriasis moderada y grave valorados y en seguimiento en la Unidad de Psoriasis de la Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Los controles sanos fueron seleccionados entre aquellos pacientes y acompañantes que acudieron a nuestras consultas por dermatosis no inflamatorias y sin presentar antecedentes personales de patologías inflamatorias crónicas.

En la presente tesis doctoral se han incluido 338 muestras que corresponden con 232 individuos (100 pacientes con psoriasis moderada y grave, 65 controles sanos y 67 pacientes con osteopenia u osteoporosis). La diferencia entre el número de muestra o pacientes incluidos en los distintos estudios y el número total de sujetos se debe a que distintos pacientes con psoriasis participaron en más de un estudio.

6. PROBLEMAS ÉTICOS

Todos los sujetos incluidos en los estudios de los que consta esta tesis fueron informados verbalmente y por escrito de los objetivos del estudio y de los beneficios potenciales que se podrían extraer de los resultados del mismo para ellos mismos y para el global de la población. Asimismo, se informó verbalmente y por escrito de los posibles riesgos potenciales derivados de la inclusión en los diversos estudios. Estos riesgos radicaron, fundamentalmente, en la realización de pruebas complementarias, como extracciones sanguíneas y densitometrías óseas.

El estudio del efecto de los fármacos sistémicos y biológicos empleados en el tratamiento de la psoriasis sobre la arterioesclerosis subclínica tiene un eminente interés clínico, dada la alta morbilidad y mortalidad derivada de la aparición de placas de ateroma. Además, la evaluación de los niveles de densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis también presenta un gran interés clínico, debido a la importante morbilidad y aumento de costes sociosanitarios que supone la aparición de fracturas osteoporóticas.

PUBLICACIONES

PUBLICACIONES

En este apartado se exponen los distintos trabajos que componen la presente tesis doctoral. El primer trabajo (Publicación I), publicado en la revista *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, es un estudio transversal con grupo control en el que se han estudiado los niveles de densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis moderada y grave, comparando dichos valores con los presentes en controles sanos y en pacientes diagnosticados de osteopenia u osteoporosis. Este trabajo ha mostrado que los pacientes con psoriasis presentan unos peores niveles de densidad mineral ósea que los controles sanos. Además, el IMC más elevado que presentan los pacientes con psoriasis actúa como factor protector, evitando la aparición de una menor densidad mineral ósea.

El segundo trabajo (Publicación II), es un estudio transversal aceptado para su publicación en la revista *Hong Kong Journal of Dermatology and Venereology* en el que se evalúa el riesgo de presentar arterioesclerosis subclínica, medida mediante el grosor de la íntima media carotídea, en los pacientes con psoriasis moderada y grave. En dicho estudio se ha observado que los pacientes con psoriasis presentan peores niveles de arterioesclerosis subclínica que los controles sanos. Además, se ha objetivado un incremento de riesgo de presentar peores niveles de arterioesclerosis subclínica con el incremento de la gravedad de la psoriasis medida mediante PASI y con el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

En el tercer trabajo (Publicación III), publicado en la revista *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, se llevó a cabo un estudio prospectivo con el objetivo de valorar el efecto de los distintos fármacos sistémicos y biológicos empleados para el tratamiento de la psoriasis moderada y grave sobre el grosor de íntima media carotídeo y sobre la resistencia periférica a la insulina. En este estudio, se ha observado una reducción del grosor de íntima media carotídeo con el tratamiento con metotrexato y con Anti IL-12/23. Además, este mismo trabajo ha mostrado una mejoría en los niveles

séricos de insulina y glucosa con el tratamiento con fármacos biológicos Anti TNF-alfa y Anti IL-12/23.

PUBLICACIÓN I

Linking of psoriasis with osteopenia and osteoporosis: a cross-sectional study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2019;85:153-9.

doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_831_17

Antonio Martinez-Lopez , M.D.(1); Gonzalo Blasco-Morente, M.D. (1); Maria Sierra Giron-Prieto, M.D. (2); Miguel Angel Arrabal-Polo, Ph.D. (3); Maria Luque-Valenzuela, M.D. (4) Juan de Dios Luna-Del Castillo, Ph.D. (5); Jesús Tercedor-Sánchez (1) Salvador Arias-Santiago, Ph.D (1,5).

(1)Dermatology Unit. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

(2)Community Medicine Unit. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

(3)Endocrinology Unit. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

(4)Orthopedics Unit. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

(5)Medicine School, University of Granada, Spain

Conflict of Interest: Antonio Martinez-Lopez, Gonzalo Blasco-Morente, Maria Sierra Giron-Prieto, Miguel Angel Arrabal-Polo, Maria Luque-Valenzuela, Juan de Dios Luna-Del Castillo, Jesús Tercedor-Sánchez and Salvador Arias-Santiago declare that they have not conflict of interest.

Word count: 2364

Number of figures: 2

Number of tables: 5

Corresponding author

Antonio Martinez-Lopez

Av de la Ilustracion, 65, 5ºA

18016. Granada, Spain.

email: antoniomartinezlopez@aol.com

phone: +34 635680020

Abstract

Background/Purpose: Psoriasis is a multisystemic disease which has been related to a vitamin-D deficiency through chronic inflammation. This psoriasis-related inflammatory state and vitamin-D deficiency may induce bone mineral density loss. The purpose of the study is to assess the relationship of psoriasis with bone mineral density, comparing the present in psoriatic patients with healthy controls and patients with osteopenia/osteoporosis.

Methods: 185 subjects were studied, 58 psoriatic patients who had not been under systemic or biological treatment were included. Age, gender, body mass index, phosphocalcic metabolic parameters and hip and lumbar (L4) bone mineral density data were collected. These variables were compared with those collected in 61 healthy controls and 67 patients with osteopenia/osteoporosis.

Results: Psoriatic patients showed worse hip and lumbar spine bone mineral density levels regarding healthy controls ($p=0.001$) and better levels than osteoporotic patients ($p<0.001$). Multivariate analysis demonstrated a negative association of age and a positive association of body mass index in hip bone mineral density in psoriatic patients. The presence of a higher body mass index in psoriatic patients decreased the bone mineral density differences regarding the osteoporotic group.

Limitations: The main limitations are those of cross-sectional studies and a male predominance in the psoriatic group, which is corrected employing a multivariate analysis with an adjusted model for confounding factors.

Conclusions: Bone mineral density levels in psoriatic patients are situated halfway between healthy controls and patients with osteopenia/osteoporosis. In addition, the higher body mass index in patients with psoriasis appears to protect developing a lower bone mineral density values.

Key words: Psoriasis, vitamin D, Bone mineral density, osteoporosis, osteopenia, Body mass index

Introduction

Psoriasis is a chronic inflammatory disease whose prevalence is estimated to be between 1-5% of the world population (1). This condition has been associated with a higher prevalence of pathologies such as metabolic syndrome, obesity and hyperlipidemia, diabetes mellitus, hypertension and arteriosclerosis (2,3). These comorbidities seem to be associated with the increased risk of major cardiovascular events (MACEs) in psoriatic patients (4). Among the comorbidities associated with psoriasis, the association of this disease with vitamin-D deficiency is globally recognized. Vitamin-D has demonstrated its inverse association in psoriatic patients with cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), triglycerides and glucose (5,6). The reason for such a large number of pathologies associated with the presence of psoriasis lies in the chronic inflammatory state present in psoriatic patients, what has been demonstrated by the increased proinflammatory cytokines such as TNF-alpha, IL-12, IL-23 or IL-17 in these patients (7,8).

Moreover, the increased levels of C-reactive protein (CRP) have been found in psoriatic patients, as well as low levels of vitamin-D metabolizing enzymes CYP27A1 and CYP27B1 are present in psoriatic lesions (9,10). On the other hand, vitamin-D supplementation and treatment with oral calcitriol have been associated with clinical improvement in psoriasis lesions (11-13).

Osteoporosis is a skeletal disorder characterized by decreased bone mass and microarchitectural changes in bone tissue that results in an increased risk of fractures (14). The World Health Organization (WHO) defines osteoporosis as bone mineral density $< 2,5$ standard deviation below the mean for young white adult women (T-score). Comparatively, osteopenia is defined by the presence of a bone mineral density between 1,5 and 2,5 below the T-score and represents a low bone mass that is not as severe as osteoporosis. This entity is a major public health problem due to the increased cost of the development of fractures associated with osteoporosis (15). However, there is another type of

osteoporosis that takes place secondary to various entities, such as endocrine pathology, rheumatologic disease, increased chronic inflammation and vitamin-D deficiency (16). In addition, the presence of a lower bone mineral density has been described in patients with long-term psoriasis in a study without a control group (17).

Considering this background, a cross-sectional study with a control group was conducted in order to assess the levels of bone mineral density in patients with psoriasis comparing to those existing in healthy controls and patients without psoriasis diagnosed of osteopenia or osteoporosis.

Methods

Patients with moderate to severe cutaneous psoriasis were systematically recruited from outpatients of the Psoriasis Unit of our hospital. Inclusion criteria were: a clinical diagnosis of psoriasis with a Psoriasis Area Severity Index (PASI) higher than 4, age 18 years or older, residence in the metropolitan area of Granada (southern Spain) and adequate daily sun exposure described as staying outdoors at least one hour per day. Exclusion criteria were: personal history of treatment with systemic, biologic or photochemotherapy therapies, personal history of psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease or other inflammatory diseases and intake of calcium or vitamin-D supplements. Also, healthy controls from the same metropolitan area and patients diagnosed of osteopenia or osteoporosis who were followed in the Endocrinology Unit from our hospital were included in the study. All the osteopenia/osteoporosis patients were recently diagnosed by densitometry and they did not receive any kind of treatment for their pathology. Patients who met these selection criteria and signed informed consent (in accordance with the Helsinki Declaration) were enrolled in the study; no selected patients refused to participate. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

Clinical and laboratory parameters

Age and sex data were collected in all the study participants. They also underwent physical examination and their weight and height were recorded in order to calculate their body mass index (kg/m²), as well as their PASI. Blood samples were drawn in the early morning for laboratory analysis of biochemical parameters: serum 25(OH) vitamin-D, calcium, phosphorus, parathormone (PTH) and osteocalcin. Additionally, a bone mineral density measurement by bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) was performed, employing an Hologic Discovery Wi® (Hologic Inc, USA). T-score values in the Ward triangle of the Hip (tHip), the fourth vertebra in the lumbar spine (tl4) and the whole lumbar spine (tl1-4) were obtained. All the laboratory parameters were collected in two consecutive months (March-April 2016).

Statistical analysis

A descriptive analysis by group, Psoriasis(P), Control (C) and Osteopenia/Osteoporosis (O) was carried out for all the variables in database. Contingency tables by group and sex were made using generalization of exact Fisher's test in RXC tables in order to assess the association between them. One way ANOVA was performed for each numerical variable in order to compare means by group and stratified by sex. Correlation Matrix between numerical variables was computed in order to measure the association between them. In order to measure mean differences between P-C and P-O, multiple linear regression was computed. Given that differences between groups were affected by confusors (sex, body mass index, vitamin D, PTH and osteocalcin), a crude and an adjusted model are presented being the latter the main analysis of the study. This type of analysis allows to eliminate the existing differences between the various study groups. The outcomes considered were tHip and tl4 and covariates were group, sex, body mass index, vitamin D, PTH and osteocalcin.

To compute statistical analysis, STATA 14.1 (Statacorp, College Station, Texas, EEUU) was used.

Results

The final study sample of 185 patients comprised three groups: the psoriasis group (P group) with 58 patients (33 male and 25 female, Table 1), the control group (C group) with 61 patients (19 male and 42 female) and the osteopenia/osteoporosis group (O group) with 67 patients (16 male and 51 female). The three groups (Table 2) differed in the number of men and women included in each group ($p < 0.001$); however, no differences were found in mean age (P 48.88 \pm 14.04; C 51.80 \pm 10.33; O 51.88 \pm 12.27; $p=0.315$). Body mass index were found to be higher in P group regarding the other groups (P 30.34 \pm 6.50; C 26.10 \pm 3.25; O 25.22 \pm 3.94; $p<0.001$). Moreover, vitamin D levels were lower in P group in relation to the other groups ($p<0.001$). Additionally, differences in the PTH means were found, showing upper levels in the O group with respect to the other two groups ($p = 0.018$) and higher osteocalcin levels in the P and O groups compared to C ($p = 0.002$). Finally, the crude comparison of means concerning the outcomes tHip and tL4 showed significant differences ($p < 0.001$) between different groups. These statistical differences remained stable after stratifying by sex (Table 3).

The multiple linear regression for Hip T-score adjusted for confounding factors including sex, age, BMI, vitamin-D, PTH and osteocalcin (Table 4) showed that the mean hip T-score in group C was higher than group P ($p = 0.001$), while the average T-score in the O group was lower than P group, not reaching statistical significance ($p = 0.129$). Also, the age showed an independent effect on the levels of hip T-score, decreasing its value with the increased age of patients ($p = 0.001$). Furthermore, the body mass index variable also showed a significant effect on hip T-score, increasing its value with the BMI rising ($r=0,272$; $p=0.035$, Fig.1). On the other hand, an inverse association between hip T-score and PASI

was found, although this association was nearly significant ($r=-0,230$; $p=0,091$, Fig.2). The variables gender, vitamin D, PTH and osteocalcin did not show any significant effect on hip T-score.

The multiple linear regression for L4 T-score adjusted for confounding factors (Table 5) revealed that the average T-score in C was higher than P ($p = 0.002$), while the mean T-score in O was significantly lower than P ($p < 0.001$). None of the other variables showed a significant effect on L4 T-score.

Age	48+/-14,05
Gender Male Female	33; 56,9% 25; 43,1%
PASI	7,016+/-5,08
Time of Evolution (years)	12,20+/-6,14
BMI ħ	30,54+/-6,50

ħ Body Mass Index.

Table 1: General characteristics of the basal features of the psoriatic patients included on the study.

	Psoriasis	Control	Osteopenia	p
Age	48,87+/-14,05	51,80+/-10,33	51,88+/-12,27	0,315
BMI	30,34+/-6,50	26,10+/-3,25	25,22+/-3,94	<0,001
VitD λ	19,29+/-7,86	28,08+/-7,16	28,93+/-10,18	<0,001
PTH τ	47,00+/-17,61	45,61+/-14,97	53,81+/-18,92	0,018
Osteoc U	18,83+/-7,10	14,58+/-5,04	18,72+/-8,76	0,002
tHip Σ	-0,630+/-0,962	-0,078+/-0,852	-1,206+/-0,779	<0,001
t14 Θ	-1,443+/-4,701	-0,098+/-0,732	-2,273+/-0,724	<0,001
t11-4 Ī	-1,385+/-3,976	-0,014+/-0,891	-2,202+/-0,927	<0,001

∫ Vitamin-D; ∫ Parathyroid hormone; U Osteocalcin; ∑ Hip T-Score; Θ L4 T-Score; Ī L1-L4 T-Score

Table 2: General comparison of the basal characteristics among the three study groups. Hip T-Score, L4 T-Score and L1-L4 T-Score values reflect number of standard deviations of the bone mineral density with respect to the average value of the population of 20 to 39 years of the same sex.

	Male				Female			
	Psor	Control	Osteop	p	Psor	Control	Osteop	p
Age	47,91+/-11,02	50,85+/-9,85	50,68+/-10,92	0,291	50,18+/-15,23	52,44+/-10,98	52,65+/-11,08	0,428
BMI	31,28+/-8,28	26,40+/-4,21	26,04+/-3,83	<0,001	29,42+/-7,31	25,92+/-3,45	24,98+/-4,32	<0,001
VitD	20,03+/- 7,45	28,35+/-7,33	29,14+/-8,04	<0,001	18,98+/-8,30	27,46+/-7,82	28,04+/-7,21	<0,001
PTH	47,80+/-18,45	46,52+/-15,28	52,25+/-17,21	0,041	46,10+/-17,22	45,14+/-14,49	54,12+/-19,06	0,024
Osteoc	18,68+/-7,22	14,16+/-5,42	18,54+/-6,82	0,032	18,97+/-8,34	14,82+/-6,09	18,86+/-7,04	0,016
thip	-0,545+/-0,842	0,032+/-0,721	-1,145+/-0,842	<0,001	-0,702+/-0,823	-0,144+/-0,842	-1,296+/-0,722	<0,001
tl4	-1,338+/-4,682	0,009+/-0,635	-2,105+/-0,773	<0,001	-1,526+/-4,971	-0,178+/-0,801	-2,342+/-0,823	<0,001
tl1-4	-1,294+/-3,647	0,066+/-0,834	-2,099+/-0,745	<0,001	-1,472+/-4,122	-0,109+/-0,769	-2,301+/-0,797	<0,001

Table 3: General comparison of the basal characteristics among the three study groups stratified by sex

	Crude Model				Adjusted Model			
	Coef ϵ	CI(95%) Υ		p	Coef	CI(95%)		p
P-C $\text{h}\mu$	0,551	0,283	0,865	0,001	0,679	0,272	1,086	0,001
P-O $\bar{\text{d}}$	-0,576	-0,883	-0,269	<0,001	-0,307	-0,704	0,091	0,129
M-F q	-0,276	-0,883	-0,269	0,065	-0,049	-0,359	0,260	0,753
Age	-0,012	-0,024	-0,001	0,036	-0,049	-0,359	-0,009	0,001
BMI	0,033	0,004	0,061	0,025	0,034	0,002	0,065	0,035
VitD	-0,004	-0,019	0,011	0,629	0,000	-0,015	0,016	0,954
PTH	-0,009	-0,017	-0,001	0,027	0,000	-0,009	0,008	0,947
Osteoc	-0,026	-0,045	-0,007	0,007	-0,006	-0,025	0,013	0,546

ϵ Coefficient; Υ 95% Confidence Interval; $\text{h}\mu$ Psoriasis-Control relationship; $\bar{\text{d}}$ Psoriasis-Osteopenia/Osteoporosis relationship; q Male-Female relationship.

Table 4: Crude and adjusted for confounding factors regression model in the comparisons of tHip levels between psoriasis and control group and psoriasis and osteopenia/osteoporosis group. Coefficient reflects the differences in the mean values of the BMD in the P-C, P-O and M-F comparisons (adjusted for the other variables in the Adjusted Model) and the increase or decrease of the BMD regarding the other variables in the other lines (adjusted for confounding factors in the Adjusted Model).

	Crude Model				Adjusted Model			
	Coef	CI(95%)		p	Coef	CI(95%)		p
P-C	1,346	0,373	2,319	0,007	0,860	0,320	1,400	0,002
P-O	-0,829	-1,781	0,123	0,087	-1,185	-1,709	-0,661	<0,001
M-F	-0,570	-1,417	0,278	0,186	-0,096	-0,508	0,317	0,648
Age	-0,024	-0,057	0,010	0,163	0,002	-0,015	0,018	0,826
BMI	0,052	-0,033	0,060	0,233	0,020	-0,022	0,061	0,353
VitD	0,014	-0,032	0,060	0,553	0,004	-0,017	0,025	0,733
PTH	-0,014	-0,037	0,010	0,259	-0,005	-0,017	0,007	0,408
Osteoc	-0,061	-0,088	-0,034	0,007	-0,026	-0,052	0,000	0,052

Table 5: Crude and adjusted for confounding factors regression model in the comparisons of t14 levels between psoriasis and control group and psoriasis and osteopenia/osteoporosis group.

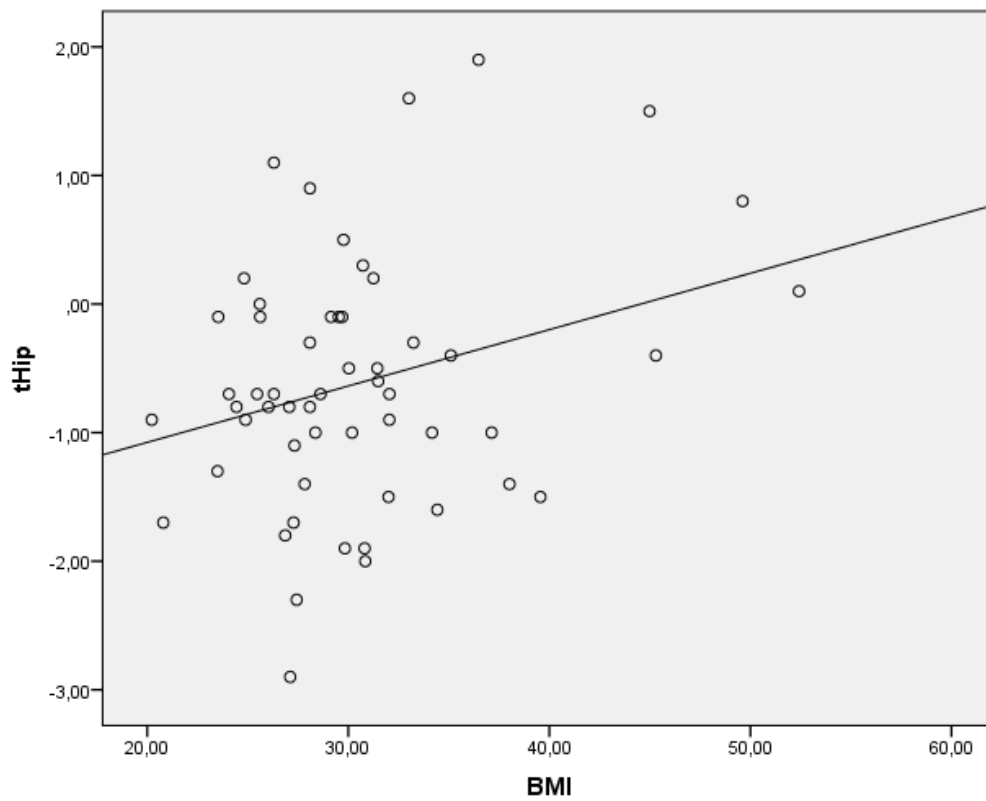


Figure 1: Correlation between body mass index and Hip T-Score ($r=0,272$)

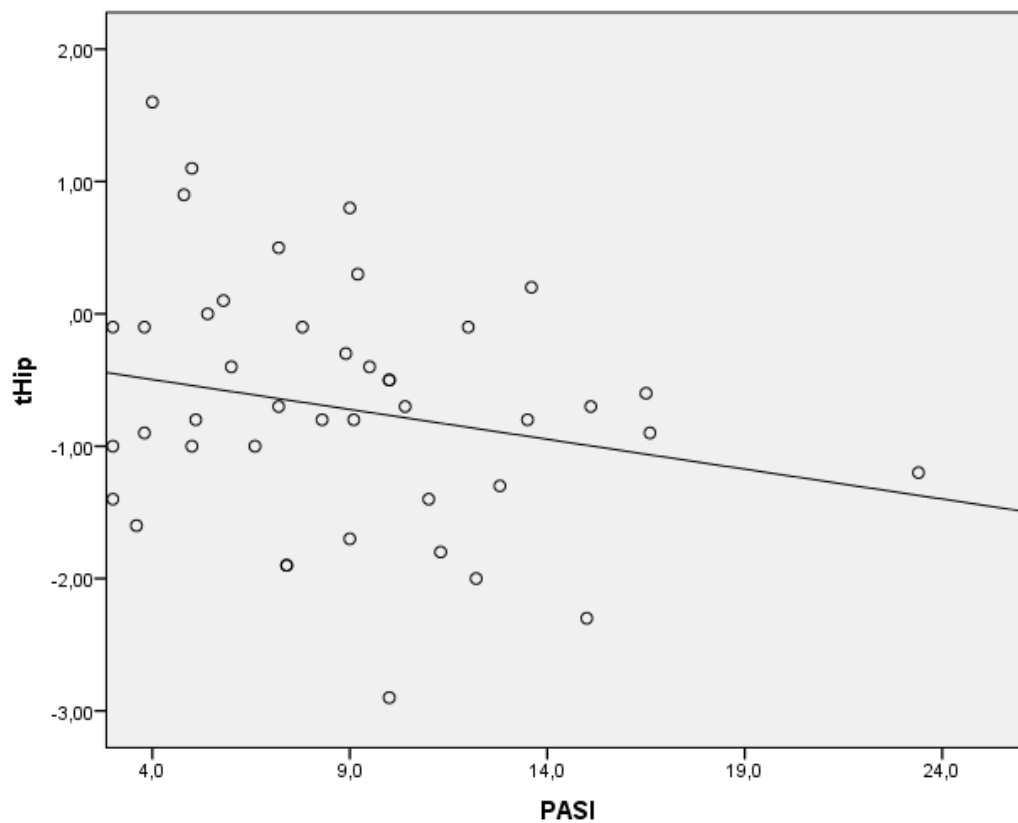


Figure 2: Correlation between PASI and Hip T-Score ($r=-0,230$)

Discussion

General data

In this study, bone mineral density values in patients with psoriasis were significantly lower than in healthy controls from the general population. In addition, a trend was observed in psoriasis patients, which presented with better levels of bone mineral density regarding to patients osteopenia/osteoporosis. Significant differences between group P and group O were only observed in the T-score of L4 after adjustment for confounding factors.

