



Association between psoriasis, cardiovascular diseases and mental disorders

Tautvydas Rugelis¹, Agnė Markevičiūtė¹, Viktorija Černulytė¹

¹ Faculty of Medicine, Academy of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis is a chronic disease that is associated with various co-morbidities, including cardiovascular diseases. Psoriasis affects both physical and psychosocial functions of the patients and decreases their quality of life. Depression plays an important role not only in promoting vascular changes, but also in the presence of a risk factor for the development of cardiovascular disease in the presence of psoriasis.

Aim: To perform the analysis of recent publications and to evaluate the relationship between psoriasis, cardiovascular diseases and mental disorders.

Objectives:

1. Evaluate the relationship between risk factors for psoriasis and other cardiovascular diseases.
2. To evaluate the importance of psoriasis in patients with cardiovascular diseases.
3. To evaluate the importance of mental health for diseases of the cardiovascular system in the presence of psoriasis.

Methods: A review of the articles published from 2010 to 2018. Search in the “PubMed” database was performed using search keywords: psoriasis, psoriasis risk factor, psoriasis cardiovascular pathology, psoriasis cardiology, psoriasis and depression, mental disorders in psoriasis. A review and analysis of 37 publications were performed.

Results and conclusions:

1. The analysed articles demonstrate that in patients with psoriasis, the risk of developing cardiovascular diseases increases with the older age, longer duration of the disease. Also, a significant relationship between psoriasis and obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia.
2. In patients with psoriasis, there is an increased risk of arterial hypertension and myocardial infarction; the severity of psoriasis is directly related to worse outcomes of cardiovascular diseases.
3. There is a significant relationship between the occurrence of depression and cardiovascular diseases occurring in patients with psoriasis.

Keywords: psoriasis, skin disease, cardiovascular.

Ryšys tarp žvynelinės, kardiovaskulinių patologijų ir psichikos sutrikimų

Tautvydas Rugelis¹, Agnė Markevičiūtė¹, Viktorija Černulytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

SANTRAUKA

Įvadas: Žvynelinė yra lėtinė atsinaujinančios eigos liga, susijusi su įvairiais gretutiniais susirgimais, tarp kurių yra ir kardiovaskulinės sistemos ligos. Žvynelinė sutrikdo tiek fizines, tiek psichosocialines paciento funkcijas, prastėja jų gyvenimo kokybė. Atliktuose tyrimuose nustatyta, jog depresija tarp žvyneline sergančių pacientų yra susijusi su uždegiminiais procesais kraujagyslėse. Tai reiškia, kad depresija atlieka svarbų vaidmenį ne tik skatinant kraujagyslių pokyčius, bet ir dalyvaujant kaip rizikos veiksnys širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimui, sergant žvyneline.

Tikslas: Atlikti pastarųjų metų publikacijų analizę ir įvertinti psoriazės ryšį su širdies ir kraujagyslių ligomis bei psichikos sutrikimais.

Uždaviniai:

1. Įvertinti ryšį tarp žvynelinės ir kitų kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių.
2. Įvertinti žvynelinės reikšmę sergant širdies ir kraujagyslių ligomis.
3. Įvertinti psichinės sveikatos reikšmę širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms, sergant žvyneline.

Metodai: Atlikta publikacijų, anglų kalba išspausdintų 2010 – 2018 metais, paieška duomenų bazėje „PubMed“. Naudoti paieškos raktažodžiai: žvynelinė, psoriazė rizikos veiksnys, psoriazė kardiovaskulinė patologija, psoriazė širdies ligos, psoriazė kardiologija, psoriazė ir depresija, psichiniai sutrikimai ir psoriazė. Atlikta 37 mokslinių straipsnių apžvalga ir analizė.

Rezultatai ir išvados:

1. Analizuotuose straipsniuose nustatyta, kad sergant žvyneline, rizika susirgti kardiovaskulinėmis ligomis didėja esant vyresniam amžiui, ilgesnei ligos trukmei, taip pat nustatytas reikšmingas ryšys tarp žvynelinės ir antsvorio, metabolinio sindromo bei dislipidemijos.
2. Sergant žvyneline, didėja rizika susirgti arterine hipertenzija bei patirti miokardo infarktą, o žvynelinės sunkumas tiesiogiai susijęs su blogesnėmis kardiovaskulinių ligų išveitimis.
3. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp žvynelinės metu pasireiškiančios depresijos ir kardiovaskulinių ligų atsiradimo.