Although it is not related to the primary objective of the study, some of the current results deserve comment. First, in the psoriatic group the percentage of men was slightly higher than women (56.9% vs 43.1%), while in the control group and osteoporosis group the percentage of women was higher (68,9% and 76.1%, respectively). The discrete higher prevalence of moderate to severe psoriasis in male patients is consistent with a recent American review (18) and an article carried out in Spanish population (19). On the other hand, the high percentage of women in the O group is similar to that found in other epidemiological studies in industrialized countries (20,21). Likewise, a higher body mass index in psoriatic patients has also been described (22). In addition, previous studies have demonstrated that increased body mass index was positively correlated with increased risk of developing psoriasis (23,24).

Relationship between psoriasis and lower levels of bone mineral density

In our study, we have observed lower levels of bone mineral density in patients with psoriasis in regard to healthy controls. In literature there are several publications that reinforce the idea of the association of psoriasis with the presence of lower levels of bone mineral density. A recent cross-sectional study without control group (25) performed in patients with psoriasis and psoriatic arthritis showed that 63% of patients had deficient levels of vitamin D, which is inversely correlated with body mass index of patients. In addition, in this study no significant association between vitamin D levels and bone mineral

density was found, which is consistent with our data. In 2011, Attia et al (26) demonstrated that patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis showed worse bone mineral density levels relative to healthy controls. Similar results have been recently published in a study performed in Turkish population (27). In this paper, the presence of lower levels of bone mineral density in women with psoriasis relative to healthy controls is described, while no differences were found in the comparison between men. However, none of these two studies performed an adjustment for possible confounders such as body mass index or age.

An inverse association between body mass index and serum levels of vitamin D have been demonstrated by several studies, both in patients with psoriasis (7,25) and in healthy and obese patients (28-30).

Correlation between body mass index and bone mineral density

This possible association between the two parameters could suggest that patients with psoriasis and high body mass index have lower levels of bone mineral density at the expense of reduced serum levels of vitamin-D. However, in our study we have found a positive association between body mass index and hip T-Score in patients with psoriasis. These results are consistent with other publications, in which it is described that a low body mass index correlates with lower bone mineral density in postmenopausal women (31). In 2011, Pedreira et al (32) conducted a cross-sectional study with a control group, comparing the association of bone mineral density levels with various anthropometric parameters in patients with psoriasis. In this paper, a positive correlation between bone mineral density and body mass index was observed. Recently, Honma et al (33) have reported a similar positive correlation in psoriatic patients. In addition, Skrzek et al (34) have determined that the risk of developing osteopenia/osteoporosis in postmenopausal women is lower in those with a body mass index of 26 to 27.9. Thus, after adjustment for confounding factors, the high body mass index present in patients with psoriasis appears

to protect these patients to present worst bone mineral density values comparing patients without psoriasis, mitigating the negative effect on bone mineral density produced by chronic inflammation and low levels of vitamin D present therein. This effect is particularly evident by observing the lower difference in bone mineral density in patients with psoriasis regarding patients with osteopenia/osteoporosis, not showing significant differences in the hip T-score in both groups after the adjustment.

The association between psoriasis and chronic inflammation has been extensively described in the literature, appearing as one of the most common immune-mediated inflammatory skin disorders (35). On the other hand, increased chronic inflammation has also been associated with lower vitamin D and bone mineral density levels and plays an important role in the development of secondary osteoporosis (7,17). This chronic inflammatory condition appears to be related to the worst levels of vitamin D and bone mineral density in patients with psoriasis.

Limitations and need for future studies

The limitations of this study are those of cross-sectional studies with control group.

Although there is a male predominance in the P group, the use of a multivariate analysis with an adjusted model eliminates the differences between the study groups mediated by this variable, making the groups fully comparable. On the other hand, despite the multiple associations described between psoriasis and low bone mineral density levels, some recent Norwegian population-based study performed to investigate the cross-sectional association between psoriasis and this condition have not found a reduced bone mineral density level or an increased risk of osteoporosis in psoriatic patients (36). Moreover, despite the deficit of vitamin D found in patients with psoriasis, treatment with oral calcium and/or vitamin D to prevent osteoporotic fractures remains controversial (37,38).

Conclusions

In conclusion, a cross-sectional study with control group comparing bone mineral density in psoriatic patients regarding healthy controls and patients with osteopenia/osteoporosis is presented. We were unable to find any previous report of the last comparison in literature. According to our results, levels of bone mineral density in patients with moderate to severe psoriasis are situated halfway between those present in healthy controls and patients with osteopenia/osteoporosis. The higher body mass index found in the group P could be a protective factor for the development of osteopenia/osteoporosis in patients with psoriasis. However, more studies would be needed to demonstrate a causal association between psoriasis and the risk of developing osteopenia/osteoporosis to include these diseases in monitoring protocols in psoriatic patients.

References

1. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263–71.
2. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, et al. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2011;22:337–44.
3. Menter A, Griffiths CEM, Tebbe PW, Horn EJ, Sterry W, International Psoriasis Council. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1371–7.
4. Egeberg A, Bruun LE, Mallbris L, Gislason GH, Skov L, Wu JJ, et al. Family history predicts major adverse cardiovascular events (MACE) in young adults with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:340-6.
5. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Raya-Alvarez E, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:938–46.
6. Hmamouchi I, Paternotte S, Molto A, Etcheto A, Borderie D, Combe B, et al. Vitamin D, disease activity and comorbidities in early spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:396–403.
7. Kimura Y, Shimada-Omori R, Takahashi T, Tsuchiyama K, Kusakari Y, Yamasaki K, et al. Therapeutic drug monitoring of psoriatic patients during TNF- α antagonist treatment using a novel TNF- α reporter cell line. *Br J Dermatol*. 2016;175:979-987.
8. Senra L, Stalder R, Alvarez Martinez D, Chizzolini C, Boehncke W-H, Brembilla NC. Keratinocyte-derived IL-17E contributes to inflammation in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1970-80.
9. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Arrabal-Polo MA, Raya-Álvarez E, Naranjo R, Buendía-Eisman A, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:142–5.
10. Ala-Houhala MJ, Karppinen T, Vähävihi K, Kautiainen H, Dombrowski Y, Snellman E, et al. Narrow-band ultraviolet B treatment boosts serum 25-hydroxyvitamin D in patients with psoriasis on oral vitamin D supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:146–51.

11. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, Kiss J, Horváth I, Horkay E, et al. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(2):140–4.
12. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol.* 2011;3:180–6.
13. Millsop JW, Bhatia BK, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Diet and psoriasis, part III: role of nutritional supplements. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:561–9.
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J.* 2001 Jun; 94(6):569–73.
15. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin Ther.* 2015;37:1837–50.
16. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:911–35.
17. D’Epiro S, Marocco C, Salvi M, Mattozzi C, Luci C, Macaluso L, et al. Psoriasis and bone mineral density: implications for long-term patients. *J Dermatol.* 2014;41:783–7.
18. Andersen LK, Davis MDP. Sex differences in the incidence of skin and skin-related diseases in Olmsted County, Minnesota, United States, and a comparison with other rates published worldwide. *Int J Dermatol.* 2016;55:939-55.
19. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:504–9.
20. Wade SW, Strader C, Fitzpatrick LA, Anthony MS, O’Malley CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Arch Osteoporos.* 2014;9:182.
21. Fujiwara S. [Epidemiology of Osteoporosis in Men]. *Clin Calcium.* 2016;26:1003–8.
22. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *JAMA Dermatol.* 2016;152:761-7.
23. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:68–73.
24. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2008;159:1331–7.

25. Kincse G, Bhattoa PH, Herédi E, Varga J, Szegedi A, Kéri J, et al. Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2015;42:679–84.
26. Attia EAS, Khafagy A, Abdel-Raheem S, Fathi S, Saad AA. Assessment of osteoporosis in psoriasis with and without arthritis: correlation with disease severity. *Int J Dermatol.* 2011;50:30–5.
27. Solak B, Dikicier BS, Celik HD, Erdem T. Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32:153–60.
28. Osmancevic A, Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K, Wennberg Larkö A-M, Larkö O, Holick MF, et al. Size of the exposed body surface area, skin erythema and body mass index predict skin production of vitamin D. *J Photochem Photobiol B, Biol.* 2015;149:224–9.
29. Shantavasinkul PC, Phanachet P, Puchaiwattananon O, Chailurkit L, Lapananon T, Chanprasertyotin S, et al. Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to body fat percentage. *Nutrition.* 2015;31:801–6.
30. Samuel L, Borrell LN. The effect of body mass index on adequacy of serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006. *Ann Epidemiol.* 2014;24:781–4.
31. Wu S-F, Du X-J. Body Mass Index May Positively Correlate with Bone Mineral Density of Lumbar Vertebra and Femoral Neck in Postmenopausal Females. *Med Sci Monit.* 2016;22:145–51.
32. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R16.
33. Skrzek A, Koziel S, Ignasiak Z. The optimal value of BMI for the lowest risk of osteoporosis in postmenopausal women aged 40-88 years. *Homo.* 2014;65:232–9.
34. Honma M, Shibuya T, Iinuma S, Kishibe M, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Close correlation of bone mineral density and body mass index in Japanese psoriasis patients. *J Dermatol.* 2017;44:e1–2.
35. Ueyama A, Imura C, Fusamae Y, Tsujii K, Furue Y, Aoki M, et al. Potential role of IL-17-producing CD4/CD8 double negative $\alpha\beta$ T cells in psoriatic skin inflammation in a TPA-induced STAT3C transgenic mouse model. *J Dermatol Sci.* 2017;85:27-35.

36. Modalsli EH, Åsvold BO, Romundstad PR, Langhammer A, Hoff M, Forsmo S, et al. Psoriasis, fracture risk and bone mineral density: the HUNT Study, Norway. *Br J Dermatol.* 2017;176:1162–9.
37. Bauer DC. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med.* 2014;370:387–8.
38. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374:254–62.

PUBLICACIÓN II

Linking the PASI of sufferers from moderate and severe psoriasis to an increase of carotid intima-media thickness: a cross-sectional study.

Antonio Martinez-Lopez, MD (1); Luis Salvador-Rodriguez, MD (1); Andrea Rodriguez-Tejero, MD (1); Gonzalo Blasco-Morente, PhD;MD (2); Jesus Tercedor-Sanchez, PhD;MD (1); Salvador Arias-Santiago, PhD;MD (1,3)

(1) Dermatology Unit. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Spain

(2) Dermatology Unit. Hospital Alcalá la Real, Jaén, Spain.

(3) Medicine School. University of Granada, Spain

Word count: 2299

Number of tables: 3

Number of figures: 1

Conflict of interest: The authors declare not to have any conflict of interest

Address for correspondence:

Antonio Martinez-Lopez

Av Fuerzas Armadas, s/n

18014, Granada. Spain

phone: +34 635680020

email: antoniomartinezlopez@aol.com

Acknowledgment:

To the Clinical Medicine and Public Health PhD Program from the University of Granada, Spain.

To Alberto Andrés, for his help in the translation of the paper.

Linking the PASI of sufferers from moderate and severe psoriasis to an increase of carotid intima-media thickness: a cross-sectional study.

hkjdvhk@gmail.com

Para: Antonio Martínez López

Re: Paper about psoriasis and intima-media thickness

2 de octubre de 2018, 5:17

Entrada - AOL



Dear authors,

I am pleased to inform you that your submission titled "Linking the PASI of sufferers from moderate and severe psoriasis to an increase of carotid intima-media thickness" may be accepted for publication in our journal. I would be grateful if you could sign and return the attached transfer of copyright form to this e-mail.

Thank you.

Best regards,

Dr. TS Cheng
Managing Editor
Hong Kong Journal of Dermatology and Venereology

Abstract

Psoriasis is a multisystemic disease which has been related with some comorbidities such as metabolic syndrome and arteriosclerosis through a psoriasis-related inflammatory chronic state. In order to assess the relationship of psoriasis with carotid intima-media thickness (IMT), 100 moderate-to-severe psoriatic patients were studied. PASI increasing was associated with a higher IMT. Additionally, a higher IMT was observed with the increasing of sedimental blood rate. In conclusion, patients with moderate-to-severe psoriasis are at higher risk of presenting an increased IMT related with severity of the disease.

Keywords: Psoriasis; Intima-media thickness; Chronic inflammation; TNF-alpha, Atherosclerosis

Introduction

Psoriasis is a chronic, inflammatory and multisystem condition with a prevalence which ranges from the 0,91% to the 8,5% of global population (1). Even though the multifactorial aetiology of psoriasis has been positively established, the repercussion of the systemic inflammatory state present in this pathology – which increases the chance of the apparition of comorbidities such as hypertension, hyperlipidaemia, metabolic syndrome and arteriosclerosis (2,3) – has become a matter of paramount importance in recent years. While cutaneous and articular manifestations tend to work in sprouts, this inflammatory alteration behaves in rather continuous fashion, thus increasing the risk of developing major adverse cardiac events (MACEs in these patients. (4)

The development of arteriosclerosis is considered to be a key component in the apparition of multiple MACEs, such as ischaemic ictus or myocardial infractions. (5) A wide range of cellular groups (for instance, endothelial cells, smooth muscle cells, immune cells and hematopoietic progenitors) intervene during the atherogenic process, in which the development of reactive species of oxygen and nitrogen (6,7) plays a fundamental role. Moreover, the endothelial inflammation leads to monocyte recruitment during CCR5 and CC2 expressions on the surface of endothelial cells (8). This process, usually linked to the accumulation of cholesterol and smooth muscle cells in the intima, gives place to the transformation of monocytes into foam cells. As a result, the arterial wall becomes burdened by waste products and lipids (9,10).

Due to the major inflammatory component present in both entities, several studies have indicated that psoriasis patients are more likely to suffer from arteriosclerosis. Following this assumption, it must be stated that a relevant number of articles have demonstrated that some of the cytokines closely linked to the apparition of psoriasis-related injuries

(TNF-alpha, IL-17, IL-23) can also be recognised in the chemotaxis process by which monocytes move towards the arterial wall during the growth of the arteriosclerosis plaque (11,12).

Following the advice given by the European Society of Cardiology (13), the past few years have seen an increasing employment of medical imaging in order to prevent the appearance of cardiovascular illnesses in high risk patients. Several studies have therefore shown that the increasing of carotid intima-media thickness (IMT) – measured with carotid ultrasound – in the common carotid artery could be tightly linked to a higher risk of coronary artery pathology, particularly given that IMT is considered to be an indicator of generalised arteriosclerosis (14-16). As a consequence, a large number of studies have focused on confirming the presence of a higher IMT in psoriatic patients (15,17,18). Some of these authors have linked this incremented IMT with the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and with inflammatory markers such as C-Reactive Protein (CRP) (19).

Given the existence of these antecedents, we attempt to undertake a study that will value the relationship between moderate and severe psoriasis and IMT. Our study is adjusted to confounding factors related to metabolic syndrome and to pro-inflammatory markers. The aim of this research is to analyse the relationship between psoriasis and the risk of developing arteriosclerosis taking into account that both pathologies alter the patients' systemic state.

Material and methodology

Patients

A total of 100 patients with moderate and severe psoriasis were recruited and monitored in the Psoriasis Unit of our hospital. Inclusion criteria were as follows: a) age 18 or over 18; b) PASI greater than or equal to 5; c) patients had to reside in the metropolitan area of

Granada. Exclusion criteria were as follows: a) previous use of systemic or biological drugs for treating psoriasis; b) presence of atheromatous plaque during the ultrasound; c) antecedents of rheumatoid arthritis; d) inflammatory bowel disease; e) angina pectoris or myocardial infraction; f) ictus and intermittent claudication, and g) presence of chronic renal or hepatic illness detected through analytical parameters. Their data were compared with 65 healthy controls from the same area. Every patient agreed with the terms present in the WMA Declaration of Helsinki and the investigation was approved by the Ethical Committee of the Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada, Spain).

Clinical parameters and questionnaires

The age and sex of every patient were documented in the study. Each patient filled the questionnaires Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) (20), Psoriasis Arthritis Screening Evaluation (PASE) (21) and Early Arthritis for Psoriatic Patients (EARP) (22) as a means of screening psoriatic arthritis. The presence of this type of arthritis was considered if two out of the three questionnaires exhibited positive results (PEST greater than or equal to 3; PASE greater than or equal to 44; EARP greater than or equal to 3). Furthermore, the patients were surveyed on their tobacco use. Clinical measurement of PASI was also undertaken, while each patient's Body Mass Index (BMI) was calculated after measuring their height and weight. Consequently, measurements of arterial blood pressure were effectuated in three different times within two consecutive weeks so to rule out the presence of arterial hypertension (HTN).

Analytical measurements

Blood analyses were undertaken after the patients spent twelve hours without eating. The following items were measured: the lipid parameters low-density lipoprotein (LDL) and triglycerides (TG); hepatic metabolite alanine aminotransferase (ALT); glycaemia and

glycated haemoglobin (hB1ac); the pro-inflammatory markers erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C Reactive Protein (CRP), and vitamin D levels.

Measurement of carotid IMT

A complete test of the left common carotid artery was undertaken. Patients were in supine position with their necks being laterally inclined 60° laterally inclined. There were 6 measurements of IMT with the sounding line being 10mm away from the carotid bifurcation. Only those measurements with a standard deviation inferior to 20 micrometres were taken into consideration. A high-res ultrasound scanner (Esaote MyLab Gold 25) with a 10 MHz sounding line running specific software for measuring ITM (Esaote QIMT Software) was employed. The definitive value of the IMT measurements was obtained by calculating the average of the 6 valid measurements taken from the sound scanning.

Statistical Methods

A descriptive analysis was performed, aiming to disclose the general characteristics of the patients who were subject to this study. Given how the hypothetical associations between these variables could be easily confused, we undertook a binary logistic regression analysis. This test was first conducted with a raw, unprocessed model and then with one adjusted to the variables here at study. The response variable revealed the presence of a higher-than-average IMT in the left carotid ($p < 0,05$). Furthermore, this same analysis was conducted so to construct a new model that could be distributed in relation to the patients' sex. The software SPSS 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY) was used in order to perform this data analysis.

Results

The characteristics of the studied patients have been disclosed in Table 1. The mean age of the patients was 46.9 years old. It must also be noted that 54% of them were males.

Furthermore, the patients presented a body mass index (BMI) which grouped them under the class I obesity rank. Moreover, the mean IMT of the psoriatic patients was 632,43 \pm 122,60 micrometers, which was significantly higher related with the mean IMT of the control group ($p=0,015$). After adjusting it accordingly to the variables included in this study, the logistic regression analysis of the left-carotid IMT (Table 2) displayed that patients with augmented PASI (OR 1.458; IC 95% 1.052-2.2022; $p=0.024$) were more likely to present a larger-than-average IMT. Correlation model between PASI and IMT showed a positive correlation between IMT and PASI that reached an statistical significance ($r=0,201$; $p=0,042$) and demonstrated that the increase in PASI levels was associated with an increase in IMT (Fig. 1). It is relevant to disclose that this analysis showed how this larger risk is also connected to an increase of the ESR (OR 1.205; IC 95% 1.032-1407; $p=0.019$). Moreover, this research also indicated that the risk of a high IMT was linked to the presence of arterial hypertension (HTN) and to an increase of the hepatic parameter ALT. None of the other variables include in this study proved to be related to the left carotid IMT. It is of paramount importance to state that the sex-structured model showed that males presented a higher risk of having a larger-than-average IMT due to increases of the PASI (OR 1,518; IC 95% 1,008-2,284, $p=0,048$) and of ALT (Table 3). When conducted on women, this same analysis displayed that there may be a tendency for female patients with an increased PASI to be more likely to present an elevated IMT. Nonetheless, this exclusively performed on women research did not reach statistical significance ($p=0,096$).

	Psoriasis (Mean/N)	Control (Mean/N)	p
Age	46,90+/-14,52	49,57+/-10,85	0,315
Sex			0,567
M	54	35	
F	46	30	
PASI	7,55+/-5,21	NA	NA
PsA α		NA	NA
Yes	33		
No	77		
BMI ϕ (kg/m ²)	30,06+/-6,50	25,88+/-3,21	<0,001
Smoking			0,242
Yes	36	20	
No	64	45	
Hypertension			0,165
Yes	29	15	
No	71	50	
IMT ρ (micrometers)	632,43+/-122,60	585,22+/-110,40	0,015
ESR φ (s)	11,09+/-9,05	5,48+/-3,44	<0,001
CRP ψ (mg/dL)	1,18+/-2,72	0,51+/-0,94	<0,001
Triglycerides (mg/dL)	145,85+/-127,65	129,44+/-116,73	0,198
LDL ξ (mg/dL)	118,13+/-30,50	110,24+/-26,68	0,386
ALT θ (U/L)	26,41+/-17,21	22,63+/-14,78	0,401
Glycaemia (mg/dL)	105,74+/-45,15	90,83+/-32,21	<0,001
HB1ac λ (%)	5,87+/-1,19	4,24+/-0,97	0,072
Vitamin D (ng/dL)	20,86+/-8,65	28,54+/-7,29	<0,001

α Psoriatic Arthritis; ϕ Body mass index; ρ Intima-media thickness; φ Erythrocyte Sedimental Rate (seconds); ψ C Reactive Protein; ξ Low-density lipoprotein; θ Alanine aminotransferase; λ Glicated haemoglobin.

Table 1: Clinical characteristics of the studied patients.

	Crude Model				Adjusted Model			
	OR Δ	CI(95%)		p	OR	CI(95%)		p
					1,083	0,975	1,203	0,135
Age	1,051	1,018	1,085	0,002	2,199	0,273	17,693	0,459
Sex	0,818	0,371	1,805	0,620	1,459	1,052	2,022	0,024
PASI	1,047	0,969	1,133	0,244	3,333	0,307	36,167	0,322
PsA	0,923	0,373	2,987	0,863	4,755	1,125	14,831	0,048
HBP Ω	0,442	0,179	1,092	0,077	0,882	0,737	1,056	0,172
BMI	1,017	0,955	1,082	0,603	6,371	0,536	75,560	0,142
Smoking	0,727	0,319	1,656	0,448	1,205	1,032	1,407	0,019
ESR	1,015	0,966	1,066	0,584	0,988	0,955	1,022	0,478
CRP	0,817	0,626	1,105	0,614	1,014	0,996	1,032	0,137
TG \flat	1,003	0,998	1,007	0,216	1,024	0,993	1,055	0,134
LDL	1,006	0,992	1,020	0,402	1,122	1,009	1,247	0,033
ALT	1,029	0,999	1,060	0,057	1,035	0,980	1,092	0,216
Glycaemia	1,008	0,997	1,018	0,153	0,436	0,176	1,798	0,251
hB1ac	1,386	0,910	2,212	0,128	0,986	0,846	1,148	0,853
VitD \times	0,996	0,947	1,047	0,885				

Δ Odds Ratio; Ω High blood pressure; \flat Triglycerides, \times Vitamin D

Table 2: Multivariate analysis for Left IMT

	Male				Female				
	OR	CI(95%)		p	OR	CI(95%)		p	
Age	1,117	0,972	1,278	0,191	Age	1,127	0,963	1,318	0,136
PASI	1,518	1,008	2,284	0,046	PASI	1,107	0,993	1,453	0,096
PsA	0,845	0,554	2,121	0,754	PsA	0,510	0,028	9,465	0,652
HBP	0,572	0,121	6,206	0,414	HBP	0,946	0,036	24,548	0,974
BMI	0,955	0,761	1,309	0,352	BMI	0,959	0,793	1,160	0,669
Smoking	0,238	0,005	11,443	0,468	Smoking	0,263	0,010	6,674	0,418
ESR	1,024	0,959	1,279	0,245	ESR	1,049	0,900	1,223	0,348
CRP	0,714	0,522	1,324	0,644	CRP	0,655	0,124	4,256	0,547
TG	1,105	0,889	1,845	0,414	TG	1,004	0,876	1,845	0,451
LDL	1,010	0,963	1,060	0,678	LDL	1,077	0,996	1,157	0,074
ALT	1,131	1,001	1,279	0,048	ALT	0,915	0,760	1,027	0,338
Glycaemia	1,070	0,969	1,182	0,179	Glycaemia	0,999	0,973	1,027	0,967
hB1ac	0,940	0,755	2,212	0,567	hB1ac	0,924	0,645	3,187	0,502
VitD	0,841	0,649	1,191	0,341	VitD	0,755	0,437	2,231	0,408

Table 3: Multivariate analysis for Left IMT stratified by sex

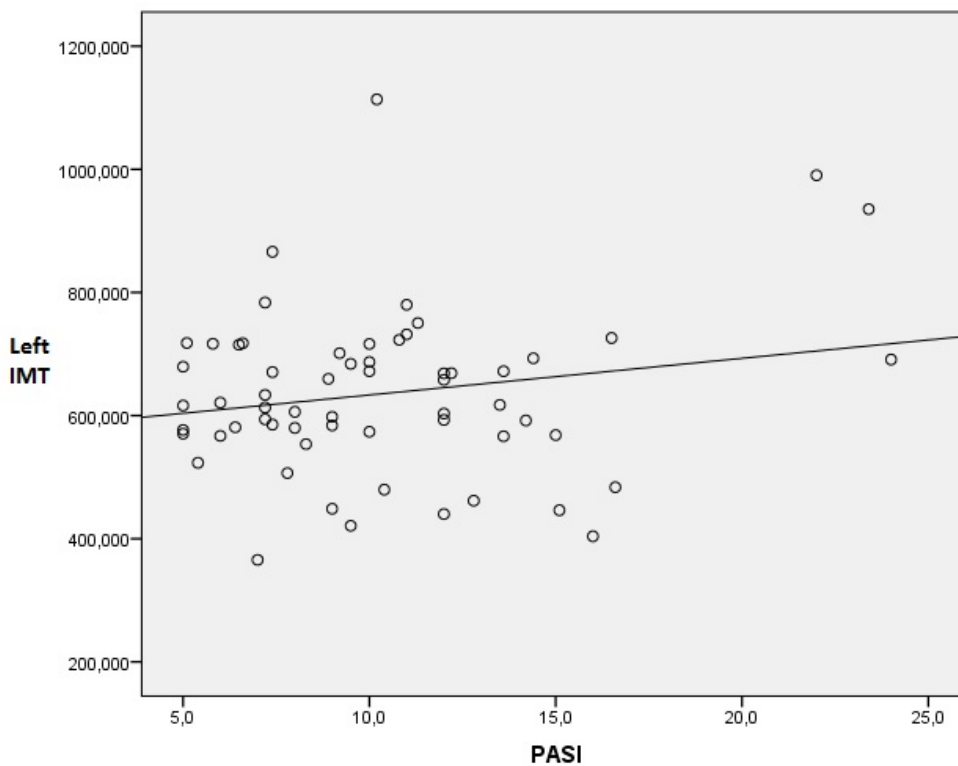


Fig. 1: Correlation between PASI and Left IMT ($r=0,201$)

Discussion

After being adjusted in order to avoid confounding factors, the present study has shown an increased risk of IMT in patients suffering from psoriasis who also presented incremented PASI and ESR. Moreover, it has been observed how an incremented IMT is related to the presence of HTN and to an increased hepatic parameter ALT.