Ivadas

Žvynelinė yra lėtinė atsinaujinančios eigos liga, susijusi su įvairiais gretutiniais susirgimais, tarp kurių yra ir kardiovaskulinės sistemos ligos [1]. Į žvynelinės patogenezės mechanizmą įtraukiami epidermio keratinocitai, odos kraujagyslių ir imuninės sistemos ląstelės (antigeną pateikiančios ląstelės, makrofagai, Th1 ir Th17). Padidėjusi keratinocitų ir kraujagyslių endotelio ląstelių proliferacija kartu su imuninių ląstelių infiltracija lemia epidermio ir kraujagyslių hiperplaziją, dėl to ryškėja tipinis odos pažeidimas - rausva plokštelė padengta pleiskanomis. Pagrindinis veiksnys, lemiantis lėtinio uždegimo vystymąsi yra aktyvuotų T ląstelių sąveika su monocitais/makrofagais, kuri veikia per Th17/IL-23 ašį [2]. Šie lėtinio uždegimo procesai gali būti vieni pagrindinių veiksnių, lemiančių aterosklerozės, o vėliau ir kardiovaskulinių ligų atsiradimą [1]. Be jų, uždegiminiuose procesuose taip pat dalyvauja neutrofilai, vyksta oksidacinis stresas, angiogenezė, o visi šie bendri uždegiminio proceso keliai pagrindžia ryšį tarp žvynelinės ir kardiovaskulinių ligų [3, 4]. Plataus genomo tyrimuose tarp žvyneline sergančių pacientų nustatytas genų, susijusių su kardiovaskulinėmis ligomis, paveldėjimas. Tai nurodo, kad šios ligos gali būti siejamos su tais pačiais genais, vis dėlto, kai kurie tyrimai neigia bendrus šių ligų genus, todėl reikalingi tolimesni tyrimai šioje srityje [5, 6]. Žvynelinė sutrikdo tiek fizines, tiek psichosocialines paciento funkcijas, prastėja jų gyvenimo kokybė [4]. Žinoma, kad psoriaze sergantiems pacientams dažnai pasireiškia įvairūs psichiatriniai sutrikimai: depresija, nerimas ir kiti [7]. Lakshmy S ir bendraautorių tyrimo metu žvyneline sergantiems pacientams, turintiems nerimo ir depresijos simptomų, PASI (angl. *Psoriasis*

Area and Severity Index) buvo žymiai didesnis, palyginti su tais, kuriems nepasireiškė nerimas ar depresija. Taip pat ištyrus 90 pacientų, sergančių psoriaze, 71 – turėjo sunkią depresiją [8]. Keliuose atvejų tipo tyrimuose

buvo nustatytas stiprus ryšys tarp psichozės ir žvynelinės [9, 10]. Be to, stiprus ryšys nustatytas ir tarp depresijos bei kardiovaskulinių ligų pasireiškimo. Egeberg A ir kt. tyrime ištirta, kad ūminė depresija yra siejama su širdies ir kraujagyslių ligomis bei insultu, o lėtinė depresija – tik su insultu [11]. Pasak Aberra TM ir bendraautorių atliktos analizės, depresija tarp žvyneline sergančių pacientų yra susijusi su jau minėtais uždegiminiais procesais kraujagyslėse. Tai reiškia, kad depresija atlieka svarbų vaidmenį ne tik skatinant kraujagyslių pokyčius, bet ir dalyvaujant kaip rizikos veiksnys širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimui [12].

Tikslas

Atlikti pastarųjų metų publikacijų analizę ir įvertinti psoriazės ryšį su širdies ir kraujagyslių ligomis bei psichikos sutrikimais.

Uždaviniai

1. Įvertinti ryšį tarp žvynelinės ir kitų kardiovaskulinių ligų rizikos veiksnių.
2. Įvertinti žvynelinės reikšmę sergant širdies ir kraujagyslių ligomis.
3. Įvertinti psichinės sveikatos reikšmę širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms, sergant žvyneline.

Metodika

Atlikta publikacijų, anglų kalba išspausdintų 2010 – 2018 metais, paieška duomenų bazėje „PubMed“. Naudoti paieškos raktažodžiai: žvynelinė, psoriazė rizikos veiksnys, psoriazė kardiovaskulinė patologija, psoriazė širdies ligos, psoriazė kardiologija, psoriazė ir

depresija, psichiniai sutrikimai ir psoriazė. Atlikta 37 mokslinių straipsnių apžvalga ir analizė.

Rezultatai

Pacientai, sergantys psoriaze, sutinkami kiekvieno gydytojo praktikoje. Įvairių tyrimų duomenimis, psoriaze serga iki 4% populiacijos [13]. Sergant žvyneline, rizika susirgti kardiovaskulinėmis ligomis didėja esant vyresniam amžiui, ilgesnei ligos trukmei ir kitiems rizikos veiksniams [14]. Psoriazė yra laikoma suaugusiųjų liga ir vaikams ji pasireiškia ypač retai, tuo tikslu JAV atliktame tyrime buvo išanalizuoti beveik 5mln. 0-17m. amžiaus vaikų ligos istorijų duomenys. Nustatyta, jog sergantys psoriaze vaikai buvo reikšmingai susiję su 5 kitais kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniais: nutukimu (ŠS 3.15, PI [2.46-4.05]), arterine hipertenzija (ŠS 2.63, PI [1.93-3.59]), cukriniu diabetu (ŠS 2.90, PI [1.90-4.42]), aritmijomis (ŠS 1.39, PI [1.02-1.88]), širdies vožtuvų patologijomis (ŠS 1.90, PI [1.07-3.37]) [15].

Psoriazė ir kiti kardiovaskulinės sistemos rizikos veiksniai

Psoriazė laikoma lėtine autoimunine liga, tačiau dauguma atliktų mokslinių tyrimų rodo, jog ši patologija dažniausiai būna ne vienintelė paciento lėtinė liga [16]. 2018m. Norvegų publikuotoje HUNT3 studijoje, kurioje išanalizuoti 2894 pacientų duomenys, nustatyta, jog pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia žvynelinės forma 1,94 karto dažniau turėjo antsvorį ($p < 0,05$), taip pat 1,91 karto dažniau sirgo metaboliniu sindromu ($p < 0,05$) [17]. Britų atliktoje metaanalizėje nustatyta, jog visiems pacientams, sergantiems žvyneline, šansų santykis dislipidemijai svyravo 1,04 – 5,55 ($p < 0,05$). Taip pat nustatytas teigiamas ryšys tarp žvynelinės sunkumo laipsnio ir dislipidemijos pasireiškimo [18]. Yra atlikta gana daug tyrimų, kuriuose vertinamas psoriazės ryšys su arterinės

hipertenzijos pasireiškimu. A.W. Armstrong su bendraautorais atliktoje metaanalizėje, į kurią buvo įtraukti 309469 atvejai, nustatyta, jog žvyneline sergančių pacientų ŠS sirgti AH yra 1,58 ($p < 0,05$). Suskirsčius pacientus į grupes pagal žvynelinės sunkumą, lengva forma sergančiųjų sirgti AH ŠS 1,30 ($p < 0,05$), vidutine forma – ŠS 1,49 ($p < 0,05$) [19]. Kitame didelių imčių tyrime JAV, kuris truko 10 metų, buvo registruojamos 77728 moterys, vertintas arterinės hipertenzijos pasireiškimas, fiksuojamas antihipertenzinių vaistų vartojimas. Atlikus analizę nustatyta, jog moterys, sirgusios arterine hipertenzija 6 ir daugiau metų, lyginant su sveikomis moterimis, turėjo didesnę riziką susirgti žvyneline (ŠS 1,27, $p < 0,05$). Taip pat įvertinta, jog tarp hipertenzija sergančių moterų didesnė rizika pasireikšti žvynelinei turėjo tos, kurios nevartojo antihipertenzinių medikamentų (ŠS 1,49, $p < 0,05$), lyginant su tomis, kurios vartojo (ŠS 1,31, $p < 0,05$) [20]. Nustatyta, jog net 59,2% atvejų, žvynelinės diagnozavimo metu, pacientai turėjo padidintą arterinį kraujo spaudimą ar sirgo arterine hipertenzija, kuri nebuvo gydoma [21]. Jaunoms moterims, sergančioms psoriaze, rasta padidėjusi rizika nėštumo metu susirgti nėščiąjų hipertenzija ar preeklampsija [22]. Arterinė hipertenzija pradinėse ligos stadijose dažniausiai būna besimptomė [23], todėl tinkamo gydymo pritaikymas pacientams, sergantiems žvyneline, įskaitant ir gyvenimo būdo keitimą, gali sumažinti kardiovaskulinių ligų pasireiškimo riziką ir pagerinti bendrą pacientų gyvenimo kokybę [24].