Even though the following assertions are not directly connected to the main aim of this research, some of the results here presented are certainly worth commenting. First of all, it must be stated that the 54% percent of the studied patients were males – consequently, the female patients represented the 46% percent of our study subjects. According to recent researches performed on American (23) and Spanish (24) population, this ratio is in line with the distribution of psoriasis in Caucasian patients. Another aspect of paramount importance is that our psoriatic patients presented a high BMI, falling under the Obesity I Class. Several studies performed before the present one have displayed a noticeable link between psoriasis and the BMI. Therefore, a positive correlation between the BMI and the risk of developing psoriasis can be traced (25,26).

The results obtained in this study are in line with previous researches on the relationship between an increased IMT and the apparition of psoriasis. In 2007, Kimhi et al published the first article to consider that, after adjusting their study to confounding factors, (such as age, sex, BMI, hypertension and hyperlipidaemia) patients suffering from psoriatic arthritis presented a larger IMT than patients who did not suffer from this condition. Furthermore, these authors found that the patients suffering from psoriatic arthritis presented a higher level of CRP (27). Back in 2009, Baldi et al considered the presence of a larger IMT on patients with plaque psoriasis, although they did not identify the correlation between PASI levels and the IMT (28).

When considering carotid intima-media thickness, previous studies have remarked the paramount importance that hypertension holds for psoriatic patients. This particular circumstance has been reflected in longitudinal studies (29) as well as in case-control studies (30). For instance, El-Mongy et al (31) observed in their case-control study that psoriatic patients presented an unfavourable IMT and that there existed a positive correlation that linked this factor with the patients' age, PASI and arterial hypertension. Similar results were obtained by Karoli et al after performing a multivariate analysis conducted in a transversal study of Indian population (32). The aforementioned results are in line with ours, which have displayed that psoriatic patients with arterial hypertension are more likely to present an increased ITM. Furthermore, the present study has evidenced the connection between the increase of the hepatic parameter ALT and that of the IMT. A relevant number of studies have presented this relation before, insisting on the existing correlation between fatty liver and endothelial dysfunction through the appearance of elevated transaminases (33,34). A recent study performed in obese, pediatric population has shown that (once adjusted for confounding factors) ALT and TNF-alpha are independent factors to be taken into account when studying ILT levels (35). These results confirm the relevance that chronic inflammation – measured through cytokines such as TNF-alpha – sustains in the apparition of injuries related to subclinical arteriosclerosis.

As reflected in the studies of several authors, drugs usually employed to treat psoriasis – such as methotrexate or Anti-TNFs – have been associated with a decrease in the apparition of cardiovascular events in psoriatic patients. Moreover, other preliminary studies on psoriatic patients have demonstrated that treatment with methotrexate (36) or Anti-TNF (37) may lead to a diminished IMT. Nevertheless, it must be stated that the connection between these treatments and the decrease of IMT levels has not been sufficiently established. As a matter of fact, there are several studies focused on the

impending progression of IMT on patients who had been specifically treated for their psoriasis (38).

The boundaries of our research are those usually present in transversal studies. For instance, there is a lack of follow-up and of the presence of a control group. It must also be noted that, while an important number of studies do highlight the association between psoriasis and the risk of apparition of subclinical arteriosclerosis and MACEs, (18, 39) other population researches reject the existence of the aforementioned connection (40).

In order to bring this paper closer to its conclusion, it must be stated that the present study has showcased the relationship between psoriasis and carotid IMT as measured by the chronic inflammatory mechanism that can be detected in psoriatic patients. Our results highlight the necessity of an adequate primary prevention of subclinical arteriosclerosis in psoriatic patients. Furthermore, it is our belief that there should be a bigger emphasis on the early detection of subclinical arteriosclerosis so to avoid the apparition of MACEs. As a final comment, let us assert that further research is needed in order to disclose how the different systemic and biological treatments of psoriasis can influence a hypothetical reversibility of subclinical arteriosclerosis.

References

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377–85.
2. Menter A, Griffiths CEM, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W, International Psoriasis Council. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1371–7.
3. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal-Polo MÁ, García-Rodríguez S, Perandrés-López R, et al. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;22:337–44.
4. Egeberg A, Bruun LE, Mallbris L, Gislason GH, Skov L, Wu JJ, et al. Family history predicts major adverse cardiovascular events (MACE) in young adults with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:340-6.
5. Fisher EA. Regression of Atherosclerosis: The Journey From the Liver to the Plaque and Back. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:226–35.
6. Reglero-Real N, Colom B, Bodkin JV, Nourshargh S. Endothelial Cell Junctional Adhesion Molecules: Role and Regulation of Expression in Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:2048–57.
7. Violi F, Carnevale R, Loffredo L, Pignatelli P, Gallin JI. NADPH Oxidase-2 and Atherothrombosis: Insight From Chronic Granulomatous Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Feb;37(2):218–25.
8. Serbina NV, Jia T, Hohl TM, Pamer EG. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:421–52.

9. She Z-G, Chang Y, Pang H-B, Han W, Chen H-Z, Smith JW, et al. NG2 Proteoglycan Ablation Reduces Foam Cell Formation and Atherogenesis via Decreased Low-Density Lipoprotein Retention by Synthetic Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:49–59.
10. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832–44.
11. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol.* 2008;159:10–7.
12. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445:866–73.
13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:939.
14. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation.* 1990;82:1230–42.
15. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3576.
16. Robati RM, Partovi-Kia M, Haghhighatkah HR, Younespour S, Abdollahimajd F. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis? *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:642–8.

17. Evensen K, Slevolden E, Skagen K, Rønning OM, Brunborg C, Krogstad A-L, et al. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis*. 2014;237:499–503.
18. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, et al. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:510–8.
19. Santilli S, Kast DR, Grozdev I, Cao L, Feig RL, Golden JB, et al. Visualization of atherosclerosis as detected by coronary artery calcium and carotid intima-media thickness reveals significant atherosclerosis in a cross-sectional study of psoriasis patients in a tertiary care center. *J Transl Med*. 2016;14:217.
20. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:469–74.
21. Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, Mody E, Qureshi AA. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:581–7.
22. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2058–63.
23. Andersen LK, Davis MDP. Sex differences in the incidence of skin and skin-related diseases in Olmsted County, Minnesota, United States, and a comparison with other rates published worldwide. *Int J Dermatol* 2016;55:939-55.

24. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:504–9.
25. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:68–73.
26. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *JAMA Dermatol.* 2016;152:761-7.
27. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:203–9.
28. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1–6.
29. Ribeiro AH, Lotufo PA, Fujita A, Goulart AC, Chor D, Mill JG, et al. Association Between Short-Term Systolic Blood Pressure Variability and Carotid Intima-Media Thickness in ELSA-Brasil Baseline. *Am J Hypertens.* 2017 (in press)
30. Naseh G, Fard MM, Kazemi T, Mirgholami A, Hashemi N, Saburi A. Comparison of Carotid Intima-media Thickness in Hypertensive Patients and Control Group. *J Cardiovasc Echogr.* 2016;26:48–51.
31. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:661–6.
32. Karoli R, Fatima J, Shukla V, Dhillon KS, Khanduri S, Maini S, et al. A study of cardio-metabolic risk profile in patients with psoriasis. *J Assoc Physicians India.* 2013;61:798–803.

33. Arinc H, Sarli B, Baktir AO, Saglam H, Demirci E, Dogan Y, et al. Serum gamma glutamyl transferase and alanine transaminase concentrations predict endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Ups J Med Sci.* 2013;118:228–34.
34. Waluś-Miarka M, Czarnecka D, Wojciechowska W, Kloch-Badełek M, Kapusta M, Sanak M, et al. Carotid Plaques Correlates in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Angiology.* 2016;67:471–7.
35. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G, CaRRDs study group. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor- α blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:705–12.
36. Vandhuick T, Allanore Y, Borderie D, Louvel J-P, Fardellone P, Dieudé P, et al. Early phase clinical and biological markers associated with subclinical atherosclerosis measured at 7 years of evolution in an early inflammatory arthritis cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:58–67.
37. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, 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.
38. Ramonda R, Puato M, Punzi L, Rattazzi M, Zanon M, Balbi G, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor- α blockers: a two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine.* 2014;81:421–5.
39. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1990–6.

40. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, et al.

Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2347–54.

PUBLICACIÓN III

Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. JEADV 2018, 32, 1492–1498

doi: 10.1111/jdv.14841.

Antonio Martinez-Lopez, M.D. (1); Gonzalo Blasco-Morente, M.D. (1); Israel Perez-Lopez, M.D. (2); Jesus Tercedor-Sanchez, Ph.D, M.D. (1); Salvador Arias-Santiago, Ph.D, M.D. (1,3)

(1)Dermatology Unit. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, Spain

(2)Dermatology Unit. Hospital de Baza. Granada, Spain

(3)Medicine College. University of Granada. Granada, Spain

Word Count

Abstract: 203

Text: 2602

Figures: 3

Tables: 4

Founding source: none

Correspondence author

Antonio Martinez-Lopez

Av Fuerzas Armadas, s/n

18014. Granada, Spain

Phone: +34 635680020

email: antoniomartinezlopez@aol.com

Abstract

Background: Psoriasis has been related to a large number of cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus and arteriosclerosis. The increased carotid intima-media thickness (IMT) could be considered to be a marker of generalized arteriosclerosis.

Objective: To assess the effect of systemic and biological drugs on psoriatic patients' carotid IMT.

Methods: A prospective study was performed. We studied 53 patients with moderate and severe psoriasis from our psoriasis dermatological unit, analyzing lipid and glucose metabolism and performing a carotid IMT sonography before introduction of systemic and biological drugs. After that, we performed an 8-month closely analytic and sonographic follow-up.

Results: The IMT of the psoriatic patients treated with biological drugs tended to decrease, although this occurrence was not statistically significant ($p=0.086$). The subgroup analysis revealed that patients treated with Methotrexate ($p=0,045$) and Anti IL-12/23 ($p=0,010$) presented a decrease of their IMT levels. This analysis also showed a decrease in glycaemia and insulin levels in patients treated with TNF-alpha Inhibitors and Ustekinumab.

Conclusions: Our study suggest that the carotid-IMT may benefits from treatment with biological drugs, particularly Anti IL-12/23, and methotrexate in patients suffering from moderate and severe psoriasis. However, larger longitudinal studies should be performed in order to fully confirm these results.

Keywords: Psoriasis; Intima-media thickness; Insulin; Glucose; Ustekinumab; Methotrexate

Introduction

Psoriasis is a chronic, inflammatory and immunomediated disease resulting in skin affection with an average prevalence of 2% in Europe and North America (1). Multiple comorbidities have been related with psoriasis, such as inflammatory bowel disease (IBD), Diabetes Mellitus, non-alcoholic fatty liver disease or rheumatoid arthritis (2-8). This eclectic range of comorbidities is rooted in the altered systemic inflammatory state existent in psoriatic patients (9-11). Furthermore, even though cutaneous and articular manifestations result in outbreaks, the altered, chronic inflammatory state linked to psoriasis acts continuously, favouring the appearance of Major Cardiovascular Events (MACEs) in psoriatic patients (12).

The development of arteriosclerosis in psoriatic patients is also linked to the altered, chronic inflammatory state existing in both entities. Therefore, common pathogenic pathways have been traced and some cytokines such as TNF-alpha, IL-17 and IL-23 have been related to monocyte chemotaxis towards the arterial wall during the development of the atheroma plaque (13-15). Some studies have demonstrated the association between an increased carotid intima-media thickness (IMT) and a higher appearance of coronary disease. Hence, the carotid IMT have been considered a marker of generalized arteriosclerosis (16-19).

For the past few years, a relevant number of studies have been undertaken in order to display how IMT levels are reduced after treatment with Anti TNF-alpha, both in psoriatic patients (20,21) and in patients suffering from rheumatoid arthritis (22). Following the previous premises, the main aim of this study is to provide an evaluation of the effect on carotid IMT produced by systemic and biological drugs (TNF-alpha inhibitors and Anti IL-12/23) in moderate to severe psoriatic patients. Further, one of our secondary objectives is also to determine the role of these drugs on analytic markers such as insulin levels or lipid metabolism.

Material and methodology

Patients

An 8-month longitudinal study was undertaken. 53 patients with moderate and severe psoriasis were recruited and monitored in the Psoriasis Unit of our hospital. Inclusion criteria were as follows: a) age 18 or over; b) PASI greater than or equal to 5. Exclusion criteria were as follows: a) personal antecedents of rheumatoid arthritis; b) inflammatory bowel disease; c) angina pectoris or heart attack; d) ictus and intermittent claudication; e) presence of diabetes mellitus; f) dyslipidemia; g) chronic renal or hepatic disorders detected by analytical parameters; h) presence of atheroma plaque while performing ultrasound examination. All the patients recruited agreed with the terms present in the WMA Declaration of Helsinki, and the investigation was approved by the Ethical Committee of the University Hospital Virgen de las Nieves in Granada (Spain).

Treatment

Each patient was assigned to a specific treatment group using the following clinical criteria. Patients treated with biological drugs (TNF-alpha inhibitors and Anti IL-12/23) met the following criteria: Patients not suffering from psoriatic arthritis poorly tolerated or presented contraindications to three systemic drugs (acitretin, cyclosporine, methotrexate) and phototherapy for at least three months, while patients who suffered from psoriatic arthritis presented contraindications or poor tolerance after being treated with methotrexate (Fig. 1).

Patients that were being submitted to their second or successive treatment underwent a washout period of at least 3 months. Doses of cyclosporine ranged from 3 to 5mg/kg/day, while Metotrexate was administered between 12.5 and 17.5mg per week and the dosage of acitretin was 25mg per day. Treatments with biological drugs were administrated following the standard doses as presented in the S3 European guidelines - that is, two doses of Etanercept 50mg per week during the first 12 weeks and a weekly doses of 50mg during maintenance phase; Infliximab 5mg for each kg that the patient weighted during weeks 0, 2 and 6, and after that then every 8 weeks; a 80mg dose of Adalimumab in week 0, a dose of 40mg in week 1 and, subsequently, a 40mg dose every two weeks; a 45mg or 90mg Ustekinumab dose in week 0, week 4 and subsequently every 12 weeks. As such, the patients were divided into 5 groups depending on the treatment that had

been employed: Methotrexate, Cyclosporine, Acitretin, TNF-alpha Inhibitor and Ustekinumab.

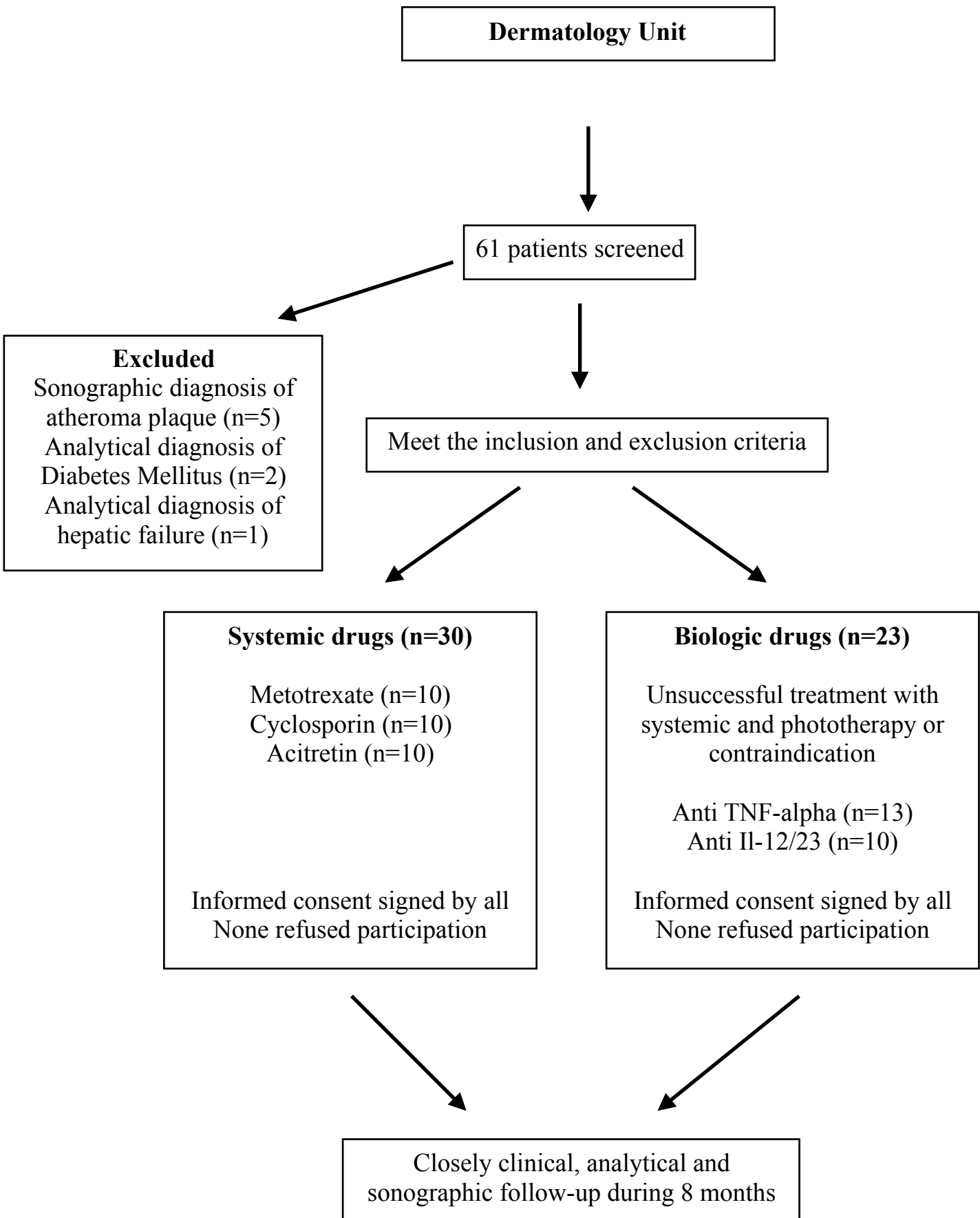


Fig. 1: Flow diagram of patients selection

Clinical and analytical monitoring

Before the starting of the follow-up period, age, sex, disease progression and smoking habits data were collected. Each patient filled in the questionnaires Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) (23), Psoriasis Arthritis Screening Evaluation (PASE) (24) and Early Arthritis for Psoriatic Patients (EARP) (25) as a screening psoriatic arthritis (PsA) before a clinical diagnosed performed by an expert rheumatologist. The presence of this type of arthritis was only considered if two out of the three questionnaires exhibited positive results (PEST greater than or equal to 3; PASE greater than or equal to 44; EARP greater than or equal to 3). Clinical measurement of PASI was also undertaken, and Body Mass Index (BMI) was calculated. After the patients' recruitment following the inclusion criteria, blood test were undertaken after the patients spent twelve hours without eating. The following items were measured: lipid parameters low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL); hepatic metabolite alanine aminotransferase (ALT) and renal metabolite Creatinine (Cr); glycaemia and insulin levels, and the pro-inflammatory marker Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR). During this period, every patient was closely followed, both clinically and analytically, and all the test were repeated after 8 month of follow-up.

Monitoring the carotid IMT

Before beginning the treatment, a complete examination of the left common carotid artery was undertaken. Patients were in supine position with their necks being 60° laterally inclined. Six IMT measurements were performed, and in all of them the probe was 10mm away from the carotid bifurcation. Only those measurements with a standard deviation inferior to 20 micrometres (Fig.2) were taken as valid measures. A high-resolution ultrasound scanner (Esaote MyLab Gold 25) with a 12 MHz sounding line running specific software for measuring ITM (Esaote QIMT Software) was employed. The definitive value of the IMT measurements was obtained by calculating the average of 6 valid measurements taken from the sonographic scanning. This procedure was repeated after the follow-up period.

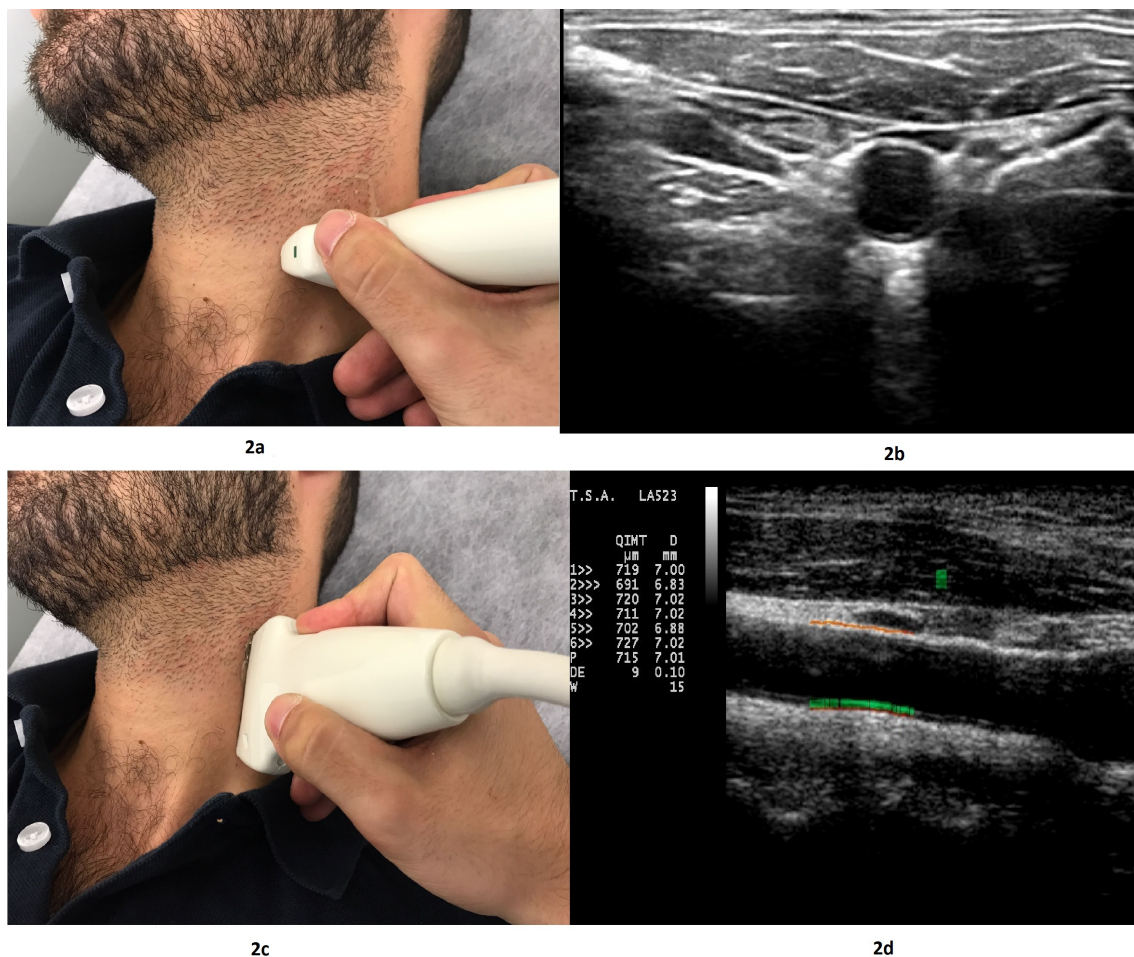


Fig. 2: Neck position for transversal ultrasound (2a) and transversal common carotid ultrasound image (2b). Probe located 10mm proximal to carotid bifurcation (2c) and IMT measurement employing specific software.

Statistical methodology

A descriptive analysis was performed in order to classify the patients depending on the kind of treatment they underwent. Furthermore, we undertook a one-way analysis of variance (ANOVA) with the aim to compare different basal quantitative variables, as well as Fisher's exact test in order to compare qualitative variables between different treatment groups. Likewise, a means' comparison was performed, employing Student's t-test on paired samples for those variables which followed a regular distribution and which met the homoscedasticity of variances as measured by Levene's test. Those variables which did not meet the aforementioned criteria were compared by Wilcoxon's non-parametric test. Due to the multiple outcomes compared, a Bonferroni correction was performed. The software SPSS 22.0 (IBM

Corp, Armonk, NY) was used in order to perform this data analysis, considering a less than five percent error range ($p < 0,05$) as statistically significant.

Results

The basal characteristics of the studied patients have been included in Table 1. The mean age of the patients was 47.92 years old and their mean disease progression was 17.33 years. Furthermore, the average PASI was 9.46. It is also relevant to mention that the patients' BMI grouped them under the class II overweight rank. The average follow-up period lasted 8.6 months. The comparison of the patients' basal characteristics as classified by the kind of treatment received did not display statistically significant differences (Table 2).

The means' comparison during the follow-up period reflected that the IMT of patients treated with biological drugs tended to decrease, although it must be stated that this occurrence was not statistically significant ($p = 0.086$). Further, there was a decrease of glucose and insulin levels in the aforementioned patient group ($p < 0.001$). No significant differences were found in ESR, ALT or Creatinine levels after 8-month biological therapy. The comparison of means as performed to the patients treated with systemic drugs reflected an increase of LDL after the follow-up period ($p < 0,001$). This group did not showed any statistical difference in the glucose or insulin levels after 8 months of follow-up (Table 3).

An examination of our analysis categorized by treatment subgroups revealed that patients treated with Methotrexate ($p = 0,045$) and Ustekinumab ($p = 0,010$) presented a decrease of their IMT levels (Table 4). Moreover, a decrease in glycaemia and insulin levels was observed in patients treated with TNF-alpha Inhibitors and Ustekinumab (Fig. 2). Further, ALT and LDL levels were increased after treatment with Methotrexate and Methotrexate and Acitretin, respectively.

	Mean/N	Standard deviation
Age	47,92	11,25
Sex		
M※	30	
FO	23	
PASI	9,187	3,62
Evolution	17,44	10,78
PsA▣		
Yes	21	
No	32	
BMI⊙	29,43	4,90
Smoke		
Yes	23	
No	30	
IMT⊠	624,15	109,02
ESR⊖	10,69	6,42
HDLψ	52,85	10,37
LDLϣ	123,23	24,10
ALT⊗	25,81	16,52
Creatinine	0,84	0,20
Glucose	99,02	23,41
Insulin	9,65	4,71

※Male; ○ Female; ▣ Psoriatic Arthritis; ⊙ Body Mass Index; ⊠ Intima-media Thickness; ⊖

Erythrocyte Sedimental Rate; ψ High-Density Lipoprotein; ϣ Low-Density Lipoprotein; ⊗

Alanine Aminotransferase

Table 1: General characteristics of the studied patients

	Systemics (n=30)	Biologics (n=23)	p
Age	46,77	50,17	0,268
Evolution	16,06	17,67	0,591
PASI	9,37	8,80	0,586
BMI	29,53	29,57	0,980
IMT	620,83	643,35	0,452
ESR	11,46	10,33	0,164
HDL	54,62	49,73	0,851
LDL	119,16	126,48	0,124
ALT	24,35	25,78	0,632
Creatinine	0,88	0,82	0,108
Glucose	99,04	101,17	0,258
Insulin	9,08	10,99	0,092

Table 2: General characteristics in each treatment group

	Before	After	p
PASI	9,33	2,36	<0,001
BMI	29,82	29,64	0,454
IMT	620,83	608,20	0,642
ESR	11,46	11,32	0,870
HDL	54,62	54,12	0,640
LDL	119,16	134,11	<0,001
ALT	24,35	25,26	0,508
Creatinine	0,82	0,78	0,076
Glucose	99,04	96,52	0,359
Insulin	9,08	9,740	0,755

Table 3A: Mean comparison before and after treatment with systemic drugs

	Before	After	p
PASI	8,80	1,83	<0,001
BMI	29,78	29,53	0,403
IMT	643,35	599,94	0,086
ESR	10,33	7,86	0,164
HDL	49,73	50,18	0,851
LDL	126,48	119,17	0,132
ALT	25,78	24,13	0,632
Creatinine	0,88	0,83	0,632
Glucosa	101,17	92,65	<0,001
Insulin	10,99	6,90	<0,001

Table 3B: Mean comparison before and after treatment with biologic drugs

A

	Before	After	p
Metotrexate	570,33	523,65	0,045
Cyclosporin	622,72	655,23	0,173
Acitretin	623,40	614,73	0,816
Anti TNF-alpha	666,92	636,64	0,509
Anti Il-12/23	658,18	583,59	0,005

B

	Before	After	p
Metotrexate	5,89	9,61	0,204
Cyclosporin	10,46	11,88	0,250
Acitretin	8,10	8,19	0,844
Anti TNF-alpha	11,67	7,04	0,006
Anti Il-12/23	10,04	6,75	0,012

C

	Before	After	p
Metotrexate	108	99	0,232
Cyclosporin	90,75	93,25	0,522
Acitretin	97,60	96,90	0,680
Anti TNF-alpha	100,77	90,69	0,009
Anti Il-12/23	104,10	95,20	0,003

Table 4: IMT (A), Insulin (B) and Glucose (C) means comparison before and after 8-month treatment with classic systemic and biological drugs.

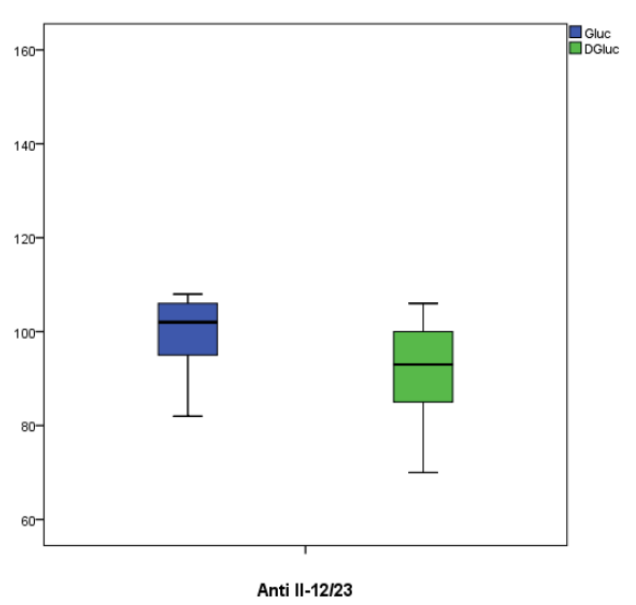
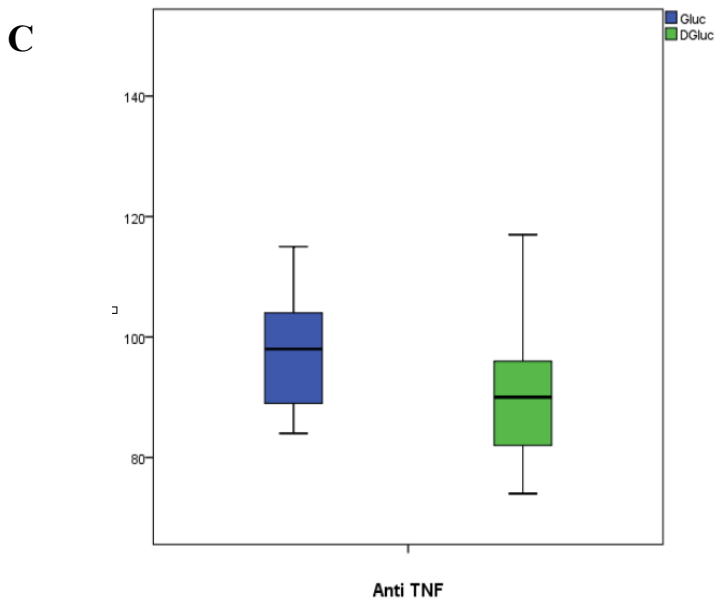
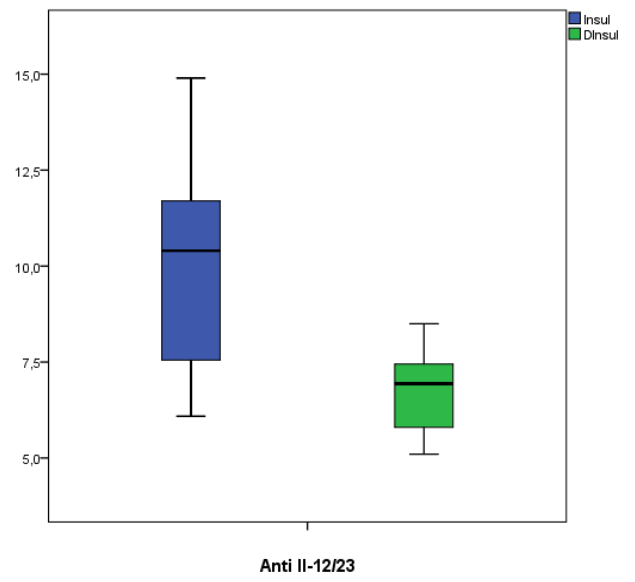
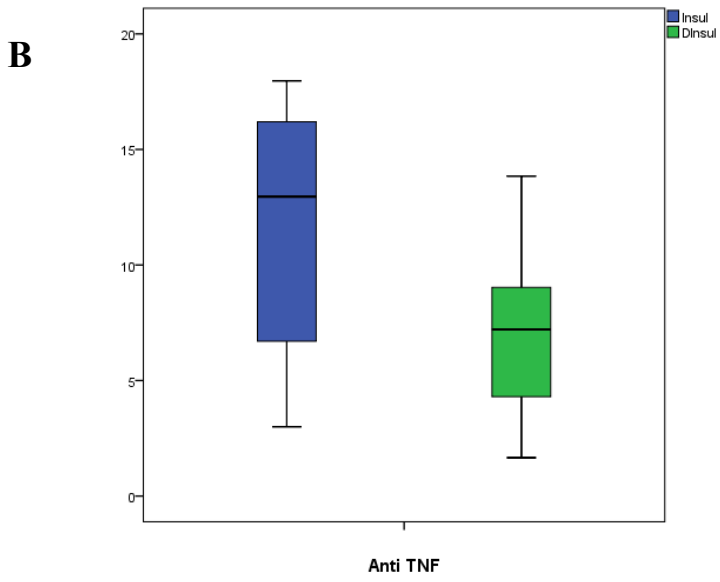
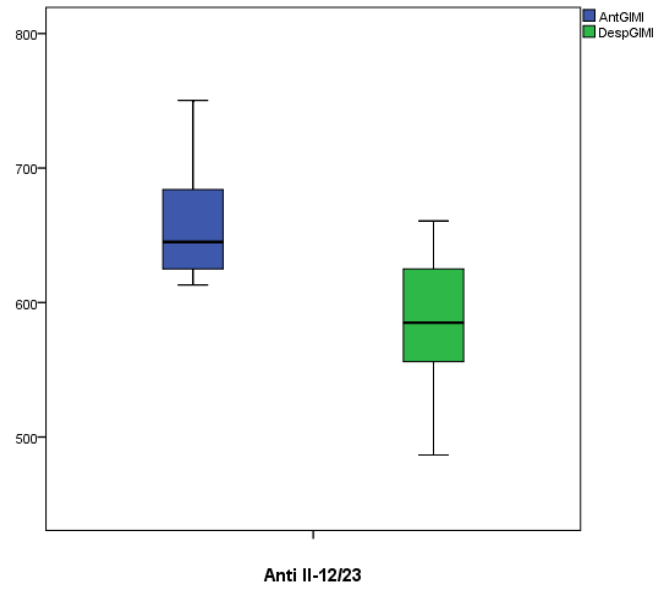
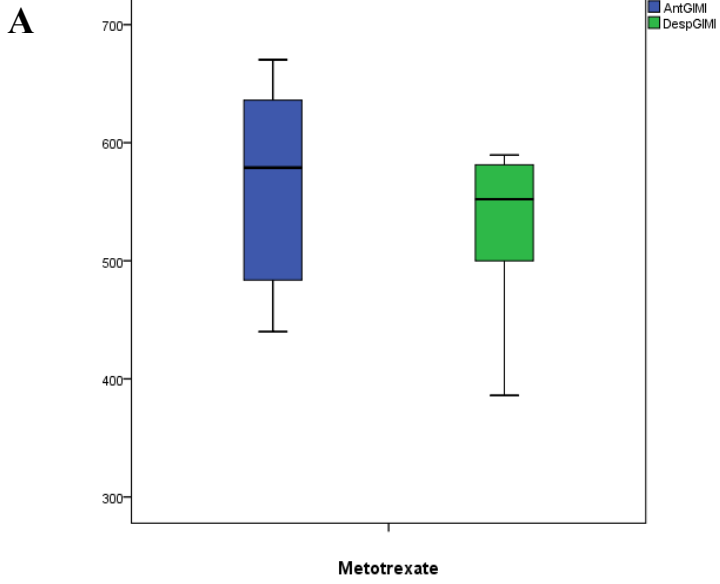


Fig. 3: Mean comparison before treatments and after 8 month of follow-up. Our data showed a decrease in IMT in patients treated with Metotrexate and Anti Il-12/23 (A). We have also found a decrease in Insulin (B) and Glucose (C) levels after 8-month therapy with TNF-alpha inhibitors and Anti Il-12/23.

Discussion

Psoriasis has been linked to several cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. Around 20% of psoriatic patients present non-diagnosed diabetes, hypertension or hypercholesterolemia. Further, up to 60% of psoriatic patients present an insufficiently treated comorbidity (26), specially those usually related to arteriosclerosis. This insufficient treatment of comorbidities can reduce the patients' life expectancy by up to five years (27).

Our study has reflected that patients treated with Methotrexate and Ustekinumab showed a reduction of their IMT levels. Moreover, patients treated with biological drugs presented a significant decrease of their glycaemia and insulin levels. In order to measure IMT levels, we employed a semi-automatic measurement software instead of the conventional manual measurement. This radio frequency software is used so as to reach the most possibly accurate measurement, thus helping to reduce the inter observer variability of the obtained results (28).

In 2007, Kimhi et al displayed that patients suffering from psoriatic arthritis presented greater IMT levels regarding healthy controls (29). After the publication of this paper, several investigators have devoted their efforts to study the relationship between psoriasis and carotid IMT. Thus, a relevant number of studies have displayed the aforementioned relationship (18,19,30-33), as well as proving a positive correlation between IMT, pro-inflammatory parameters such as C-Reactive Protein or ESR, and other cytokines related to atheroma plaque formation such as Leptin and Resistin (18,32-34). All these data reinforce the association between

psoriasis and subclinical arteriosclerosis through the chronic, inflammatory mechanisms present in psoriatic patients.

There are only a scarce number of publications reflecting the effect produced by systemic and biological drugs on the carotid IMT in psoriatic patients. In 2013, Jókai et al (20) presented a pilot study which pondered the effect that the TNF-alpha Inhibitors held on the carotid IMT of psoriatic patients after a six-month follow-up period. In said study, the authors displayed a statistically significant decrease in the IMT levels of 13 patients with no clinically evident presence of arteriosclerosis. Previously, Di Minno et al (35) had presented a transversal study which compared the IMT levels of patients subject to TNF-Inhibitor treatments to those patients whose psoriatic arthritis was being treated with Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs). This study displayed that patients who received TNF-Inhibitor treatment presented a decrease in their IMT levels. Nonetheless, those results are in opposition to the ones obtained in our study, in which the reduction observed in the carotid IMT levels in psoriatic patients treated with biological drugs is due to the treatment with Anti IL-12/23. It is our understanding that these results had not been reported previously in scientific literature.

Our results could be justified by the key role that interleukins 12 and 23 play during the development of subclinical arteriosclerosis and atheroma plaque formation, since they are tightly connected to the secretory products of Natural Killer cells, and contribute to the chemotaxis process by which monocytes move towards the arterial wall during the atheroma plaque formation phase (15,36,37). Additionally, our study has reflected an improvement in IMT levels after treatment with methotrexate. These results are in line with previous studies performed in patients presenting rheumatoid arthritis. These patients presented lower IMT levels after being treated with methotrexate (38,39) and reinforce the notion that treatment with methotrexate serves as a protective factor during the development of MACEs (40,41).

The sustained elevation of proinflammatory cytokines leads to an increased risk of developing endothelial dysfunction and arteriosclerosis in predisposed patients. This risk is especially augmented in those patients that present with other

comorbidities such as smoking, Diabetes Mellitus or metabolic syndrome (42,43). In this way, the early diagnosis of atherosclerosis in patients with psoriasis takes on special relevance in those with a long-time evolution psoriasis and multiple risk factors, in order to implement the most appropriate systemic or biological treatment to prevent the onset of MACEs. (44,45).

The presence of altered basal levels of insulin and glucose in psoriatic patients has been a well-established phenomenon ever since Boehnecke et al's study in 2007 (46). We have observed how insulin and glucose levels were reduced after treatment with TNF-alpha inhibitors. Our results are in line with a recent research which shows an improvement of insulin sensitivity after six months of treatment with Adalimumab in non-diabetic patients (47). Further, our research has allowed us to observe a reduction in insulin and glucose levels due to IL-12/23 blocking. Both interleukins are tightly connected to the development of peripheral resistance to insulin (48) and IL-12/23 blockade has been studied as a possible treatment for patients suffering from Type-I Diabetes (49).

The existence of high LDL levels in psoriatic patients has been reported in several studies which show how the increase in this parameter is linked to the presence of metabolic syndrome, to the increase of carotid IMT levels and to other cardiovascular risk factors (50,51). The increase of LDL is a frequent side-effect in treatments with acitretin and cyclosporine, which is in line with the results taken from our study. It becomes of paramount relevance to state that these patients need their lipid profile to be closely monitored (52).

It must be mentioned that this study is limited by the following factors: a) the small sample of patients included in each treatment subgroup –even though this is a longitudinal study and the total n is larger than 50 patients, and b) there is a lack of comparison with new therapeutic targets such as Anti IL-17 or Anti PDE-4. It is also important to remark that, even though the association between psoriasis, subclinical arteriosclerosis and other cardiovascular risk factors seems to be a well-established phenomenon by now, there are a few articles which deny such association, claiming that there is no direct correlation between moderate or severe psoriasis and an increase in the risk of developing MACEs (53,54).

In conclusion, our study reflects how the carotid IMT benefits from treatment with biological drugs, particularly Anti IL-12/23, and methotrexate in patients suffering from moderate and severe psoriasis. Furthermore, it can also be observed that insulin and glucose levels improve after patients are treated with biological drugs, specially TNF-alpha inhibitors. These results stress the importance of the chronic, inflammatory state present in psoriatic patients during the development of subclinical arteriosclerosis and other cardiovascular risk factors, as well as making an emphasis on the necessity for an adequate primary prevention. Hence, it is highly advisable that patients with moderate and severe psoriasis presenting a high risk of developing MACEs are treated with a suitable profile drug that protects them from cardiovascular risk. Nonetheless, larger number of longitudinal studies should be performed in order to fully confirm these results and to ponder the efficacy of the new therapeutic targets on carotid IMT in patients with psoriasis.

References

1. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386:983-94.
2. Skorza N, Proietti I, Pampena R, La Viola G, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int* 2013;2013:983902.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
4. Bonanad C, Gonzalez-Parra E, Rivera R, Carrascosa JM, Daudén E, Oliveira A, et al. Clinical, Diagnostic and Therapeutic Implications in Psoriasis Associated With Cardiovascular Disease. *Actas Dermosifilogr*. 2017 (in press).
5. Carrascosa JM, Bonanad C, Duaden E, Botella R, Oliveira-Martin A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermosifilogr* 2017;108:506-14.
6. Orgaz-Molina J, Magro-Checa C, Rosales-Alexander JL, Arrabal-Polo MA, Buendía-Eisman A, Raya-Alvarez E, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:938–46.
7. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1045-53.
8. Capo A, Affaitati G, Giamberardino MA, Amerio P. Psoriasis and migraine. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017 (in press).
9. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, Malara A, Tobin AM, O’Shea D, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol* 2017 (in press)
10. Fogel O, Richard-Miceli C, Tost J. Epigenetic Changes in Chronic Inflammatory Diseases. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2017;106:139-89.
11. Purzycka-Bodan D, Szczerkowska-Dobosz A, Zablotna M, Wierzbicka J, Piotrowska A, Zmijeski MA, et al. Assessment of Interleukin 16 Serum Levels and Skin Expression in Psoriasis Patients in Correlation with Clinical Severity of the Disease. *PLoS One* 2016;11:e0165577.
12. Egeberg A, Bruun LE, Mallbris L, Gislason GH, Skov L, Wu JJ, et al. Family history predicts major adverse cardiovascular events (MACE) in young adults with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:340-6.

13. Harrington CL, Dey AK, Yunus R, Joshi AA, Mehta NN. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2017;312:867-73.
14. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol.* 2008;159:10–7.
15. Owczarzyk-Saczonek A, Placek W. Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders. *Int J Dermatol* 2017;56:260-8.
16. Fisher EA. Regression of Atherosclerosis: The Journey From the Liver to the Plaque and Back. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36:226–35.
17. Ibáñez-Bosch R, Restrepo-Velez J, Medina-Malone M, Garrido-Courel L, Paniagua-Zudaire I, Loza-Cortina E. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients: a study based on carotid ultrasound. *Rheumatol Int.* 2017;37:107–12.
18. Robati RM, Partovi-Kia M, Haghghatkah HR, Younespour S, Abdollahimajd F. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima-media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis? *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:642–8.
19. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3576.
20. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, 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.
21. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol.* 2016;43:1267–72.
22. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Ostör AJK, Hall FC, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2012;126:2473–80.

23. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:469–74.
24. Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, Mody E, Qureshi AA. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:581–7.
25. Tinazzi I, Adami S, Zanolin EM, Caimmi C, Confente S, Girolomoni G, et al. The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2058–63.
26. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:76–85.
27. Siegel D, Devaraj S, Mitra A, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Jialal I. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44:194–204.
28. Di Geso L, Zardi EM, Afeltra A, Salaffi F, Carotti M, Gutierrez M, et al. Comparison between conventional and automated software-guided ultrasound assessment of bilateral common carotids intima-media thickness in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2012;31:881–4.
29. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:203–9.
30. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1–6.
31. Bańska-Kisiel K, Haberka M, Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L, Okopień B, Gąsior Z. Carotid intima-media thickness in patients with mild or moderate psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33:286–9.
32. Balta S, Balta I, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Celik T, et al. Bilirubin levels and their association with carotid intima media thickness and high-

- sensitivity C-reactive protein in patients with psoriasis vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:137–42.
33. Pirro M, Stingeni L, Vaudo G, Mannarino MR, Ministrini S, Vonella M, 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.
34. Asha K, Sharma SB, Singal A, Aggarwal A. Association of carotid intima-media thickness with leptin and apolipoprotein b/apolipoprotein a-I ratio reveals imminent predictors of subclinical atherosclerosis in psoriasis patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)*;57:21–7.
35. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G, CaRRDs study group. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor- α blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:705–12.
36. Engelbertsen D, Lichtman AH. Innate lymphoid cells in atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2017 (in press).
37. Qun L, Wenda X, Weihong S, Jianyang M, Wei C, Fangzhou L, et al. miRNA-27b modulates endothelial cell angiogenesis by directly targeting Naa15 in atherogenesis. *Atherosclerosis.* 2016;254:184–92.
38. Vandhuick T, Allanore Y, Borderie D, Louvel J-P, Fardellone P, Dieudé P, et al. Early phase clinical and biological markers associated with subclinical atherosclerosis measured at 7 years of evolution in an early inflammatory arthritis cohort. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:58–67.
39. Kim H-J, Kim M-J, Lee C-K, Hong Y-H. Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci.* 2015;30:1589–96.
40. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:13–9.
41. Turiel M, Tomasoni L, Sitia S, Cicala S, Gianturco L, Ricci C, et al. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Ther.* 2010;28:e53–64.