E. J. Armstrong su kolegomis 2013m. Amerikos širdies asociacijos žurnale išspausdino metaanalizę, į kurią buvo įtraukti 1980-2012m. tyrimai, kuriuose išanalizuota 201239 pacientų, sergančių žvyneline duomenys. Nustatyta, jog lengva žvynelinės forma reikšmingai didino riziką patirti miokardo infarktą (ŠS 1.29; $p < 0,05$). Tuo tarpu sunki žvynelinės forma didino riziką mirties nuo kardiovaskulinės patologijos (ŠS 1.39; $p < 0,05$), rizika patirti miokardo infarktą taip pat didesnė, negu sergant lengva žvynelinės forma (ŠS 1.70;

$p < 0,05$) [25]. 2017m. publikuota metaanalizė patvirtino ankstesnius duomenis, jog pacientai, sergantys lengva žvynelinės forma, turi padidėjusią riziką patirti miokardo infarktą ($\text{ŠS} = 1,20$, $p < 0,05$), tuo tarpu esant sunkiai žvynelinės formai, miokardo infarkto rizika išauga dar labiau ($\text{ŠS} = 1,70$, $p < 0,05$) [26]. Yra duomenų, jog psoriazė didina riziką pasireikšti naujam prieširdžių virpėjimui ($\text{ŠS} 1,42$; $p < 0,05$) [27], tačiau reikalingi papildomi tyrimai, siekiant įvertinti, ar psoriazės gydymas turi reikšmės prieširdžių virpėjimo pasireiškimo prevencijai.

Psichinių sutrikimų ir kardiovaskulinės sistemos ryšys sergant žvyneline

Yra žinoma, kad psoriazė susijusi su galimu neigiamu poveikiu psichinei sveikatai. Sergantieji turi didesnę depresijos, nerimo ir savižudybės pasireiškimo riziką lyginant su bendruoju gyventojų skaičiumi. Kurd HK ir kt. tyrime apskaičiuota, kad Jungtinėje Karalystėje per metus diagnozuojama daugiau kaip 10 400 depresijos atvejų, 7100 nerimo sutrikimų ir 350 savižudybių pasireiškimo kasmet sergantiesiems psoriaze [28]. Remiantis Danijos nacionalinio kohortinio tyrimo duomenimis, sunkių psoriazės atvejų depresijos dažnis buvo žymiai didesnis nei pacientams, kuriems buvo lengva psoriazė [29].

Daugelyje epidemiologinių tyrimų depresija buvo susijusi su širdies ir kraujagyslių sutrikimais, subklinikine ateroskleroze [30]. C reaktyvinis baltymas, kuris naudojamas kaip uždegimo bei širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos biologinis rodmuo, yra padidėjęs ir depresijos metu. Tai rodo, kad lėtinis uždegimas gali būti svarbus tarp depresijos bei širdies ir kraujagyslių ligų pasireiškimo [31]. Žinoma, kad pacientams, sergantiems psoriaze pasireiškia sunkesnis depresijos laipsnis [29], taip pat padidėja širdies ir kraujagyslių pažeidimo dažnis [25, 32]. Neseniai buvo įrodyta, kad tarp žvyneline sergančiųjų pacientų depresija siejama su padidėjusia miokardo

infarkto, insulto bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika [11]. Kohortinio tyrimo metu, buvo palyginti 36 psoriaze sergantys pacientai, kuriems iš istorijos žinoma, kad buvo pasireiškę depresijos simptomai, ir 36 psoriaze sergantieji, kurių istorijoje nebuvo depresijos pasireiškimo ar kitų psichinių sutrikimų. Analizėje nustatytas reikšmingai padidėjęs kraujagyslių uždegimo ir vainikinių arterijų pokyčių pasireiškimas pacientams, kuriems diagnozuota depresija, lyginant su tais, kuriems buvo tik psoriazė. Tyrime nustatyta, jog neskyrus sisteminio ar biologinio gydymo, ryšys tarp subklinikinės aterosklerozės ir depresijos buvo stipresnis, negu skyrus tinkamą gydymą [12]. Schmitt ir Ford tyrimo metu nustatyta, kad psichiatrinių sutrikimų bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika didėja kartu su psoriazės sunkumo lygiu [33].

Taigi, sergantieji žvyneline, kurie serga depresija ar kitais psichikos sutrikimais, turi būti atidžiai patikrinti, ar nėra širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių [12].