42. Shah NR, Mahmoudi M. The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: A review. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;86:147–57.
43. Vachatova S, Andrys C, Krejsek J, Salavec M, Ettler K, Rehacek V, et al. Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients. *J Immunol Res.* 2016;2016:5380792.
44. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, Sharma VK, Sharma S, et al. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(5): 510–8.
45. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin.* 2015;33:41–55.
46. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157:1249–51.
47. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, 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.
48. Woth K, Prein C, Steinhorst K, Diehl S, Boehncke W-H, Buerger C. Endothelial cells are highly heterogeneous at the level of cytokine-induced insulin resistance. *Exp Dermatol.* 2013;22:714–8.
49. Marwaha AK, Tan S, Dutz JP. Targeting the IL-17/IFN- γ axis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes. *Clin Immunol.* 2014;154:84–9.
50. Votrubova J, Juzlova K, Dzambova M, Hercogova J, Gopfertova D. Cardiovascular Comorbidities in Patients with Psoriasis: Risk Profile Including Carotid Ultrasonography Assessed in Hospital-based Case Control Study. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24:187–92.
51. Ghafoor R, Rashid A, Anwar MI. Dyslipidemia and Psoriasis: A Case Control Study. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25:324–7.
52. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:393–403.

53. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2347–54.
54. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2189–97.

Abbreviations

IMT: Intima-media thickness

IL-12/23: Interleukin 12 and Interleukin 23

IBD: Inflammatory Bowel Disease

TNF-alpha: Tumor Necrosis Factor alpha

Il-17: Interleukin 17

MACEs: Major Cardiovascular Events

PEST: Psoriasis Epidemiology Screening Tool

PASE: Psoriasis Arthritis Screening Evaluation

EARP: Early Arthritis for Psoriatic Patients

PsA: Psoriatic arthritis

PASI: Psoriasis Area Severity Index

BMI: Body mass index

LDL: Low-density lipoprotein

HDL: High-density lipoprotein

ALT: alanine aminotransferase

Cr: Creatinine

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

DMARDs: Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En la presente tesis hemos encontrado un incremento del riesgo de presentar arterioesclerosis subclínica, medida mediante el grosor de íntima media carotídeo, en pacientes con psoriasis moderada y grave. Dicho incremento del riesgo se ha visto correlacionado con la gravedad de la psoriasis medida mediante PASI y con la velocidad de sedimentación globular (VSG) presente en la sangre de los sujetos estudiados.

Asimismo, en estos pacientes también se ha observado una asociación directa entre arterioesclerosis subclínica y la presencia de hipertensión arterial.

Por otra parte, nuestro estudio ha reflejado la reducción del grosor de íntima media carotídeo en pacientes con psoriasis tratados con Metotrexato y Ustekinumab. Además, este estudio ha objetivado una reducción de la resistencia periférica a insulina en aquellos pacientes tratados con fármacos biológicos; bien Anti-TNF alfa, bien Anti IL-12/23.

Finalmente, tras la realización de los estudios que conforman la presente tesis, hemos observado la presencia de peores niveles de densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis moderada y grave en relación con controles sanos. Además, tras realizar un análisis multivariante con ajuste por factores de confusión, hemos constatado el efecto protector que ejerce el IMC elevado presente de forma general en los pacientes con psoriasis, atenuando la acción de resorción ósea que produce el estado inflamatorio sistémico alterado presente en estos pacientes.

1. PSORIASIS, ARTERIOESCLEROSIS Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Pese a la múltiple evidencia existente que refleja la importante asociación entre la psoriasis y la arterioesclerosis subclínica como paso previo al desarrollo de MACEs, existen algunos estudios que rechazan dicha relación directa entre las distintas entidades. En 2013, Dowlatshahi y colaboradores presentaron un estudio poblacional realizado en pacientes holandeses con el objetivo de mostrar la asociación de la psoriasis con el desarrollo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, tras un periodo de seguimiento de 11 años, el estudio no reflejó diferencias estadísticamente significativas en el grosor de íntima media carotídeo entre los pacientes con psoriasis y los sujetos sanos. Asimismo, tampoco observaron diferencias en otros marcadores clínicos de disfunción endotelial como el índice tobillo-brazo, la velocidad de la onda de pulso arterial o la calcificación arterial coronaria. Por otro lado, dicho estudio tampoco reflejó un aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con psoriasis, no observando tampoco diferencias al realizar un análisis separado de las distintas enfermedades cardiovasculares estudiadas (Dowlatshahi y cols, 2013). Sin embargo, al revisar las características de los pacientes incluidos en este estudio se observan varios datos que podrían explicar estos resultados. Por un lado, los pacientes con psoriasis incluidos son significativamente más jóvenes ($p < 0,001$) que los sujetos de la cohorte no expuesta. Por otro lado, aunque la evaluación de la gravedad de la psoriasis mediante el PASI solo estaba medida en un 14,7%, oscilando este entre 0.4 y 12.7, si se objetiva que el 75% de los pacientes con psoriasis que fueron seguidos solo empleaban tratamientos tópicos o incluso no usaban ningún tipo de tratamiento. Por tanto, parece evidente que la mayor parte de los pacientes con psoriasis estudiados presentaban una variante leve de la patología, lo que, a priori, supondría la presencia de una menor carga proinflamatoria sistémica que predispusiera al desarrollo de arterioesclerosis subclínica. Unos resultados

similares aparecen recogidos en el estudio publicado por Parisi y colaboradores en 2015, en el que, de nuevo, los autores no encuentran un aumento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en la cohorte con psoriasis respecto a los sujetos sanos (Parisi y cols, 2015). Este estudio realizado en pacientes británicos de nuevo presenta una gran mayoría de pacientes con psoriasis leve (95,6%). Además, los autores califican en el grupo de psoriasis grave a aquellos pacientes que han precisado el empleo de tratamientos sistémicos o biológicos para su patología, presentando este grupo una mayor asociación entre psoriasis y MACEs que se sitúa cerca de la significación estadística tras el ajuste por factores de confusión ($p=0,089$).

En nuestro estudio hemos observado que los pacientes con psoriasis moderada y grave tienen un riesgo incrementado de presentar un mayor grosor de íntima media carotídeo cuanto mayor es la gravedad de la patología medida mediante PASI, tras el ajuste por posibles factores de confusión. En 2007, Kimhi y colaboradores publicaron el primer artículo que mostraba un mayor grosor de íntima media carotídeo en pacientes con artritis psoriásica. Tras la publicación de este artículo, diversos estudios han mostrado la asociación de la psoriasis con la presencia de un grosor de íntima media carotídeo incrementado. Asimismo, varios de estos estudios han observado una correlación positiva entre PASI y grosor de íntima media, lo que refuerza la idea de considerar la gravedad de la psoriasis como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arterioesclerosis subclínica (Kimhi y cols, 2007; El-Mongy y cols, 2010; Karoli y cols, 2013; Antonucci y cols, 2014; Banska-Kisiel y cols, 2016).

Esta asociación independiente entre gravedad de la psoriasis y desarrollo de arterioesclerosis subclínica podría ser justificada por la presencia del estado inflamatorio crónico alterado presente en ambas entidades. Así, como se ha descrito previamente en la introducción, ambas entidades aparecen como consecuencia de una hiperactividad tanto de la vía inflamatoria del linfocito Th1, con el TNF-alfa como principal citocina

implicada, como del Th17, en el que las interleucinas 6 y 23 intervienen tanto en el desarrollo como en el mantenimiento de las lesiones de psoriasis y placa de ateroma (Khan y cols, 2015; Boenckhe y cols, 2018; Girolomoni y cols, 2017).

En relación con este carácter inflamatorio existente en ambas entidades, en nuestro estudio hemos encontrado un mayor riesgo de presentar un grosor de íntima media carotídea elevado en aquellos pacientes con psoriasis que presentan una elevación del marcador inflamatorio VSG. Estos resultados refrendan los datos publicados previamente por diversos autores que, con anterioridad, habían correlacionado la elevación de distintos marcadores inflamatorios con un mayor riesgo de desarrollar arterioesclerosis. En 2012, Arias-Santiago y colaboradores publicaron un estudio caso-control en el que se observó una fuerte asociación entre la psoriasis y la presencia de placa de ateroma, mostrando asimismo los pacientes con psoriasis una importante elevación de múltiples reactantes de fase aguda con respecto a los controles sanos (Arias-Santiago y cols, 2012).

Posteriormente, Pirro y colaboradores han refrendado esta asociación al encontrar un incremento del riesgo de presentar un mayor grosor de íntima media carotídeo en pacientes con psoriasis que presentan elevación de la PCR tras el ajuste por factores de confusión (Pirro y cols, 2015). Toda esta evidencia que muestra la correlación positiva existente entre el grosor de la íntima media carotídea con la gravedad clínica de la psoriasis y el incremento de parámetros proinflamatorios como la VSG parece reflejar la conexión existente entre las manifestaciones cutáneas y su repercusión sistémica en los pacientes con psoriasis moderada y grave.

Una de las comorbilidades relacionadas con la psoriasis más en boga en los últimos años es la presencia en dichos pacientes de alteraciones hepáticas, especialmente hígado graso no alcohólico, una entidad en aumento en la población mundial de forma concomitante a la obesidad y el síndrome metabólico. Así, diversas publicaciones han mostrado una mayor prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con

psoriasis una vez excluidos otros factores de riesgo que podrían generar esta patología (van der Voort y cols, 2014; Gisondi y cols, 2016; Mantovani y cols, 2016; Carrascosa y cols, 2017). Esta asociación entre ambas patologías ha sido estudiada en un metaanálisis realizado a partir de estudios caso control, habiéndose observado un incremento de riesgo de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis con respecto a controles sanos. Además, este estudio también ha mostrado un incremento estadísticamente significativo del riesgo de presentar esta comorbilidad en aquellos pacientes con psoriasis grave con respecto a aquellos que presentaban una psoriasis leve, lo que refleja de nuevo la importancia de la mayor carga inflamatoria presente en pacientes con psoriasis grave para el desarrollo de comorbilidades (Candia y cols, 2015). Toda esta evidencia ha hecho que el hígado graso no alcohólico haya sido recogido en un documento de posicionamiento de manejo de comorbilidades en pacientes con psoriasis realizado por autores españoles. Este artículo hace hincapié en la importancia del estado inflamatorio crónico y la resistencia periférica a la insulina presente en los pacientes con psoriasis en el desarrollo de hígado graso no alcohólico, recomendando que el dermatólogo indique la realización de ecografías abdominales en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico, incluso pese a la existencia de niveles normales de transaminasas, a fin de detectar de forma precoz esta entidad y establecer las medidas dietéticas y optimizar la terapéutica específica de psoriasis en estos pacientes para evitar el desarrollo de esteatohepatitis o cirrosis hepática (Daudén y cols, 2018). Por otro lado, varios estudios han mostrado la asociación existente entre el hígado graso no alcohólico y la aparición de arterioesclerosis subclínica (Zhou y cols, 2018; Lonardo y cols, 2017; Wojcik-Cichy y cols, 2018). En esta línea, en nuestro estudio hemos observado un mayor riesgo de presentar un grosor de íntima media carotídeo elevado en aquellos pacientes con psoriasis moderada y grave que presentaban elevaciones en el metabolito hepático Alanina Metiltransferasa (ALT), lo que no hace sino reflejar la asociación existente entre el hígado graso no alcohólico y el

grosor de íntima media carotídeo. Así, un estado inflamatorio crónico alterado, unido a un perfil lipídico en el que se observe una preponderancia de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL sobre HDL puede, simultáneamente, favorecer la progresión del hígado graso no alcohólico y de la arterioesclerosis subclínica a una fibrosis hepática grave y cirrosis y a arterioesclerosis clínicamente significativa, con incremento del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular (Lonardo y cols, 2017). Todo ello hace que sea de vital importancia tomar actitudes de prevención primaria y secundaria en aquellos pacientes con psoriasis moderada y grave que presenten un especial riesgo de desarrollo de hígado graso no alcohólico.

Finalmente, en uno de nuestros estudios hemos observado un incremento del riesgo de presentar un grosor de íntima media carotídeo elevado en aquellos pacientes con psoriasis que presentaban hipertensión arterial. Estos resultados están en consonancia con los publicados en otros artículos científicos (Staniak y cols, 2014; Balta y cols, 2014; Yiu y cols, 2011, Gisondi y cols, 2009). Especialmente reseñable es el artículo de Balta y colaboradores, en el que, empleando como predictor de arteriosclerosis subclínica la distensibilidad arterial medida mediante la onda de pulso, los autores encuentra una correlación directa entre marcadores proinflamatorios como la PCR con la presencia de hipertensión arterial y una reducción de la distensibilidad de la arteria aorta (Balta y cols, 2014). Por otro lado, un meta-análisis publicado en el año 2013 acerca de la asociación de la psoriasis con patología cardiovascular y otros factores de riesgo encontró una asociación positiva entre psoriasis e hipertensión, siendo el incremento de riesgo de presentar esta entidad en pacientes con psoriasis el más elevado de las distintas comorbilidades estudiadas, obteniendo una odds ratio de 1.8 (Miller y cols, 2013). Además, varios estudios han señalado a la hipertensión como uno de los principales factores que conducen a la mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con

psoriasis, alcanzando el nivel más alto de este incremento de riesgo junto con la diabetes mellitus (Eder y cols, 2016; Favarato y cols, 2014; Boehncke y cols, 2012).

Toda esta evidencia adquiere especial relevancia a la luz de dos estudios que cuestionan tanto las escalas tradicionales de medición del riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis como sobre los conocimientos que tienen estos pacientes acerca del riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores como consecuencia de su enfermedad. Por un lado, Torres y colaboradores publicaron en el año 2013 un estudio en el que evaluaban la capacidad de la escala de medida Framingham para detectar la presencia de alto riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis grave (PASI>10). Así, al aplicar inicialmente esta escala a 100 pacientes con psoriasis grave, el 71% fueron clasificados como de bajo riesgo y sólo un 7% entraron en la categoría de alto riesgo. Sin embargo, al aplicar la estimación de riesgo cardiovascular atribuible a la psoriasis grave, el 57% de los pacientes estudiados fueron reclasificados como de alto riesgo (Torres y cols, 2013).

Estos resultados no hacen sino remarcar la necesidad de emplear técnicas que ayuden al diagnóstico precoz de aquellas comorbilidades que puedan suponer un incremento de mortalidad de causa cardiovascular, como la arterioesclerosis subclínica, con el fin de adoptar las medidas terapéuticas más apropiadas para evitar el desarrollo de MACEs. Por otro lado, un artículo publicado en 2015 por Skiveren y colaboradores buscó mostrar los conocimientos que presentan los pacientes con psoriasis que reciben tratamiento sistémico o biológico acerca de su riesgo de presentar enfermedad aterotrombótica. Así, este estudio reflejó que, aunque los pacientes con psoriasis están bien informados acerca del origen y el pronóstico de su patología cutánea, no ocurre lo mismo con el riesgo de arterioesclerosis o síndrome metabólico (Skiveren y cols, 2015). Los resultados de este estudio reflejan la lejanía existente entre la gravedad de las comorbilidades asociadas a la psoriasis grave y la conciencia de este riesgo presente en los pacientes con psoriasis.

Además, este estudio muestra que aquellos pacientes que obtuvieron las mejores

puntuaciones sobre los conocimientos acerca de estas comorbilidades fueron aquellos que formaban parte de asociaciones de pacientes. Todos estos datos deben servir para continuar poniendo en práctica programas de enseñanza y escuelas de pacientes con psoriasis, en el que tanto dermatólogos como otros especialistas sanitarios puedan explicar de forma detallada el origen y la patogenia de la enfermedad a fin de concienciar a los pacientes a adoptar estilos de vida saludables que les protejan de desarrollar alteraciones cardiovasculares que puedan comprometer su vida.

2. PSORIASIS, OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS

Antes de la publicación de nuestro estudio, existía una importante discrepancia en distintos estudios poblacionales acerca de la asociación entre psoriasis y unos niveles bajos de densidad mineral ósea. En Mayo de 2017, Modalsi y colaboradores publicaron un estudio prospectivo poblacional realizado en población noruega en el que evaluaron el riesgo de fracturas. En su estudio, los autores no encontraron un aumento de las fracturas ni de la presencia de peores niveles de densidad mineral ósea en aquellos pacientes que declararon presentar psoriasis con respecto al resto de la población, unos resultados que se mantuvieron pese al ajuste por factores de confusión como índice de masa corporal o uso de corticoesteroides (Modalsi y cols, 2017). Así, los autores presentaron unos resultados en línea con lo preestablecido en las guías canadienses del año 2015 de manejo de comorbilidades en artritis reumatoide, psoriasis y artritis psoriásica, en las que el comité de expertos afirmó que no existía un aumento del riesgo específico de estas entidades de presentar peores niveles de densidad mineral ósea (Roubille y cols, 2015). Sin embargo, cabe destacar varias limitaciones presentes en el artículo de Modalsi que pueden influir en los resultados obtenidos. En primer lugar, tal y como ocurría en alguna de las publicaciones que rechazaban la asociación de la psoriasis con un incremento de factores de riesgo cardiovascular, en el mencionado estudio no se realiza una gradación de la gravedad de la psoriasis de los pacientes incluidos en el estudio. De esta forma, los propios autores reconocen que, al incluir a los pacientes con psoriasis en un estudio con el resto de población general, la mayor parte de los mismos presentaban psoriasis leve. Asimismo, los autores reconocen que el diagnóstico de psoriasis de los sujetos incluidos no fue realizado por un dermatólogo u otro médico, sino que fue aportado de forma voluntaria por los propios pacientes.

Un mes después de la publicación del artículo de Modalsi, Kathuria y colaboradores publicaron otro estudio poblacional en el que los autores pretendían observar la

asociación entre psoriasis y artritis psoriásica con la presencia de osteoporosis y el incremento del riesgo de fracturas patológicas, para lo que emplearon una base de datos multicéntrica de población estadounidense. En dicho estudio, en el que se incluyeron más de 180.000 pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica, los autores encontraron una fuerte asociación de psoriasis y artropatía psoriásica con el riesgo de presentar osteopenia, osteoporosis y fracturas patológicas, mostrando unas odds ratio superiores a 2,8 en cada una de las categorías tras el ajuste por factores de confusión, pese a que tampoco se realizó gradación de la gravedad de la psoriasis en los pacientes incluidos (Kathuria y cols, 2017). Además, la mayor proporción de estas entidades supuso un incremento del coste de la asistencia sanitaria en servicios de urgencias en los pacientes con psoriasis con respecto al resto de la población general. Los resultados de este estudio poblacional estuvieron en consonancia con otro estudio caso-control realizado en 2013 en más de 70.000 pacientes taiwaneses, en los que los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre psoriasis y osteoporosis con respecto a los controles sanos, tras el ajuste por múltiples factores de confusión (Keller y cols, 2013). Por otro lado, recientemente ha aparecido otro estudio poblacional británico en el que los autores afirman que los pacientes con psoriasis presentan un 10% más de riesgo de fracturas osteoporóticas con respecto a los controles sanos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El interés de este estudio radica en que es la primera serie poblacional que estudia el efecto del tratamiento con metotrexate sobre dicho riesgo, no presentando este tratamiento ninguna influencia sobre el citado riesgo de fractura (Paskins y cols, 2018).

En uno de los estudios que forma parte de esta tesis hemos observado que los pacientes con psoriasis moderada y grave presentan peores niveles de densidad mineral ósea que los controles sanos. Además, tras el ajuste por factores de confusión, la diferencia entre la densidad mineral ósea de los pacientes diagnosticados de osteopenia u osteoporosis y

los sujetos con psoriasis disminuye, no alcanzándose la significación estadística, debido al factor protector que otorga a estos últimos la presencia de un mayor índice de masa corporal (IMC). Ya en 2011, Attia y colaboradores hipotetizaron que, dada la gran carga de citocinas proinflamatorias que presentan los pacientes con psoriasis, estos presentarían una mayor tendencia a desarrollar osteoporosis que la población general. Así, realizaron un estudio caso-control en el que realizaron densitometrías óseas a pacientes con psoriasis y artropatía psoriásica, presentando ambos grupos menores niveles de densidad mineral ósea que los controles sanos. Asimismo, de forma similar a nuestro estudio, los autores detectaron una correlación negativa entre la gravedad de la psoriasis medida mediante PASI y la densidad mineral ósea (Attia y cols, 2011). Posteriormente, han surgido diversos estudios que han intentado analizar si existen peores niveles de densidad mineral ósea en función del sexo de los pacientes con psoriasis. De esta forma, Solak y colaboradores observaron, en un estudio caso-control realizado en población turca, que la diferencia entre la densidad mineral ósea entre pacientes con psoriasis y controles sanos era mayor entre las mujeres que en los hombres, argumentando que dicha diferencia era producida por la presencia de valores inferiores de vitamina D y de una mayor inflamación sistémica (Solak y cols, 2016). Estos resultados están en contraposición con los reflejados por un estudio transversal que apareció un año después y que fue realizado en población iraní, en el que los autores afirman que son los pacientes varones con psoriasis los que presentan una peor densidad mineral ósea (Lajevardi y cols, 2017). Sin embargo, cabe reseñar que en ninguno de estos dos estudios se realizó un ajuste por los distintos factores de confusión como el empleado en uno de nuestros estudios, en el que no hemos observado ninguna influencia del sexo en la menor densidad mineral ósea que presentan los pacientes con psoriasis moderada y grave con respecto a los controles sanos.

Uno de los resultados más significativos de nuestro estudio es el factor protector del IMC elevado que presentan los pacientes con psoriasis, lo que le contrarresta de forma parcial el efecto negativo de la carga inflamatoria sobre la densidad mineral ósea. Inicialmente, cabría pensar que la presencia de un mayor IMC en los pacientes con psoriasis pudiera asociarse de forma inversa con los niveles de densidad mineral ósea, según lo reflejado en diversos artículos científicos. En esta línea, diversas publicaciones científicas han mostrado una asociación inversa entre el IMC y los valores séricos de vitamina D. A este respecto, cabe reseñar el estudio publicado en 2015 por Kincse y colaboradores, en el que los autores encuentran una correlación inversa entre el IMC y la vitamina D así como entre dicha vitamina y la gravedad de la psoriasis. Estos resultados no hacían sino corroborar los ya publicados en 2012 por Orgaz-Molina y colaboradores, en el que, mediante un estudio caso control, observaron una correlación inversa entre vitamina D, IMC y la proteína C reactiva, tras realizar un análisis de regresión logística ajustado por factores de confusión en pacientes con psoriasis con y sin artritis psoriásica (Kincse y cols, 2015; Orgaz-Molina y cols, 2012). Esta misma asociación inversa entre IMC y vitamina D se ha observado en sujetos sanos y obesos sin psoriasis, lo que refuerza los datos mostrados por los estudios realizados en pacientes con psoriasis (Osmancevic y cols, 2015; Samuel y cols, 2014; Shantavasinkul y cols, 2015). Sin embargo, nuestros resultados están en línea con lo publicado por otros artículos que reflejan la influencia positiva del IMC en la densidad mineral ósea. Así, en 2011, Pedreira y colaboradores presentaron un estudio transversal con grupo control en mujeres postmenopáusicas en el que intentaron comparar los niveles de densidad mineral ósea presentes en pacientes con psoriasis con diversos datos antropométricos como el IMC o la presencia de obesidad, entre otros. En este artículo, los autores encontraron una correlación positiva y estadísticamente significativa entre IMC y la densidad mineral ósea tanto en las pacientes con psoriasis como en las que no presentaban la patología. Estos resultados fueron

corroborados por otro estudio publicado en 2017 por Honma y colaboradores y que fue realizado en población japonesa (Pedreira y cols, 2011; Honma y cols, 2017). Además, Skrzek y colaboradores han precisado, en un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas sin psoriasis, que el riesgo de desarrollo de osteopenia y osteoporosis es menor en aquellas que presentan un IMC entre 26 y 27.9 (Skrzek y cols, 2014). Todos estos datos refuerzan la idea de que el IMC más elevado que presentan los pacientes con psoriasis les protege de la acción proinflamatoria de su patología para presentar peores niveles de densidad mineral ósea.

Por todo lo aportado, parece claro que el estado inflamatorio crónico presente en los pacientes con psoriasis no solo se asocia al desarrollo de arterioesclerosis y factores de riesgo cardiovascular, sino que se encuentra estrechamente asociado a la aparición de osteopenia y osteoporosis. Ya en 2006, Kastelan y colaboradores presentaron una hipótesis que relacionaba psoriasis y osteoporosis a través del nivel incrementado de TNF-alfa presente en ambas entidades, dado que el incremento de esta citocina está, como se ha comentado previamente, directamente asociada a la resorción ósea a través del estímulo de los osteoclastos. Además, un meta-análisis publicado en 2015 acerca del efecto de los inhibidores de TNF-alfa sobre la densidad mineral ósea de pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante ha mostrado que el tratamiento con Anti TNF-alfa se ha asociado de forma significativa con unos mejores niveles de densidad mineral ósea (Siu y cols, 2015). Aún así, aunque esta evidencia podría ser extrapolable a los pacientes con psoriasis y artropatía psoriásica, se necesitan muchos más estudios de intervención que valoren el efecto de los distintos tratamientos empleados para estas patologías sobre la densidad mineral ósea con el fin de arrojar los resultados que muestren si existe algún tipo de tratamiento sistémico o biológico que se asocie a una mejoría de sus niveles, ya que este conocimiento ayudaría de forma importante a

seleccionar el tratamiento óptimo en grupos de especial riesgo para el desarrollo de osteoporosis, como las mujeres postmenopáusicas.

3. EFECTO DE LOS FÁRMACOS SISTÉMICOS Y BIOLÓGICOS SOBRE EL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEO

Hasta la publicación de uno de los artículos que forman parte de la presente tesis doctoral eran escasos los artículos que habían estudiado el efecto de los distintos fármacos empleados para el tratamiento de la psoriasis sobre el grosor de íntima media carotídeo y la arterioesclerosis subclínica. En 2011, Di Minno y colaboradores realizaron un estudio comparativo del grosor de íntima media carotídeo en pacientes con artritis psoriásica que recibían tratamiento con Anti TNF-alfa (Etanercept, Infliximab y Adalimumab), comparando sus resultados con un grupo de pacientes que seguían tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad (sulfasalazina, metotrexato, ciclosporina y leflunomida) y con un grupo de controles sanos. El análisis de los datos reflejó la presencia de un mayor grosor carotídeo en los pacientes con artropatía psoriásica con respecto a los controles sanos, así como una correlación positiva del grosor intimal con la presencia de hipertensión arterial y parámetros proinflamatorios como la velocidad de sedimentación globular, resultados que también se obtuvieron en otro de los artículos incluidos en esta tesis. Asimismo, los autores mostraron que los pacientes que recibían tratamiento con Anti TNF-alfa presentaron un menor grosor de íntima media carotídeo con respecto a los que eran tratados con fármacos modificadores de la enfermedad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Di Minno y cols, 2011). Sin embargo, una de las principales limitaciones de este estudio era la falta de seguimiento de los pacientes, a los que sólo se les realizó una ecografía carotídea, lo que dificultaba la valoración del efecto de los distintos fármacos a lo largo del tiempo.

Ya en 2013, Jókai y colaboradores realizaron el primer estudio longitudinal en pacientes con psoriasis cutánea en el que valoraron el efecto de los fármacos Anti TNF-alfa sobre el grosor de íntima media carotídeo. Para ello, reclutaron 16 pacientes con psoriasis grave que no habían respondido previamente a, al menos, una terapia sistémica clásica

(fototerapia, metotrexate, ciclosporina y acitretino). A todos ellos se les practicó una ecografía carotídea previo al inicio del tratamiento con Anti TNF-alfa y tras 6 meses de tratamiento. Tras realizar la comparativa, los autores mostraron que aquellos pacientes con psoriasis grave que no tenían placa de arterioesclerosis (n=13) obtuvieron una reducción de su grosor de íntima carotídeo tras 6 meses de tratamiento con Anti TNF-alfa que fue estadísticamente significativo (Jókai y cols, 2013). Sin embargo, este estudio presentaba una importante limitación como era la comparación de estos tratamientos con otras dianas terapéuticas empleadas en la psoriasis cutánea, como el resto de los fármacos sistémicos clásicos y el ya existente Anti IL-12/23. Por otro lado, un reciente estudio publicado en 2018 por autores norteamericanos no encontró un efecto estadísticamente significativo sobre la inflamación vascular (medida mediante tomografía de emisión de positrones con 18-F-fluorodesoxyglucosa) en aquellos pacientes con psoriasis que fueron tratados con fototerapia o Anti TNF-alfa (Mehta y cols, 2018). En el momento de la publicación de uno de los artículos incluidos en esta tesis doctoral no existía evidencia clínica del efecto del bloqueo de las interleucinas 12 y 23 sobre la arterioesclerosis subclínica y la inflamación vascular en pacientes con psoriasis. Pocas semanas después de la aparición en prensa de dicha publicación, Kim y colaboradores presentaron un estudio original en el que compararon la inflamación sistémica y vascular de controles sanos con la de pacientes con psoriasis grave sin tratamiento y tras alcanzar una reducción del PASI de al menos el 75% con tratamiento con Anti IL-12/23. A nivel basal, el estudio mostró que los pacientes con psoriasis grave presentaron unos niveles de inflamación mayores que los controles sanos a nivel vascular, hepático y renal. Además, los autores también reflejaron que aquellos pacientes tratados con Anti IL-12/23 presentaron una reducción estadísticamente significativa de su inflamación vascular y sistémica (Kim y cols, 2018). Los resultados de este estudio refuerzan los datos obtenidos en una de nuestras publicaciones, en la que hemos observado que el bloqueo de la vía

del linfocito Th17 a través de la inhibición de las interleucinas 12 y 23 ha mostrado una reducción del grosor de íntima media carotídeo en pacientes con psoriasis moderada y grave.

Dada la escasa evidencia clínica existente para sustentar una explicación fisiopatogénica acerca del efecto beneficioso el bloqueo de las interleucinas 12 y 23 sobre la reducción del grosor de la íntima media carotídea, se antoja necesario buscar dicha explicación en estudios de investigación básica que hayan estudiado este efecto tanto en modelos in vitro como en modelos animales. Así, cabe destacar el estudio de Danzaki y colaboradores publicado en 2012, en el que los autores encuentran un incremento de arterioesclerosis en ratones que presentan mutaciones en la vía del linfocito Th17 con respecto a controles sin esa mutación. Además, este artículo también reflejó que la alteración en esta vía inmunogénica se asoció con la fase más inicial del desarrollo de arterioesclerosis subclínica, favoreciendo el desarrollo de placas de ateroma muy ricas en macrófagos y pobres en colágeno, lo que las hace más vulnerables a la rotura y subsiguiente embolización (Danzaki y cols, 2012). Finalmente, los autores mostraron que el bloqueo de esta vía en aquellos ratones que presentaron la mutación se asoció a una reducción estadísticamente significativa del tamaño de la placa de ateroma. Estos resultados confirmaron los ya presentados en el año 2009 por Taleb y colaboradores, que también observaron una mejoría de la placa de arterioesclerosis en aquellos ratones en los que se inhibió su vía Th17 mutada (Taleb y cols, 2009). Otra publicación que remarca la importante asociación de la alteración en Th17 con la arterioesclerosis es la presentada en 2015 por Rattik y colaboradores, en las que los autores encuentran una asociación directa entre el exceso de interleucina 22, una de las principales moléculas efectoras producidas por Th17, con la formación de la placa de arterioesclerosis al favorecer una alteración en las capas íntima y muscular media de las arterias de los ratones estudiados (Rattik y cols, 2015). Por otro lado, las interleucinas 12 y 23 han mostrado un papel clave

en el desarrollo de la arterioesclerosis debido a su estrecha relación con las células Natural Killers (NK). Así, IL-23 se ha mostrado íntimamente ligada a la estimulación de dichas células NK, las cuales generan un medio rico en IFN-gamma que favorece la aparición de la placa de ateroma (Qun y cols, 2016; Engelbertsen y cols, 2017).

En cuanto al efecto beneficioso del tratamiento con metotrexate sobre la arterioesclerosis subclínica carotídea, la mayor parte de la evidencia clínica existente hay que buscarla en estudios realizados en otras enfermedades inflamatorias crónicas de carácter autoinmune, como la artritis reumatoide ya que, aún siendo patologías diferentes entre si, muestran un patrón común de respuesta inmunitaria desequilibrado. Así, Kim y colaboradores observaron, en un estudio caso-control realizado en mujeres con artritis reumatoide, una reducción estadísticamente significativa del grosor de íntima media carotídeo en aquellas pacientes que realizaron tratamiento con metotrexate, encontrándose una correlación directa entre esta reducción con la dosis de fármaco de fármaco empleado (Kim y cols, 2015). Estos resultados fueron corroborados por un estudio de cohortes publicado en 2016 por Vandhuick y colaboradores, en el que, tras 7 años de tratamiento, metotrexate apareció como un factor protector para el desarrollo de arterioesclerosis (Vandhuick y cols, 2016). Todos estos datos remarcan el efecto protector cardiovascular que produce el tratamiento con metotrexate en aquellos pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, reduciendo el riesgo de mortalidad al disminuir la aparición de MACEs (Georgiaidis y cols, 2008; Turiel y cols, 2010)

4. EFECTO DE LOS FÁRMACOS SISTÉMICOS Y BIOLÓGICOS SOBRE LA RESISTENCIA PERIFÉRICA A LA INSULINA

Desde hace más de una década, diversos estudios científicos han constatado la presencia de niveles alterados de insulina y glucosa en pacientes con psoriasis moderada y grave, así como en aquellos que presentan artropatía psoriásica. Así, en el año 2007, Boehncke y colaboradores publicaron un estudio transversal en el que se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la gravedad de la psoriasis medida mediante PASI y la secreción de insulina. Asimismo, los autores también observaron una correlación significativa entre los valores de PASI y los niveles de resistina, una citocina proinflamatoria que aparece aumentada en los casos en los que existe una resistencia periférica a la insulina (Boehncke y cols, 2007). Tras la aparición de esta publicación han sido numerosos los estudios que han refrendado la asociación entre resistencia a insulina, Diabetes Mellitus y psoriasis. Al meta-análisis publicado por Armstrong y colaboradores en 2013, en el que se encontró una odds de asociación entre psoriasis y Diabetes de 1,53 para la psoriasis leve y de 1,97 para la enfermedad grave se unió en 2014 un estudio de cohortes realizado en población asiática en el que se observó un hazard ratio superior a 2 entre la psoriasis grave y el desarrollo de Diabetes (Armstrong y cols, 2013; Lee y cols, 2014). A todos estos datos cabe añadir que el riesgo de presentar complicaciones secundarias a la Diabetes es mayor en los pacientes con psoriasis que en aquellos diabéticos sin psoriasis, tal y como, de nuevo, reflejaron Armstrong y colaboradores en 2015, al observar que los pacientes diabéticos con psoriasis presentaban mayor número de complicaciones microvasculares y macrovasculares en relación con los pacientes diabéticos no diagnosticados de psoriasis (Armstrong y cols, 2015).

Dada la importante asociación de la psoriasis con la resistencia periférica a la insulina, la diabetes mellitus y sus complicaciones secundarias se intentó valorar el efecto de los distintos fármacos empleados para el tratamiento de la psoriasis sobre la resistencia

periférica a la insulina. Así, en uno de los artículos que componen la presente tesis doctoral, quisimos estudiar la influencia de los tratamientos sistémicos y biológicos sobre los niveles de insulina y glucosa. Para ello, realizamos mediciones analíticas de ambos parámetros antes del inicio del tratamiento y tras ocho meses con el mismo. De esta forma, observamos que aquellos pacientes con psoriasis moderada y grave que recibieron tratamientos con fármacos biológicos, tanto Anti TNF-alfa como Anti IL-12/23, experimentaron una reducción estadísticamente significativa de los valores de insulina y glucosa tras 8 meses de tratamiento. Dicha reducción no se observó tras el tratamiento con los fármacos sistémicos clásicos.

Estos resultados están en línea con lo previamente publicado por otros autores, fundamentalmente en pacientes con psoriasis, artropatía psoriásica y artritis reumatoide tratados con fármacos Anti TNF-alfa. Ya en 2006, González-Gay y colaboradores presentaron un estudio en pacientes con artritis reumatoide en el que observaron una reducción en los niveles de insulina y el cociente insulina/glucosa tras el inicio de tratamiento con Infliximab. Posteriormente, en 2011, Solomon y colaboradores mostraron en un estudio de cohortes retrospectivas que el tratamiento con Anti TNF-alfa en pacientes con psoriasis y artritis reumatoide produjo un efecto protector sobre el desarrollo de Diabetes Mellitus. Finalmente, en 2015, Pina y colaboradores mostraron, en una cohorte de pacientes con psoriasis y sin Diabetes, que el tratamiento con Adalimumab produjo una mejoría sobre la sensibilidad periférica a la insulina (González-Gay y cols, 2006; Solomon y cols, 2011; Pina y cols, 2015).

Previo a la aparición de nuestro estudio apenas existía evidencia clínica del posible efecto beneficioso del bloqueo de las interleucinas 12 y 23 sobre los niveles de insulina y glucosa en pacientes con psoriasis. Sin embargo, nuestros resultados pueden justificarse mediante la revisión de diversos estudios de investigación básica que evalúan la acción de ambas citocinas y de la vía del linfocito Th17 en el mecanismo de la resistencia

periférica a la insulina. Así, en 2011, Boehncke y colaboradores hipotetizaron sobre la importancia de la vía del linfocito Th17 y alguna de sus citocinas asociadas, como la Il-23, en el desarrollo de la denominada “marcha psoriásica”, en la que, según los autores, la exposición sistémica crónica a estas citocinas proinflamatorias presentes en los pacientes con psoriasis estaría detrás de la mayor predisposición a presentar resistencia periférica a la insulina y otros factores de riesgo cardiovascular. Esta hipótesis fue refrendada en 2013 por Woth y colaboradores, que mostraron en un estudio experimental en el que emplearon células endoteliales que la presencia de un ambiente rico en citocinas asociadas con el desarrollo de psoriasis (TNF-alfa, Il-12, Il-17 e Il-23) se relacionó con la presencia de una mayor resistencia a la insulina por parte de dichas células (Boehncke y cols, 2011; Woth y cols, 2013). Con estos datos que relacionan las interleucinas 12 y 23 con la presencia de resistencia periférica a la insulina incluso se ha planteado el empleo del bloqueo de ambas citocinas como un posible tratamiento para la Diabetes Mellitus. De esta forma, Marwaha y colaboradores han propuesto la utilización de Ustekinumab para el tratamiento de la Diabetes tipo I, debido al efecto sinérgico que produce tanto sobre Th1 como sobre Th17 y por la presencia de un efecto inmunosupresor sistémico menos amplio que el de otros fármacos, como los inhibidores de TNF-alfa (Marwaha y cols, 2014).

Pese a toda esta evidencia, el número de estudios publicados hasta la fecha con respecto al efecto de los fármacos empleados para el tratamiento de la psoriasis sobre los niveles de insulina y glucosa siguen siendo escasos, existiendo incluso estudios discrepantes como el de Roohi y colaboradores, en el que los autores no observaron diferencias en los niveles séricos de interleucinas 12 y 23 en pacientes con Diabetes Mellitus en relación con un grupo de controles sanos (Roohi y cols, 2014). Además, esta escasez de artículos científicos con tamaños muestrales amplios ha hecho que una reciente revisión sistemática publicada en 2018 no haya encontrado la concordancia necesaria para afirmar la presencia de alteraciones en el metabolismo de la glucemia en pacientes con psoriasis.

Todo ello muestra la necesidad de realizar estudios prospectivos en amplias series poblacionales con el fin de poder mostrar la evidencia suficiente que ratifique el efecto beneficios que los distintos tratamientos biológicos han reflejado en estudios in vitro y en las escasas series en práctica clínica.

5. LIMITACIONES

Las principales limitaciones de los estudios que conforman la presente tesis doctoral son el limitado número de sujetos incluidos en cada estudio, además de los propios de los estudios transversales como dos de los incluidos, entre los que se encuentra, fundamentalmente, la falta de seguimiento y la imposibilidad de realizar inferencia causal. Además, en el estudio longitudinal que evalúa el efecto de los distintos fármacos sobre el grosor de íntima media carotídeo no se han evaluado alguna de las nuevas dianas terapéuticas, como los Anti IL-17 o Anti PDE-4, al no estar disponibles al inicio del estudio.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con psoriasis moderada y grave presentan un riesgo incrementado de presentar un mayor grosor de íntima media carotídeo que los pacientes de la población general. Dicho incremento se ha relacionado con la gravedad de la psoriasis, la presencia de hipertensión arterial y con el aumento de marcadores proinflamatorios como la VSG.
2. Los pacientes psoriásicos presentan unos niveles de densidad mineral ósea intermedios entre los de los sujetos sanos y los pacientes diagnosticados de osteopenia y/u osteoporosis.
3. El estado inflamatorio sistémico alterado asociado a la patogenia de la psoriasis se relaciona con la disminución de la densidad mineral ósea. La presencia de un IMC más elevado que el de la población general protege a los pacientes con psoriasis de presentar unos peores niveles de densidad ósea.
4. El tratamiento con metotrexate y, especialmente, con Anti IL-12/23 ha mostrado una reducción del grosor de íntima media carotídeo en pacientes con psoriasis moderada y grave.
5. La terapia con fármacos biológicos, tanto Anti TNF-alfa como Anti IL-12/23, se ha asociado con una reducción de la resistencia periférica a la insulina en pacientes con psoriasis.

PERSPECTIVAS

En la presente tesis se ha observado la mejoría del grosor de íntima media carotídeo a través del bloqueo de la vía del linfocito Th17 mediante la inhibición de la Il-23. Por tanto, sería interesante estudiar el efecto de las nuevas dianas terapéuticas dirigidas a inhibir de forma directa la Il-17.

Por otro lado, todavía no queda claro el efecto de los tratamientos sistémicos y biológicos sobre la densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis moderada y grave, por lo que sería necesaria la realización de estudios tipo intervención que estudiaran si existe alguna terapia asociada a una reducción del riesgo de desarrollo de osteopenia y osteoporosis.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Abdel-Hafez, K., Abdel-Aty, M. A., & Hofny, E. R. M. (2003). Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt. *International Journal of Dermatology*, 42, 887–892.
- Ali, Y. S., Rembold, K. E., Weaver, B., Wills, M. B., Tatar, S., Ayers, C. R., & Rembold, C. M. (2006). Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis*, 187, 186–190.
- .Al-Mutairi, N., & Shabaan, D. (2016). Effects of tumor necrosis factor α inhibitors extend beyond psoriasis: insulin sensitivity in psoriasis patients with type 2 diabetes mellitus. *Cutis*, 97, 235–241.
- Andreassi, M. G. (2003). Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage. *Mutation Research*, 543, 67–86.
- Antonucci, V. A., Tengattini, V., Balestri, R., Patrizi, A., Filippini, M., & Bardazzi, F. (2014). Intima-media thickness in an Italian psoriatic population: correlation with lipidic serum levels, PASI and BMI. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 28, 512–515.
- Arias-Santiago, S., Orgaz-Molina, J., Castellote-Caballero, L., Arrabal-Polo, M. Á., García-Rodríguez, S., Perandrés-López, R., ... Buendía-Eisman, A. (2012). Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *European Journal of Dermatology: EJD*, 22, 337–344.
- Armstrong, A. W., Guérin, A., Sundaram, M., Wu, E. Q., Faust, E. S., Ionescu-Iltu, R., & Mulani, P. (2015). Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72, 968–977.e2.

- Armstrong, A. W., Harskamp, C. T., & Armstrong, E. J. (2013a). Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 68, 654–662.
- Armstrong, A. W., Harskamp, C. T., & Armstrong, E. J. (2013b). Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*, 149, 84–91.
- Armstrong, A. W., Voyles, S. V., Armstrong, E. J., Fuller, E. N., & Rutledge, J. C. (2011). A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Experimental Dermatology*, 20, 544–549.
- Armstrong, E. J., Anderson, D. R., Yeo, K.-K., Singh, G. D., Bang, H., Amsterdam, E. A., ... Laird, J. R. (2015). Association of dual-antiplatelet therapy with reduced major adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*, 62, 157–165.e1.
- Armstrong, E. J., Harskamp, C. T., & Armstrong, A. W. (2013). Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Heart Association*, 2, e000062.
- Armstrong, E. J., & Krueger, J. G. (2016). Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Patients With Psoriasis. *The American Journal of Cardiology*, 118, 603–609.
- Aylanç, H., Aylanç, N., Yıldırım, Ş., Tekin, M., Battal, F., Kaymaz, N., ... Sürecek, F. E. (2016). Relationship between Abdominal Aortic Intima Media Thickness and Central Obesity in Children. *Hormone Research in Paediatrics*, 85, 43–48.
- Baldassarre, D., Porta, B., Camera, M., Amato, M., Arquati, M., Brusoni, B., ... MIAMI Study Group. (2009). Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 19, 481–490.
- Baldwin, M. J., Policha, A., Maldonado, T., Hiramoto, J. S., Honig, S., Conte, M. S., ... Rockman, C. B. (2017). Novel association between bone mineral density scores and the

prevalence of peripheral artery disease in both sexes. *Vascular Medicine* (London, England), 22, 13–20.

-Balta, I., Balta, S., Demirkol, S., Celik, T., Ekiz, O., Cakar, M., ... Iyisooy, A. (2014). Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology*, 65, 74–78.

-Bańska-Kisiel, K., Haberka, M., Bergler-Czop, B., Brzezińska-Wcisło, L., Okopień, B., & Gąsior, Z. (2016). Carotid intima-media thickness in patients with mild or moderate psoriasis. *Postepy Dermatologii I Alergologii*, 33, 286–289.

-Batcagan-Abueg, A. P. M., Lee, J. J. M., Chan, P., Rebello, S. A., & Amarra, M. S. V. (2013). Salt intakes and salt reduction initiatives in Southeast Asia: a review. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 22, 490–504.

-Bedi, U. S., Singh, M., Singh, P. P., Bhuriya, R., Bahekar, A., Molnar, J., ... Arora, R. (2010). Effects of statins on progression of carotid atherosclerosis as measured by carotid intimal–medial thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 15, 268–273.

-Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*, 114, 1852–1866.

-Berni, A., Giuliani, A., Tartaglia, F., Tromba, L., Sgueglia, M., Blasi, S., & Russo, G. (2011). Effect of vascular risk factors on increase in carotid and femoral intima-media thickness. Identification of a risk scale. *Atherosclerosis*, 216, 109–114.

-Bhan, A., Rao, A. D., & Rao, D. S. (2010). Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39, 321–331, table of contents.

-Björkbacka, H., Fredrikson, G. N., & Nilsson, J. (2013). Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis - a review of the experimental evidence. *Atherosclerosis*, 227, 9–17.

- Boehncke, S., Thaci, D., Beschmann, H., Ludwig, R. J., Ackermann, H., Badenhoop, K., & Boehncke, W.-H. (2007). Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *The British Journal of Dermatology*, 157, 1249–1251.
- Boehncke, W.-H., & Boehncke, S. (2012). Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives. *Current Rheumatology Reports*, 14, 343–348.
- Boehncke, W.-H., Boehncke, S., Tobin, A.-M., & Kirby, B. (2011). The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Experimental Dermatology*, 20, 303–307.
- Boehncke, W.-H., & Brembilla, N. C. (2018). Unmet Needs in the Field of Psoriasis: Pathogenesis and Treatment. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 55, 295–311.
- Boekholdt, S. M., Hovingh, G. K., Mora, S., Arsenault, B. J., Amarencu, P., Pedersen, T. R., ... Kastelein, J. J. P. (2014). Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 485–494.
- Bos, J. D., Hagenaars, C., Das, P. K., Krieg, S. R., Voorn, W. J., & Kapsenberg, M. L. (1989). Predominance of “memory” T cells (CD4+, CDw29+) over “naive” T cells (CD4+, CD45R+) in both normal and diseased human skin. *Archives of Dermatological Research*, 281, 24–30.
- Brandt, D., Sergon, M., Abraham, S., Mäbert, K., & Hedrich, C. M. (2017). TCR(+)CD3(+)CD4(-)CD8(-) effector T cells in psoriasis. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 181, 51–59.
- Brennan, S. L., Leslie, W. D., & Lix, L. M. (2013). Associations between adverse social position and bone mineral density in women aged 50 years or older: data from the Manitoba Bone Density Program. *Osteoporosis International: A Journal Established as*

Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 24, 2405–2412.