Išvados

1. Analizuotuose straipsniuose nustatyta, kad sergant žvyneline, rizika susirgti kardiovaskulinėmis ligomis didėja esant vyresniam amžiui, ilgesnei ligos trukmei, taip pat nustatytas reikšmingas ryšys tarp žvynelinės ir antsvorio, metabolinio sindromo bei dislipidemijos.
2. Sergant žvyneline, didėja rizika susirgti arterine hipertenzija bei patirti miokardo infarktą, o žvynelinės sunkumas tiesiogiai susijęs su blogesnėmis kardiovaskulinių ligų išėjimais.
3. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp žvynelinės metu pasireiškiančios depresijos ir kardiovaskulinių ligų atsiradimo.

Diskusija

Atliktoje mokslinių straipsnių analizėje stebimas stiprus žvynelinės ryšys su kardiovaskulinėmis ligomis bei psichinės sveikatos sutrikimais. Sergant žvyneline, pacientams dažniau nustatoma dislipidemija,

metabolinis sindromas, arterinė hipertenzija bei didėja rizika patirti miokardo infarktą. Šių susirgimų priklausomybę pagrindžia bendri lėtinio uždegiminio proceso keliai. Nustačius biocheminius uždegiminius rodiklius kraujyje ar uždegiminius pokyčius kraujagyslėse, atliekant pozitronų emisijos tomografiją [34], pacientams sergantiems žvyneline, didėja rizika susirgti depresija, visa tai nurodo stiprų uždegiminio proceso poveikį paciento sveikatai. Yra žinoma, kad žvynelinės sunkumas susijęs su kardiovaskulinių ligų blogomis išėjimais, todėl pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia žvyneline, turėtų būti papildomai tiriami dermatologų [35] arba siunčiami bendrosios praktikos gydytojui, siekiant tinkamai patikrinti ir iširti sergančiuosius dėl galimų kardiovaskulinių ligų, atliekant pagrindinius tyrimus: lipidogramą, gliukozės kiekio tyrimą, matuojant arterinį kraujo spaudimą bei suskaičiuojant kūno masės indeksą [36, 37]. Svarbu pacientus vertinti dėl galimų depresijos ar nerimo simptomų ir nukreipti juos atitinkamiems specialistams, kadangi nekreipiant psichinės sveikatos sutrikimų, kardiovaskulinių ligų eiga taip pat bus sunkesnė.

Literatūra

1. Ozden HK, Polat M, Ozturk S, Bugdayci G. Assessment of subclinical cardiac damage in chronic plaque psoriasis patients: a case control study. *Archives of Medical Sciences Atherosclerotic Diseases*. 2016;1(1):e126-e132.
2. Golden JB, McCormick TS, Ward NL. IL-17 in psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co-morbidities. *Cytokine*. 2013;62(2):195-201.
3. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. *Epidemiology. Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):377-390.
4. Hu SC-S, Lan C-CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(10):2211.
5. Lu Y, Chen H, Nikamo P et al. Association of cardiovascular and metabolic disease genes with psoriasis. *J. Investig. Dermatol*. 2013;133:836
6. Koch M, Baurecht H, Ried J S et al. Psoriasis and cardiometabolic traits: Modest association but distinct genetic architectures. *J. Investig. Dermatol*. 2015;135:1283–1293
7. Amanat M, Salehi M and Rezaei N. Neurological and psychiatric disorders in psoriasis. 2018; doi.org/10.1515/revneuro-2017-0108
8. Lakshmy S, Balasundaram S, Sarkar S. A Cross-sectional Study of Prevalence and Implications of Depression and Anxiety in Psoriasis. *Indian J Psychol Med*. 2015; 37(4): 434–440.
9. Shivakumar V, Agarwal SM, Bose A et al. Safety of transcranial direct current stimulation in alcohol-induced psychotic disorder with comorbid psoriasis. *Indian J. Psychol. Med*. 2016; 38, 71–73.
10. Marin, S.G., García, I.D.H., Pedrosa, N.M., García, M.O., and Garnica, V.M. (2017). Psychosis and psoriasis, the skin talks the truth. *Eur. Psychiatry* 41, S812.
11. Egeberg A, Khalid U, Gislason HG, et al. Impact of depression on risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death in patients with psoriasis: a Danish nationwide study. *Acta Derm. Venereol*. 2016; 96, 218–222.
12. Aberra T M, Joshi A A, Lerman J B et al. Self-reported depression in psoriasis is associated with subclinical vascular diseases. *Atherosclerosis*. 2016;251:219-225.
13. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, 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 Feb;133(2):377-85.
14. Gisbert JP, Domènech E, Fernández-Nebro A, Cañete JD, Ferrándiz C, Tornero J, García-Sánchez V, Panés J,