-Brezinski, E. A., Dhillon, J. S., & Armstrong, A. W. (2015). Economic Burden of Psoriasis in the United States: A Systematic Review. *JAMA Dermatology*, 151, 651–658.

-Burge, R., Dawson-Hughes, B., Solomon, D. H., Wong, J. B., King, A., & Tosteson, A. (2007). Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22, 465–475.

-Caetano-Lopes, J., Rodrigues, A., Lopes, A., Vale, A. C., Pitts-Kiefer, M. A., Vidal, B., ... Fonseca, J. E. (2014). Rheumatoid arthritis bone fragility is associated with upregulation of IL17 and DKK1 gene expression. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 47, 38–45.

-Candia, R., Ruiz, A., Torres-Robles, R., Chávez-Tapia, N., Méndez-Sánchez, N., & Arrese, M. (2015). Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 29, 656–662.

-Cargill, M., Schrodi, S. J., Chang, M., Garcia, V. E., Brandon, R., Callis, K. P., ... Begovich, A. B. (2007). A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *American Journal of Human Genetics*, 80, 273–290.

-Carrascosa, J. M., Bonanad, C., Dauden, E., Botella, R., Oliveira-Martín, A., & en nombre del Grupo de Trabajo en Inflamación Sistémica en Psoriasis. (2017). Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermo-Sifiliograficas*, 108, 506–514.

-Chatrchyan, S., Khachatryan, V., Sirunyan, A. M., Tumasyan, A., Adam, W., Aguilo, E., ... CMS Collaboration. (2013). Inclusive search for supersymmetry using razor variables in pp collisions at $\sqrt{s}=7$ TeV. *Physical Review Letters*, 111, 081802.

- Chen, P.-H., Chen, C.-Y., Lin, Y.-C., & Chen, M.-Y. (2015). Low bone mineral density among adults with disabilities in Taiwan: A cross-sectional descriptive study. *Disability and Health Journal*, 8, 635–641.
- Chen, X., Andresen¹, B. T., Hill, M., Zhang, J., Booth, F., & Zhang, C. (2008). Role of Reactive Oxygen Species in Tumor Necrosis Factor-alpha Induced Endothelial Dysfunction. *Current Hypertension Reviews*, 4, 245–255.
- Chen, X., Zhang, Y., Shen, X., Huang, Q., Ma, H., Huang, Y.-L., ... Wu, H.-J. (2010a). Correlation between glucose fluctuations and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90, 95–99.
- Choi, Y. J., Yang, S.-O., Shin, C. S., & Chung, Y.-S. (2012). The importance of morphometric radiographic vertebral assessment for the detection of patients who need pharmacological treatment of osteoporosis among postmenopausal diabetic Korean women. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 23, 2099–2105.
- Coates, L. C., Chandran, V., Ogdie, A., O'Sullivan, D., Brooke, M., Steinkoenig, I., ... Kavanaugh, A. (2017). International Treatment Recommendations Update: A Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting. *The Journal of Rheumatology*, 44, 684–685.
- Dagdelen, S., Sener, D., & Bayraktar, M. (2007). Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Advances in Therapy*, 24, 1314–1320.
- Danzaki, K., Matsui, Y., Ikesue, M., Ohta, D., Ito, K., Kanayama, M., ... Uede, T. (2012). Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32, 273–280.

- Dauden, E., Blasco, A. J., Bonanad, C., Botella, R., Carrascosa, J. M., González-Parra, E., ... Rivera, R. (2018). Position Statement for the Management of Comorbidities in Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*.
- de la Llera Moya, M., McGillicuddy, F. C., Hinkle, C. C., Byrne, M., Joshi, M. R., Nguyen, V., ... Reilly, M. P. (2012). Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo. *Atherosclerosis*, 222, 390–394.
- Di Minno, M. N. D., Iervolino, S., Peluso, R., Scarpa, R., Di Minno, G., & CaRRDs study group. (2011). Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor- α blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31, 705–712.
- Dowlatshahi, E. A., Kavousi, M., Nijsten, T., Ikram, M. A., Hofman, A., Franco, O. H., & Wakkee, M. (2013). Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: the Rotterdam Study. *The Journal of Investigative Dermatology*, 133, 2347–2354.
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Lewiecki, E. M. (2015). The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clinical Therapeutics*, 37, 1837–1850.
- Dubreuil, M., Rho, Y. H., Man, A., Zhu, Y., Zhang, Y., Love, T. J., ... Choi, H. K. (2014). Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 53, 346–352.
- Du, Y., Zhao, L.-J., Xu, Q., Wu, K.-H., & Deng, H.-W. (2017). Socioeconomic status and bone mineral density in adults by race/ethnicity and gender: the Louisiana osteoporosis study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28, 1699–1709.

- Eder, L., Wu, Y., Chandran, V., Cook, R., & Gladman, D. D. (2016). Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75, 1680–1686.
- Egeberg, A., Bruun, L. E., Mallbris, L., Gislason, G. H., Skov, L., Wu, J. J., & Hansen, P. R. (2016). Family history predicts major adverse cardiovascular events (MACE) in young adults with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75, 340–346.
- Egeberg, A., Skov, L., Joshi, A. A., Mallbris, L., Gislason, G. H., Wu, J. J., ... Mehta, N. N. (2017). The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77, 650–656.e3.
- Eklund, C., Omerovic, E., Haraldsson, I., Friberg, P., & Gan, L.-M. (2014). Radial artery intima-media thickness predicts major cardiovascular events in patients with suspected coronary artery disease. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 15, 769–775.
- Emkey, G. R., & Epstein, S. (2014). Secondary osteoporosis: pathophysiology & diagnosis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 28, 911–935.
- Engelbertsen, D., & Lichtman, A. H. (2017). Innate lymphoid cells in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*, 816, 32–36.
- Favarato, M. H., Mease, P., Gonçalves, C. R., Gonçalves Saad, C., Sampaio-Barros, P. D., & Goldenstein-Schainberg, C. (2014). Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 32, 182–187.
- Fernández-Laso, V., Sastre, C., Valdivielso, J. M., Betriu, A., Fernández, E., Egido, J., ... Blanco-Colio, L. M. (2016). Soluble TWEAK and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 11, 413–422.
- Fitzpatrick, L. A. (2006). Estrogen therapy for postmenopausal osteoporosis. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, 50, 705–719.

- Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Ogden, C. L. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, 307, 491–497.
- Frediani, B., Allegri, A., Falsetti, P., Storri, L., Bisogno, S., Baldi, F., ... Marcolongo, R. (2001). Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 28, 138–143.
- Gao, S., Zhao, D., Wang, M., Zhao, F., Han, X., Qi, Y., & Liu, J. (2017). Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *The Canadian Journal of Cardiology*, 33, 1624–1632.
- García-Martín, A., Reyes-García, R., García-Castro, J. M., Rozas-Moreno, P., Escobar-Jiménez, F., & Muñoz-Torres, M. (2012). Role of serum FSH measurement on bone resorption in postmenopausal women. *Endocrine*, 41, 302–308.
- Gelfand, J. M., Weinstein, R., Porter, S. B., Neimann, A. L., Berlin, J. A., & Margolis, D. J. (2005). Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Archives of Dermatology*, 141, 1537–1541.
- Georgiadis, A. N., Voulgari, P. V., Argyropoulou, M. I., Alamanos, Y., Elisaf, M., Tselepis, A. D., & Drosos, A. A. (2008). Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38, 13–19.
- Geusens, P., & Lems, W. F. (2011). Osteoimmunology and osteoporosis. *Arthritis Research & Therapy*, 13, 242.
- Gifre, L., Ruiz-Gaspà, S., Monegal, A., Nomdedeu, B., Filella, X., Guañabens, N., & Peris, P. (2013). Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signalling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. *Bone*, 57, 272–276.
- Girolomoni, G., Strohal, R., Puig, L., Bachelez, H., Barker, J., Boehncke, W. H., & Prinz, J. C. (2017). The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and

treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*.

-Gisondi, P., Barba, E., & Girolomoni, G. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 30, 282–287.

-Goldring, S. R., & Gravallesse, E. M. (2000). Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Research*, 2, 33–37.

-Gonzalez-Gay, M. A., De Matias, J. M., Gonzalez-Juanatey, C., Garcia-Porrúa, C., Sanchez-Andrade, A., Martin, J., & Llorca, J. (2006). Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24, 83–86.

-Griffiths, C. E. M., & Barker, J. N. W. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet (London, England)*, 370, 263–271.

-Guo, S. (2014). Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *The Journal of Endocrinology*, 220, T1–T23.

-Gustafson, B., Hedjazifar, S., Gogg, S., Hammarstedt, A., & Smith, U. (2015). Insulin resistance and impaired adipogenesis. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 26, 193–200.

-Harrington, J., Peña, A. S., Gent, R., Hirte, C., & Couper, J. (2010). Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of Pediatrics*, 156, 237–241.

-Hawkes, J. E., Chan, T. C., & Krueger, J. G. (2017). Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140, 645–653.

- He, L., Qin, S., Dang, L., Song, G., Yao, S., Yang, N., & Li, Y. (2014). Psoriasis decreases the anti-oxidation and anti-inflammation properties of high-density lipoprotein. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1841, 1709–1715.
- Hernlund, E., Svedbom, A., Ivergård, M., Compston, J., Cooper, C., Stenmark, J., ... Kanis, J. A. (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of Osteoporosis*, 8, 136.
- Honma, M., Shibuya, T., Iinuma, S., Kishibe, M., Takahashi, H., & Ishida-Yamamoto, A. (2017). Close correlation of bone mineral density and body mass index in Japanese psoriasis patients. *The Journal of Dermatology*, 44, e1–e2.
- Huerta, C., Rivero, E., & Rodríguez, L. A. G. (2007a). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Archives of Dermatology*, 143, 1559–1565.
- Hugh, J., Van Voorhees, A. S., Nijhawan, R. I., Bagel, J., Lebwohl, M., Blauvelt, A., ... Weinberg, J. M. (2014). From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 168–177.
- Hu, S. C.-S., & Lan, C.-C. E. (2017). Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 18.
- Icen, M., Crowson, C. S., McEvoy, M. T., Dann, F. J., Gabriel, S. E., & Maradit Kremers, H. (2009). Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60, 394–401.
- Ike, A., Shirai, K., Nishikawa, H., Iwata, A., Yahiro, E., Sugihara, M., ... Saku, K. (2015). Associations between different types of hypoglycemic agents and the clinical outcome of

percutaneous coronary intervention in diabetic patients-From the FU-Registry. *Journal of Cardiology*, 65, 390–396.

-Ikeda, H., Minamikawa, J., Nakamura, Y., Honjo, S., Hamamoto, Y., Wada, Y., ...

Koshiyama, H. (2009). Comparison of effects of amlodipine and angiotensin receptor blockers on the intima-media thickness of carotid arterial wall (AAA study: amlodipine vs. ARB in atherosclerosis study). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 83, 50–53.

-Iqbal, J., Sun, L., Kumar, T. R., Blair, H. C., & Zaidi, M. (2006). Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 14925–14930.

-Jacobsen, M. L. B., Rønn, S. G., Bruun, C., Larsen, C. M., Eizirik, D. L., Mandrup-Poulsen, T., & Billestrup, N. (2009). IL-1beta-induced chemokine and Fas expression are inhibited by suppressor of cytokine signalling-3 in insulin-producing cells. *Diabetologia*, 52, 281–288.

-Jensen, P., & Skov, L. (2016). Psoriasis and Obesity. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 232, 633–639.

-Jeong, I.-K., Kim, S.-G., Cho, D. H., Kim, C. H., Kim, C. S., Lee, W.-Y., ... Kim, D.-M. (2016). Impact of carotid atherosclerosis detection on physician and patient behavior in the management of type 2 diabetes mellitus: a prospective, observational, multicenter study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 16, 220.

-Jókai, H., Szakonyi, J., Kontár, O., Marschalkó, M., Szalai, K., Kárpáti, S., & Holló, P. (2013). Impact of effective tumor necrosis factor-alfa inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69, 523–529.

-Karadag, A. S., Yavuz, B., Ertugrul, D. T., Akin, K. O., Yalcin, A. A., Deveci, O. S., ... Dal, K. (2010). Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and

impaired endothelial function in patients with psoriasis. *International Journal of Dermatology*, 49, 642–646.

-Karlson, B. W., Nicholls, S. J., Lundman, P., Palmer, M. K., & Barter, P. J. (2013). Achievement of 2011 European low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goals of either <70 mg/dl or ≥ 50% reduction in high-risk patients: results from VOYAGER. *Atherosclerosis*, 228, 265–269.

-Karoli, R., Fatima, J., Shukla, V., Dhillon, K. S., Khanduri, S., Maini, S., & Chandra, A. (2013). A study of cardio-metabolic risk profile in patients with psoriasis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 61, 798–803.

-Kastelan, D., Kastelan, M., Massari, L. P., & Korsic, M. (2006). Possible association of psoriasis and reduced bone mineral density due to increased TNF-alpha and IL-6 concentrations. *Medical Hypotheses*, 67, 1403–1405.

-Kathuria, P., Gordon, K. B., & Silverberg, J. I. (2017). Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76, 1045–1053.e3.

-Keller, J. J., Kang, J.-H., & Lin, H.-C. (2013). Association between osteoporosis and psoriasis: results from the Longitudinal Health Insurance Database in Taiwan. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 24, 1835–1841.

-Khan, R., Spagnoli, V., Tardif, J.-C., & L'Allier, P. L. (2015). Novel anti-inflammatory therapies for the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 240, 497–509.

-Khosla, S., & Riggs, B. L. (2005). Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 34, 1015–1030, xi.

-Kim, B.-S., Lee, W.-K., Pak, K., Han, J., Kim, G.-W., Kim, H.-S., ... Kim, S.-J. (2018). Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation

in patients with moderate to severe psoriasis: Feasibility study using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

-Kim, H.-J., Kim, M.-J., Lee, C.-K., & Hong, Y.-H. (2015). Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Korean Medical Science*, 30, 1589–1596.

-Kincse, G., Bhattoa, P. H., Herédi, E., Varga, J., Szegedi, A., Kéri, J., & Gaál, J. (2015). Vitamin D3 levels and bone mineral density in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. *The Journal of Dermatology*, 42, 679–684.

-Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology*, 27, 485–517.

-Kotake, S., Udagawa, N., Hakoda, M., Mogi, M., Yano, K., Tsuda, E., ... Kamatani, N. (2001). Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and Rheumatism*, 44, 1003–1012.

-Kothiwala, S. K., Khanna, N., Tandon, N., Naik, N., Sharma, V. K., Sharma, S., & Sreenivas, V. (2016). Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 82, 510–518.

-Kupfer, R., Larrúbia, M. R., Bussade, I., Pereira, J. R. D., Lima, G. A. B., Epifanio, M. A., ... Momesso, D. P. (2017). Predictors of subclinical atherosclerosis evaluated by carotid intima-media thickness in asymptomatic young women with type 1 diabetes mellitus. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61, 115–121.

- Kurd, S. K., & Gelfand, J. M. (2009). The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60, 218–224.
- Lajevardi, V., Abedini, R., Moghaddasi, M., Nassiri, S. F., & Goodarzi, A. (2017). Bone mineral density is lower in male than female patients with plaque-type psoriasis in Iran. *International Journal of Women's Dermatology*, 3, 201–205.
- Lee, J.-H., Sung, Y.-K., Choi, C.-B., Cho, S.-K., Bang, S.-Y., Choe, J.-Y., ... Bae, S.-C. (2016). The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17, 98.
- Lee, M.-S., Lin, R.-Y., & Lai, M.-S. (2014). Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 691–698.
- Lewiecki, E. M. (2011). New targets for intervention in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nature Reviews. Rheumatology*, 7, 631–638.
- Lewis, J. D., Scott, F. I., Brensinger, C. M., Roy, J. A., Osterman, M. T., Mamtani, R., ... Curtis, J. R. (2018a). Increased Mortality Rates With Prolonged Corticosteroid Therapy When Compared With Antitumor Necrosis Factor- α -Directed Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *The American Journal of Gastroenterology*.
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420, 868–874.
- Li, P., Wang, L., & Liu, C. (2017). Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Postgraduate Medicine*, 129, 224–230.
- Li, Z., Jiang, J., Tian, L., Li, X., Chen, J., Li, S., ... Yang, Z. (2017). A plasma mir-125a-5p as a novel biomarker for Kawasaki disease and induces apoptosis in HUVECs. *PLoS ONE*, 12.

- Lionardo, A., Nascimbeni, F., Maurantonio, M., Marrazzo, A., Rinaldi, L., & Adinolfi, L. E. (2017a). Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World Journal of Gastroenterology*, 23, 6571–6592.
- Lønnerberg, A. S., Skov, L., Skytthe, A., Kyvik, K. O., Pedersen, O. B., & Thomsen, S. F. (2016). Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *JAMA Dermatology*, 152, 761–767.
- Lowes, M. A., Bowcock, A. M., & Krueger, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 445, 866–873.
- Lupoli, R., Di Minno, M. N. D., Guidone, C., Cefalo, C., Capaldo, B., Riccardi, G., & Mingrone, G. (2016). Effects of bariatric surgery on markers of subclinical atherosclerosis and endothelial function: a meta-analysis of literature studies. *International Journal of Obesity* (2005), 40, 395–402.
- Mackesy, D. Z., & Goalstone, M. L. (2011). Insulin augments tumor necrosis factor- α stimulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells. - *Journal of Inflammation (London, England)*, 8, 34.
- Mackesy, D. Z., & Goalstone, M. L. (2014). Extracellular signal-regulated kinase-5: Novel mediator of insulin and tumor necrosis factor α -stimulated vascular cell adhesion molecule-1 expression in vascular cells. *Journal of Diabetes*, 6, 595–602.
- Ma, C., Shuai, B., Shen, L., Yang, Y. P., Xu, X. J., & Li, C. G. (2016). Serum carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 level in postmenopausal women: correlation with β -catenin and bone mineral density. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27, 1529–1535.
- Ma, L., Oei, L., Jiang, L., Estrada, K., Chen, H., Wang, Z., ... Rivadeneira, F. (2012). Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *European Journal of Epidemiology*, 27, 319–332.

- Ma, M., Chen, X., Lu, L., Yuan, F., Zeng, W., Luo, S., ... Cai, J. (2016). Identification of crucial genes related to postmenopausal osteoporosis using gene expression profiling. *Aging Clinical and Experimental Research*, 28, 1067–1074.
- Manios, E., Michas, F., Tsivgoulis, G., Stamatelopoulos, K., Tsagalis, G., Koroboki, E., ... Zakopoulos, N. (2011). Impact of prehypertension on carotid artery intima-media thickening: actual or masked? *Atherosclerosis*, 214, 215–219.
- Man, P. W., van der Meer, I. M., Lips, P., & Middelkoop, B. J. C. (2016). Vitamin D status and bone mineral density in the Chinese population: a review. *Archives of Osteoporosis*, 11, 14.
- Mantovani, A., Gisondi, P., Lonardo, A., & Targher, G. (2016). Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *International Journal of Molecular Sciences*, 17, 217.
- Marozik, P., Mosse, I., Alekna, V., Rudenko, E., Tamulaitienė, M., Ramanau, H., ... Zhur, K. (2013). Association Between Polymorphisms of VDR, COL1A1, and LCT genes and bone mineral density in Belarusian women with severe postmenopausal osteoporosis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 49, 177–184.
- Marwaha, A. K., Tan, S., & Dutz, J. P. (2014). Targeting the IL-17/IFN- γ axis as a potential new clinical therapy for type 1 diabetes. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 154, 84–89.
- Masoura, C., Pitsavos, C., Aznaouridis, K., Skoumas, I., Vlachopoulos, C., & Stefanadis, C. (2011). Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 214, 129–138.
- Mehta, N. N., Shin, D. B., Joshi, A. A., Dey, A. K., Armstrong, A. W., Duffin, K. C., ... Gelfand, J. M. (2018). Effect of 2 Psoriasis Treatments on Vascular Inflammation and Novel Inflammatory Cardiovascular Biomarkers: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 11, e007394.

- Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2008). 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58, 826–850.
- Millard, T. P., Antoniades, L., Evans, A. V., Smith, H. R., Spector, T. D., & Barker, J. N. (2001). Bone mineral density of patients with chronic plaque psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 26, 446–448.
- Miller, I. M., Ellervik, C., Yazdanyar, S., & Jemec, G. B. E. (2013a). Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69, 1014–1024.
- Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., Guidone, C., Iaconelli, A., Leccesi, L., ... Rubino, F. (2012). Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 366, 1577–1585.
- Mohamed, R. H., Mohamed, R. H., & El-Shahawy, E. E. (2016). Relationship Between RANK and RANKL Gene Polymorphisms with Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 20, 249–254.
- Moller, D. E. (2000). Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 11, 212–217.
- Molnár, I., Bohaty, I., & Somogyiné-Vári, É. (2014). IL-17A-mediated sRANK ligand elevation involved in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 25, 783–786.
- Moran, A., Zhao, D., Gu, D., Coxson, P., Chen, C.-S., Cheng, J., ... Goldman, L. (2008). The future impact of population growth and aging on coronary heart disease in China: projections from the Coronary Heart Disease Policy Model-China. *BMC Public Health*, 8, 394.

- Moroni, L., Bianchi, I., & Lleo, A. (2012). Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 11, A386–A392.
- Myredal, A., Gan, L. M., Osika, W., Friberg, P., & Johansson, M. (2010). Increased intima thickness of the radial artery in individuals with prehypertension and hypertension. *Atherosclerosis*, 209, 147–151.
- Nagata, Y., Imanishi, Y., Ishii, A., Kurajoh, M., Motoyama, K., Morioka, T., ... Inaba, M. (2011). Evaluation of bone markers in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *Endocrine*, 40, 315–317.
- Nair, R. P., Stuart, P. E., Nistor, I., Hiremagalore, R., Chia, N. V. C., Jenisch, S., ... Elder, J. T. (2006). Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *American Journal of Human Genetics*, 78, 827–851.
- Napoli, C., Bruzzese, G., Ignarro, L. J., Crimi, E., de Nigris, F., Williams-Ignarro, S., ... Liguori, A. (2008). Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *American Heart Journal*, 156, 1154.e1–e8.
- Narverud, I., Retterstøl, K., Iversen, P. O., Halvorsen, B., Ueland, T., Ulven, S. M., ... Holven, K. B. (2014). Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis*, 235, 299–309.
- Ne, J. Y. A., Cai, T. Y., Celermajer, D. S., Caterson, I. D., Gill, T., Lee, C. M. Y., & Skilton, M. R. (2017). Obesity, arterial function and arterial structure - a systematic review and meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, 3, 171–184.
- Nerlekar, N., Ha, F. J., Cheshire, C., Rashid, H., Cameron, J. D., Wong, D. T., ... Brown, A. J. (2018). Computed Tomographic Coronary Angiography-Derived Plaque Characteristics Predict Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 11, e006973.

- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. (2001). *Southern Medical Journal*, 94, 569–573.
- Nikamo, P., Lysell, J., & Ståhle, M. (2015). Association with Genetic Variants in the IL-23 and NF- κ B Pathways Discriminates between Mild and Severe Psoriasis Skin Disease. *The Journal of Investigative Dermatology*, 135, 1969–1976.
- O'Brien, C. A., Jia, D., Plotkin, L. I., Bellido, T., Powers, C. C., Stewart, S. A., ... Weinstein, R. S. (2004). Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*, 145, 1835–1841.
- Okada, N., Nomura, M., Morimoto, S., Ogihara, T., & Yoshikawa, K. (1994). Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *The Journal of Dermatology*, 21, 308–311.
- Ogdie, A., Harter, L., Shin, D., Baker, J., Takeshita, J., Choi, H. K., ... Gelfand, J. M. (2017). The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psoriasis: a population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76, 882–885.
- Ogdie, A., & Weiss, P. (2015). The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 41, 545–568.
- Olufadi, R., & Byrne, C. D. (2008). Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Pathology*, 61, 697–706.
- Oostlander, A. E., Everts, V., Schoenmaker, T., Bravenboer, N., van Vliet, S. J., van Bodegraven, A. A., ... de Vries, T. J. (2012). T cell-mediated increased osteoclast formation from peripheral blood as a mechanism for Crohn's disease-associated bone loss. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113, 260–268.

- Orgaz-Molina, J., Buendía-Eisman, A., Arrabal-Polo, M. A., Ruiz, J. C., & Arias-Santiago, S. (2012). Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67, 931–938.
- Orgaz-Molina, J., Magro-Checa, C., Arrabal-Polo, M. A., Raya-Álvarez, E., Naranjo, R., Buendía-Eisman, A., & Arias-Santiago, S. (2014). Association of 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome in patients with psoriasis: a case-control study. *Acta Dermatovenereologica*, 94, 142–145.
- Orgaz-Molina, J., Magro-Checa, C., Rosales-Alexander, J. L., Arrabal-Polo, M. A., Buendía-Eisman, A., Raya-Alvarez, E., & Arias-Santiago, S. (2013). Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69, 938–946.
- Orgaz-Molina, J., Magro-Checa, C., Rosales-Alexander, J. L., Arrabal-Polo, M. A., Castellote-Caballero, L., Buendía-Eisman, A., ... Arias-Santiago, S. (2014). Vitamin D insufficiency is associated with higher carotid intima-media thickness in psoriatic patients. *European Journal of Dermatology: EJD*, 24, 53–62.
- Osmanovic, A., Gillstedt, M., Landin-Wilhelmsen, K., Wennberg Larkö, A.-M., Larkö, O., Holick, M. F., & Krogstad, A.-L. (2015). Size of the exposed body surface area, skin erythema and body mass index predict skin production of vitamin D. *Journal of Photochemistry and Photobiology. B, Biology*, 149, 224–229.
- Pan, H., Wu, N., Yang, T., & He, W. (2014). Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*, 30, 531–542.
- Parisi, R., Rutter, M. K., Lunt, M., Young, H. S., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., ... Identification and Management of Psoriasis Associated Comorbidity (IMPACT) project team. (2015). Psoriasis and the Risk of Major Cardiovascular Events: Cohort Study Using

the Clinical Practice Research Datalink. *The Journal of Investigative Dermatology*, 135, 2189–2197.

-Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., Ashcroft, D. M., & Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of Investigative Dermatology*, 133, 377–385.

-Paskins, Z., Whittle, R., Abdul Sultan, A., Muller, S., Blagojevic-Bucknall, M., Helliwell, T., ... Mallen, C. (2018). Risk of fragility fracture among patients with late-onset psoriasis: a UK population-based study. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 29, 1659–1664.

-Pavlovic, V., Dimic, A., Milenkovic, S., Krtinic, D., & Aleksic, I. (2015). Relation between bone mineral density and IL-17 serum levels in Serbian patients with early Rheumatoid arthritis. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, 10, 106–112.

-Pedreira, P. G., Pinheiro, M. M., & Szejnfeld, V. L. (2011). Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 13, R16.

-Pfister, R., Michels, G., Sharp, S. J., Luben, R., Wareham, N. J., & Khaw, K.-T. (2014). Low bone mineral density predicts incident heart failure in men and women: the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)-Norfolk prospective study. *JACC. Heart Failure*, 2, 380–389.

-Pina, T., Armesto, S., Lopez-Mejias, R., Genre, F., Ubilla, B., Gonzalez-Lopez, M. A., ... Gonzalez-Gay, M. A. (2015). Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 29, 1325–1330.

- Pirro, M., Stingeni, L., Vaudo, G., Mannarino, M. R., Ministrini, S., Vonella, M., ... Mannarino, E. (2015). Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with preclinical atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22, 1027–1035.
- Prince, R. L., Devine, A., Dhaliwal, S. S., & Dick, I. M. (2006). Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Archives of Internal Medicine*, 166, 869–875.
- Puig, L. (2011). Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 25, 1007–1011.
- Qi, Y., Xu, Z., Zhu, Q., Thomas, C., Kumar, R., Feng, H., ... Guo, S. (2013). Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38 α MAPK during insulin resistance. *Diabetes*, 62, 3887–3900.
- Qureshi, A. A., Choi, H. K., Setty, A. R., & Curhan, G. C. (2009). Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Archives of Dermatology*, 145, 379–382.
- Rattik, S., Hultman, K., Rauch, U., Söderberg, I., Sundius, L., Ljungcrantz, I., ... Nilsson, J. (2015). IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*, 242, 506–514.
- Recinos, A., LeJeune, W. S., Sun, H., Lee, C. Y., Tieu, B. C., Lu, M., ... Brasier, A. R. (2007). Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis*, 194, 125–133.
- Reglero-Real, N., Colom, B., Bodkin, J. V., & Nourshargh, S. (2016). Endothelial Cell Junctional Adhesion Molecules: Role and Regulation of Expression in Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36, 2048–2057.

- Richards, J. B., Papaioannou, A., Adachi, J. D., Joseph, L., Whitson, H. E., Prior, J. C., ... Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. (2007). Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Archives of Internal Medicine*, 167, 188–194.
- Riggs, B. L., Melton Iii, L. J., Robb, R. A., Camp, J. J., Atkinson, E. J., Peterson, J. M., ... Khosla, S. (2004). Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 19, 1945–1954.
- Rodríguez-Zúñiga, M. J. M., & García-Perdomo, H. A. (2017). Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77, 657–666.e8.
- Roohi, A., Tabrizi, M., Abbasi, F., Ataie-Jafari, A., Nikbin, B., Larijani, B., ... Maleki, A. (2014). Serum IL-17, IL-23, and TGF- β levels in type 1 and type 2 diabetic patients and age-matched healthy controls. *BioMed Research International*, 2014, 718946.
- Roubille, C., Richer, V., Starnino, T., McCourt, C., McFarlane, A., Fleming, P., ... Haraoui, B. (2015). Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *The Journal of Rheumatology*, 42, 1767–1780.
- Rubinat, E., Marsal, J. R., Vidal, T., Cebrian, C., Falguera, M., Vilanova, M. B., ... Mauricio, D. (2016). Subclinical Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Cardiovascular Nursing*, 31, E1–E7.
- Ryan, C., & Kirby, B. (2015). Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatologic Clinics*, 33, 41–55.

- Samuel, L., & Borrell, L. N. (2014). The effect of body mass index on adequacy of serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006. *Annals of Epidemiology*, 24, 781–784.
- Shah, N. R., & Mahmoudi, M. (2015). The role of DNA damage and repair in atherosclerosis: A review. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 86, 147–157.
- Shantavasinkul, P. C., Phanachet, P., Puchaiwattananon, O., Chailurkit, L., Lapananon, T., Chanprasertyotin, S., ... Warodomwichit, D. (2015). Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to body fat percentage. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 31, 801–806.
- Siu, S., Haraoui, B., Bissonnette, R., Bessette, L., Roubille, C., Richer, V., ... Pope, J. E. (2015). Meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care & Research*, 67, 754–764.
- Skilton, M. R., Yeo, S. Q., Ne, J. Y. A., Celermajer, D. S., Caterson, I. D., & Lee, C. M. Y. (2017). Weight loss and carotid intima-media thickness-a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 25, 357–362.
- Skiveren, J., Philipsen, P., & Therning, G. (2015). Patients with psoriasis have insufficient knowledge of their risk of atherothrombotic disease and metabolic syndrome. *Clinical and Experimental Dermatology*, 40, 600–604.
- Skrzek, A., Koziel, S., & Ignasiak, Z. (2014). The optimal value of BMI for the lowest risk of osteoporosis in postmenopausal women aged 40-88 years. *Homo: Internationale Zeitschrift Fur Die Vergleichende Forschung Am Menschen*, 65, 232–239.
- Snekvik, I., Smith, C. H., Nilsen, T. I. L., Langan, S. M., Modalsli, E. H., Romundstad, P. R., & Saunes, M. (2017). Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *The Journal of Investigative Dermatology*, 137, 2484–2490.

- Solak, B., Dikicier, B. S., Celik, H. D., & Erdem, T. (2016). Bone Mineral Density, 25-OH Vitamin D and Inflammation in Patients with Psoriasis. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 32, 153–160.
- Solomon, D. H., Massarotti, E., Garg, R., Liu, J., Canning, C., & Schneeweiss, S. (2011). Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*, 305, 2525–2531.
- Song, J. F., Jing, Z. Z., Hu, W., & Su, Y. X. (2013). Association between single nucleotide polymorphisms of the osteoprotegerin gene and postmenopausal osteoporosis in Chinese women. *Genetics and Molecular Research: GMR*, 12, 3279–3285.
- Sowers, M. R., Jannausch, M., McConnell, D., Little, R., Greendale, G. A., Finkelstein, J. S., ... Ettinger, B. (2006). Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 1261–1267.
- Staniak, H. L., Bittencourt, M. S., de Souza Santos, I., Sharovsky, R., Sabbag, C., Goulart, A. C., ... Benseñor, I. M. (2014). Association between psoriasis and coronary calcium score. *Atherosclerosis*, 237, 847–852.
- Stumpe, K. O., Agabiti-Rosei, E., Zielinski, T., Schremmer, D., Scholze, J., Laeis, P., ... MORE study investigators. (2007). Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 1, 97–106.
- Tabas, I., & Glass, C. K. (2013). Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science (New York, N.Y.)*, 339, 166–172.
- Taleb, S., Romain, M., Ramkhelawon, B., Uyttenhove, C., Pasterkamp, G., Herbin, O., ... Mallat, Z. (2009). Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *The Journal of Experimental Medicine*, 206, 2067–2077.

- Tella, S. H., & Gallagher, J. C. (2014). Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 155–170.
- Thiele, S., Ziegler, N., Tsourdi, E., De Bosscher, K., Tuckermann, J. P., Hofbauer, L. C., & Rauner, M. (2012). Selective glucocorticoid receptor modulation maintains bone mineral density in mice. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27, 2242–2250.
- Tillett, W., Charlton, R., Nightingale, A., Snowball, J., Green, A., Smith, C., ... PROMPT study group. (2017). Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford, England)*.
- Torres, T., Sales, R., Vasconcelos, C., Martins da Silva, B., & Selores, M. (2013). Framingham Risk Score underestimates cardiovascular disease risk in severe psoriatic patients: implications in cardiovascular risk factors management and primary prevention of cardiovascular disease. *The Journal of Dermatology*, 40, 923–926.
- Touboul, P.-J., Labreuche, J., Bruckert, E., Schargrodsky, H., Prati, P., Tusetto, A., ... Amarenco, P. (2014). HDL-C, triglycerides and carotid IMT: a meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. *Atherosclerosis*, 232, 65–71.
- Trpkovic, A., Resanovic, I., Stanimirovic, J., Radak, D., Mousa, S. A., Cenic-Milosevic, D., ... Isenovic, E. R. (2015). Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 52, 70–85.
- Tsai, T.-F., Wang, T.-S., Hung, S.-T., Tsai, P. I.-C., Schenkel, B., Zhang, M., & Tang, C.-H. (2011). Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of Dermatological Science*, 63, 40–46.
- Turiel, M., Tomasoni, L., Sitia, S., Cicala, S., Gianturco, L., Ricci, C., ... Sarzi-Puttini, P. (2010). Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis. *Cardiovascular Therapeutics*, 28, e53–e64.

- Udagawa, N., Kotake, S., Kamatani, N., Takahashi, N., & Suda, T. (2002). The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research*, 4, 281–289.
- Vachatova, S., Andrys, C., Krejsek, J., Salavec, M., Ettler, K., Rehacek, V., ... Borska, L. (2016). Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients. *Journal of Immunology Research*, 2016, 5380792.
- van der Voort, E. A. M., Koehler, E. M., Dowlatshahi, E. A., Hofman, A., Stricker, B. H., Janssen, H. L. A., ... Nijsten, T. (2014). Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 517–524.
- Vandhuick, T., Allanore, Y., Borderie, D., Louvel, J.-P., Fardellone, P., Dieudé, P., ... Vittecoq, O. (2016). Early phase clinical and biological markers associated with subclinical atherosclerosis measured at 7 years of evolution in an early inflammatory arthritis cohort. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34, 58–67.
- Verçoza, A. M., Baldisserotto, M., de Los Santos, C. A., Poli-de-Figueiredo, C. E., & d'Avila, D. O. (2009). Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in asymptomatic children. *Pediatric Cardiology*, 30, 1055–1060.
- Viégas, M., Costa, C., Lopes, A., Griz, L., Medeiro, M. A., & Bandeira, F. (2011). Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 25, 216–221.
- Wang, J., Zhang, W., Yu, C., Zhang, X., Zhang, H., Guan, Q., ... Xu, J. (2015). Follicle-Stimulating Hormone Increases the Risk of Postmenopausal Osteoporosis by Stimulating Osteoclast Differentiation. *PloS One*, 10, e0134986.
- Wan, M. T., Shin, D. B., Hubbard, R. A., Noe, M. H., Mehta, N. N., & Gelfand, J. M. (2018). Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78, 315–322.e1.

- Weinstein, R. S. (2011). Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *The New England Journal of Medicine*, 365, 62–70.
- Weinstein, R. S. (2012). Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41, 595–611.
- Wójcik-Cichy, K., Koślińska-Berkan, E., & Piekarska, A. (2018). The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Hepatology*, 4, 1–6.
- Wong, M. C. S., Zhang, D. X., & Wang, H. H. X. (2015). Rapid emergence of atherosclerosis in Asia: a systematic review of coronary atherosclerotic heart disease epidemiology and implications for prevention and control strategies. *Current Opinion in Lipidology*, 26, 257–269.
- Woth, K., Prein, C., Steinhorst, K., Diehl, S., Boehncke, W.-H., & Buerger, C. (2013). Endothelial cells are highly heterogeneous at the level of cytokine-induced insulin resistance. *Experimental Dermatology*, 22, 714–718.
- Xu, X.-J., Shen, L., Yang, Y.-P., Zhu, R., Shuai, B., Li, C.-G., & Wu, M.-X. (2013). Serum β -Catenin Levels Associated with the Ratio of RANKL/OPG in Patients with Postmenopausal Osteoporosis. *International Journal of Endocrinology*, 2013, 534352.
- Xu, Y., Wang, L., He, J., Bi, Y., Li, M., Wang, T., ... 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group. (2013). Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 310, 948–959.
- Yeh, Y.-T., Yin, W.-H., Tseng, W.-K., Lin, F.-J., Yeh, H.-I., Chen, J.-W., ... Taiwanese Secondary Prevention for Patients with Atherosclerotic Disease (T-SPARCLE) Registry Investigators. (2017). Lipid lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: Which matters in the real world? Statin intensity or low-density lipoprotein cholesterol level? – Data from a multicenter registry cohort study in Taiwan. *PloS One*, 12(12), e0186861.

- Yilmaz, R., Altun, B., Kahraman, S., Ozer, N., Akinci, D., & Turgan, C. (2010). Impact of amlodipine or ramipril treatment on left ventricular mass and carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. *Renal Failure*, 32, 903–912.
- Zaidi, M., Blair, H. C., Iqbal, J., Davies, T. F., Zhu, L. L., Zallone, A., & Sun, L. (2009). New insights: elevated follicle-stimulating hormone and bone loss during the menopausal transition. *Current Rheumatology Reports*, 11, 191–195.
- Zanchetti, A., Hennig, M., Hollweck, R., Bond, G., Tang, R., Cuspidi, C., ... Mancia, G. (2009). Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*, 120, 1084–1090.
- Zhou, F., Cao, H., Zuo, X., Zhang, T., Zhang, X., Liu, X., ... Zhang, X. (2016). Deep sequencing of the MHC region in the Chinese population contributes to studies of complex disease. *Nature Genetics*, 48, 740–746.
- Zhou, Y., Li, Y., Zhang, D., Wang, J., & Yang, H. (2010). Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 90, 261–269.
- Zhou, Y.-Y., Zhou, X.-D., Wu, S.-J., Fan, D.-H., Van Poucke, S., Chen, Y.-P., ... Zheng, M.-H. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology Communications*, 2, 376–392.

ANEXOS

ANEXOS

1.FIGURAS

Figura 1: Esquema fisiopatogénico del origen de la psoriasis

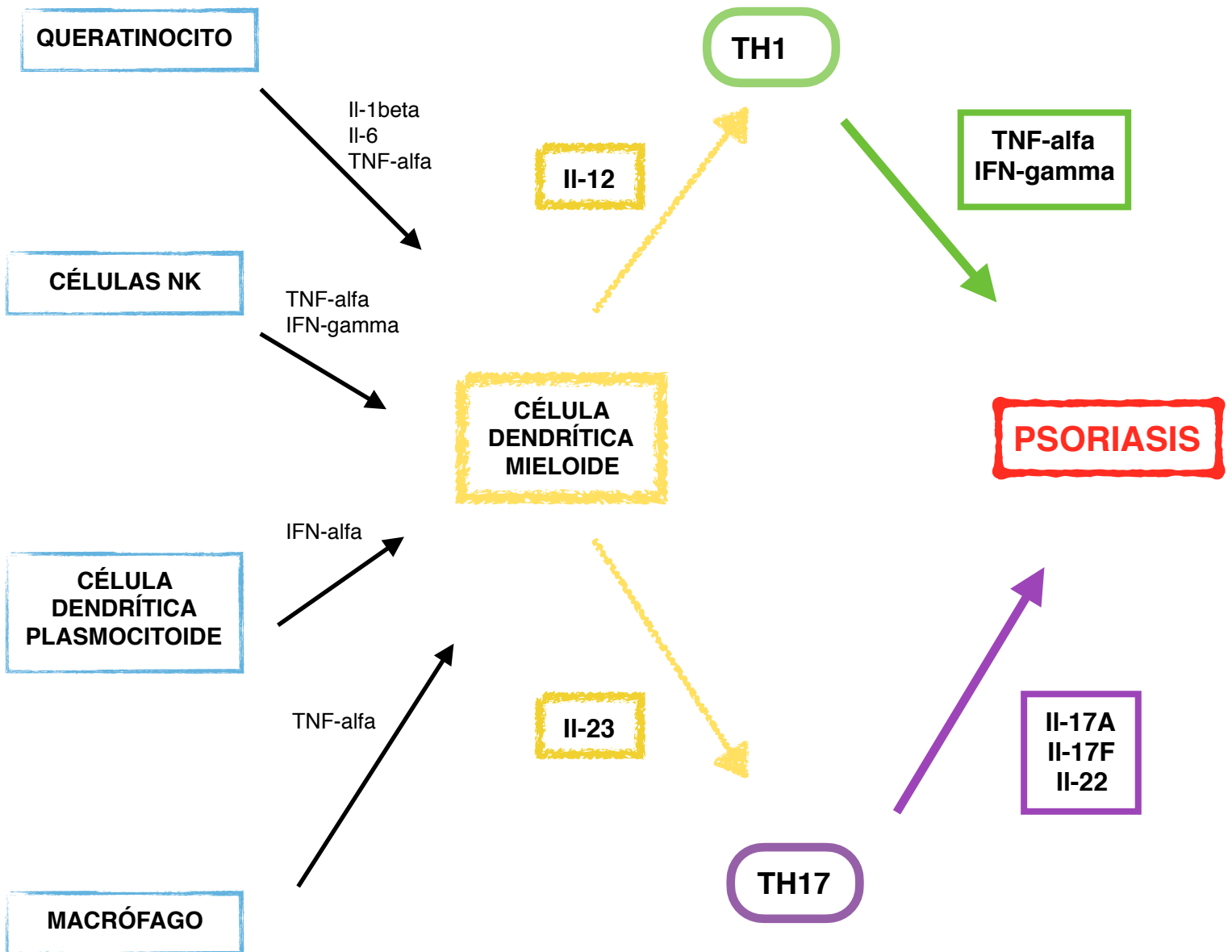
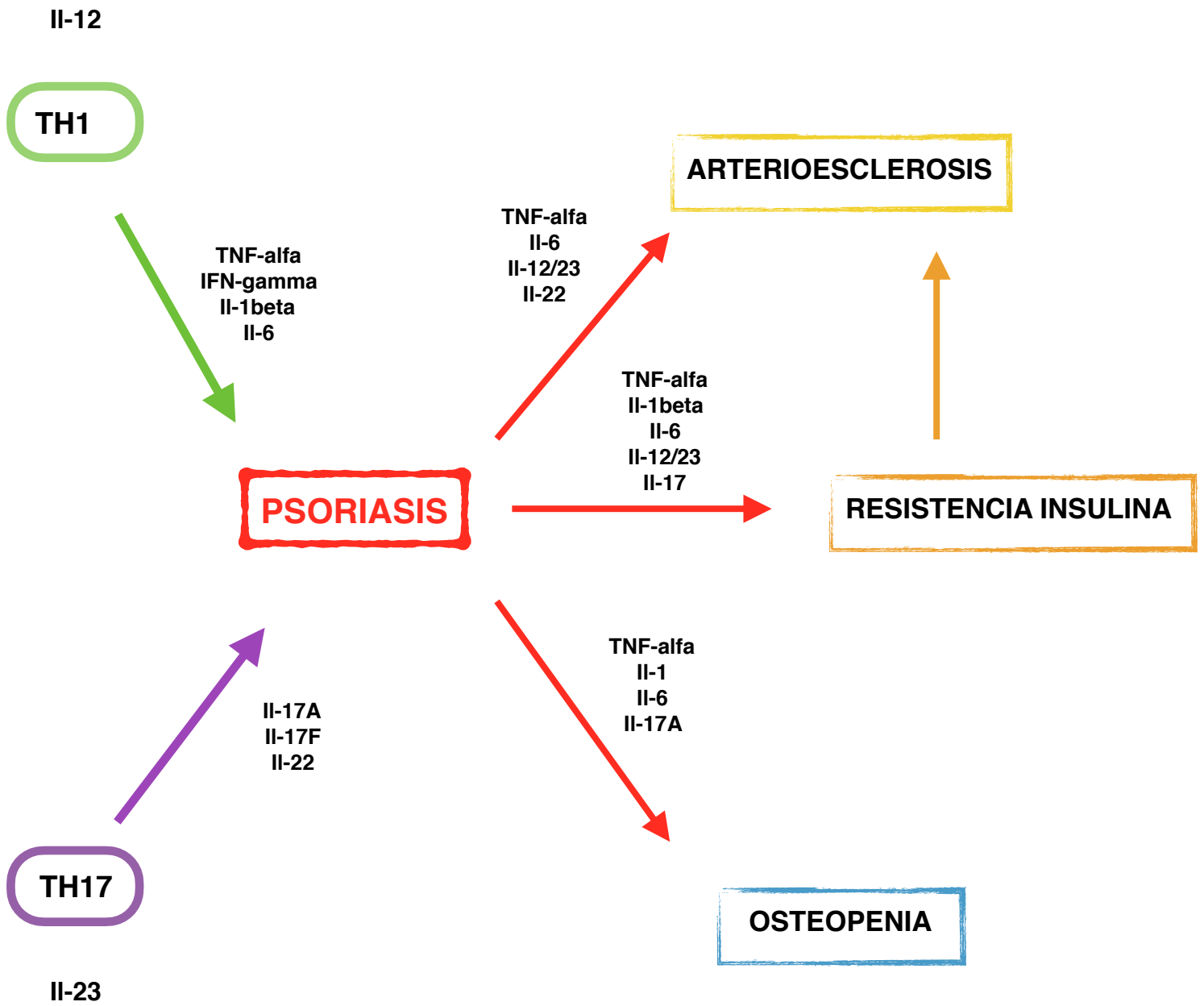


Figura 2: hipótesis de interrelación entre psoriasis, arterioesclerosis, resistencia periférica a insulina y densidad mineral ósea a través de la hiperactividad inflamatoria



2. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

2.1 Consentimiento informado para estudio de grosor de íntima media en pacientes con psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que ha mostrado en diversos estudios asociarse a un incremento del grosor de íntima media carotídeo. Por este documento, solicitamos su autorización para la recogida de datos a través de preguntas que formulará su dermatólogo, así como para realización de analíticas sanguíneas y ecografía carotídea en el momento actual y dentro de 6-9 meses. Ninguna de estas pruebas son invasivas ni se realizan fuera de la práctica clínica habitual

La finalidad de este estudio es la estimación del impacto que parecen proporcionar los tratamientos sistémicos y biológicos de la psoriasis a través de valores analíticos, clínicos y ecográficos.

Toda la información obtenida en este estudio es confidencial y será estrictamente utilizada para fines de investigación. Las muestras de sangre podrán ser conservadas con el fin de realizar futuros estudios que aporten avances en el tratamiento y pronóstico de pacientes con psoriasis.

Todos los datos serán tratados con discreción y serán custodiados por profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional, garantizando y respetando su anonimato

DECLARO

Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y acepto mi inclusión en el estudio

El paciente

(DNI, lugar y fecha)

El médico

2.2 Consentimiento informado para estudio de la densidad mineral ósea en pacientes con psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica. Algunos pacientes con otras enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, han mostrado una menor densidad mineral ósea. Por este documento, solicitamos su autorización para la recogida de datos a través de preguntas que formulará su dermatólogo, así como para realización de analíticas sanguíneas y densitometría ósea en cadera y columna lumbar.

Ninguna de estas pruebas son invasivas ni se realizan fuera de la práctica clínica habitual. La finalidad de este estudio es observar si existe una menor densidad mineral ósea en los pacientes con psoriasis moderada y grave.

Toda la información obtenida en este estudio es confidencial y será estrictamente utilizada para fines de investigación. Las muestras de sangre podrán ser conservadas con el fin de realizar futuros estudios que aporten avances en el tratamiento y pronóstico de pacientes con psoriasis.

Todos los datos serán tratados con discreción y serán custodiados por profesionales sanitarios sujetos a secreto profesional, garantizando y respetando su anonimato

DECLARO

Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y acepto mi inclusión en el estudio

El paciente

(DNI, lugar y fecha)

El médico