- Fonseca E, Blanco F, Rodríguez-Moreno J, Carreira P, Julià A, Marsal S, Rodríguez-Rodríguez L; IMID Consortium. Cardiovascular disease in immune-mediated inflammatory diseases: A cross-sectional analysis of 6 cohorts. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(26):e7308. doi: 10.1097/MD.00000000000007308.
15. Kwa L, Kwa MC, Silverberg JI. Cardiovascular comorbidities of pediatric psoriasis among hospitalized children in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec;77(6):1023-1029. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.034.
 16. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, Shin DB, Attor R, Troxel AB, Gelfand JM. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol*. 2013 Oct;149(10):1173-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
 17. Snekvik I, Nilsen TIL, Romundstad PR, Saunes M. Psoriasis and cardiovascular disease risk factors. The HUNT Study, Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Feb 3. doi: 10.1111/jdv.14835.
 18. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Mar;168(3):486-95. doi: 10.1111/bjd.12101.
 19. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013 Mar;31(3):433-42; discussion 442-3.
 20. Wu S, Han J, Li WQ, Qureshi AA. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2014 Sep;150(9):957-63. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.9957.
 21. Eder L, Harvey P, Chandran V, Rosen CF, Dutz J, Elder JT, Rahman P, Ritchlin CT, Rohekar S, Hayday R, Barac S, Feld J, Zisman D, Gladman DD. Gaps in Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Disease: An International Multicenter Study. *J Rheumatol*. 2018 Feb 1. pii: jrheum.170379. doi: 10.3899/jrheum.170379.
 22. Bröms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2018 Mar 15. doi: 10.2340/00015555-2923.
 23. McNaughton CD, Brody A, Levy PD. Appropriate Management of Asymptomatic Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1723-1724. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5925
 24. Mahyoodeen NG, Crowther NJ, Tikly M. Double trouble: psoriasis and cardiometabolic disorders. *Cardiovasc J Afr*. 2017 Dec 13;28:1-6. doi: 10.5830/CVJA-2017-055.
 25. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2:e000062.
 26. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Arch Dermatol Res*. 2017 Apr;309(3):225-228. doi: 10.1007/s00403-016-1712-1.
 27. Upala S, Shahnawaz A, Sanguankeo A. Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *J Dermatolog Treat*. 2017 Aug;28(5):406-410. doi: 10.1080/09546634.2016.1255703.
 28. Kurd HK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895.
 29. Jensen P, Ahlehoff O, Egeberg A, et al. Psoriasis and new-onset depression: a Danish nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96, 39-42.
 30. Alcantara C, Muntner P, Edmondson D, et al. Perfect storm: concurrent stress and depressive symptoms increase risk of myocardial infarction or death.

- Circulation. Cardiovascular quality and outcomes. 2015;8:146-154.
31. Hughes MF, Patterson CC, Appleton KM, et al. Predictive Value of Depressive Symptoms for All-Cause Mortality: Findings From the PRIME Belfast Study Examining the Role of Inflammation and Cardiovascular Risk Markers. *Psychosomatic medicine*. 2016; doi: 10.1097/PSY.0000000000000289
32. Li WQ, Han JL, Manson JE, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *The British journal of dermatology*. 2012; 166:811-818.
33. Schmitt, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *JEADV* 2010, 24, 885–892.
34. MA, Yao J, Playford MP, Gelfand JM, Mehta NN. Visceral Adiposity in Psoriasis is Associated With Vascular Inflammation by (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Beyond Cardiometabolic Disease Risk Factors in an Observational Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb;11(2 Pt 2):349-357. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.014.
35. Bonanad C, González-Parra E, Rivera R, Carrascosa JM, Daudén E, Olveira A, Botella-Estrada R. Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Implications in Psoriasis Associated With Cardiovascular Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Nov;108(9):800-808. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.023.
36. Tom WL, Playford MP, Admani S, Natarajan B, Joshi AA, Eichenfield LF, Mehta NN. Characterization of Lipoprotein Composition and Function in Pediatric Psoriasis Reveals a More Atherogenic Profile. *J Invest Dermatol*. 2016 Jan;136(1):67-73. doi: 10.1038/JID.2015.385.
37. Mansouri B, Kivelevitch D, Natarajan B, Joshi AA, Ryan C, Benjegerdes K, Schussler JM, Rader DJ, Reilly MP, Menter A, Mehta NN. Comparison of Coronary Artery Calcium Scores Between Patients With Psoriasis and Type 2 Diabetes. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1;152(11):1244-1253. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2907.