

# Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ψωρίαση: Μια αναθεωρημένη προσέγγιση

Π. Ανυφαντή<sup>1</sup>  
Α. Μαργούτα<sup>2</sup>  
Α. Χιονίδου<sup>2</sup>  
Μ. Ξανθοπούλου<sup>1</sup>  
Ε. Γκαλιαγκούση<sup>2</sup>

Κ. Γούλας<sup>2</sup>  
Α. Λαζαρίδης<sup>2</sup>  
Χ. Σάββα<sup>1</sup>  
Μ. Κρίτσα<sup>1</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρότι η ψωρίαση αποτελεί κατά κύριο λόγο μια χρόνια φλεγμονώδη διαταραχή του δέρματος, τα επιδημιολογικά δεδομένα αναδεικνύουν μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης, ειδικά στις πιο σοβαρές μορφές της, και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ανεξάρτητα από τον αυξημένο επιπολασμό των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που απαντά σε ασθενείς με ψωρίαση, η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να δρα συνεργικά προάγοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ανάπτυξη επιταχυνόμενης αθηροσκληρώσεως, υποκλινικής αγγειακής βλάβης και ακολούθως κλινικά εμφανείς καρδιαγγειακές εκδηλώσεις. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται ως ένας πρώιμος πρόδρομος της αθηροσκληρώσεως, με προγνωστική αξία για την ανάπτυξη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων. Μια ενδελεχής κατανόηση των μηχανισμών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση μπορεί να ανοίξει τον δρόμο για την ανάπτυξη εργαλείων πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου μεγαλύτερης ακρίβειας και πιθανώς θεραπευτικών στόχων που στοχεύουν στη μείωση του αυξημένου καρδιαγγειακού φορτίου που σχετίζεται με την ασθένεια. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της χρόνιας φλεγμονής και άλλων σημαντικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση. Παρέχεται μια ανασκόπηση μελετών που εφαρμόζουν τους πιο ευρέως χρησιμοποιημένους κυκλοφορούντες και αγγειακούς βιοδείκτες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση. Θα συζητηθεί επίσης και ο αντίκτυπος της συστηματικής θεραπείας της ψωρίασης στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών.

**Λέξεις-κλειδιά:** ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ψωρίαση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, αθηροσκληρώση, κυκλοφορούντες βιοδείκτες, αγγειακοί βιοδείκτες

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο του δέρματος με αναφερόμενο επιπολασμό περίπου 2% στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, που πυροδοτείται και διατηρείται από τις απορρυθμισμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φυσικών και προσαρμοστικών συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>1,2</sup>. Ωστόσο, οι δερματικές εκδηλώσεις δεν είναι η μόνη κλινική ένδειξη της νόσου. Αυξημένος

κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών και μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων έχει παρατηρηθεί σταθερά σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>3</sup>. Αν και αυτοί οι ασθενείς συχνά χαρακτηρίζονται από ένα δυσμενές καρδιομεταβολικό προφίλ, ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στην ψωρίαση φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την ασθένεια<sup>1,2</sup>. Παθοφυσιολογικά, κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη υπόθεση της αθηροσκληρώσεως διαδραματίζει η αμοιβαία αλληλεπίδραση μεταξύ της φλεγμονής και της ενδοθη-

<sup>1</sup>Β' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

<sup>2</sup>Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 892259 • E-mail: address: panyfan@hotmail.com

λιακής δυσλειτουργίας, όπως έχει περιγραφεί σε άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες διαταραχές<sup>4</sup>. Η συνέργειά τους πυροδοτεί και, αυξάνει την ακολουθία της επιταχυνόμενης αθηροσκληρωσης, τις υποκλινικές βλάβες οργάνων-στόχων και τελικά, τις κλινικά εμφανείς καρδιαγγειακές εκδηλώσεις<sup>4,5</sup>.

Έχοντας υπόψη ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται πρόδρομος της καρδιαγγειακής νόσου<sup>6</sup>, η πληρέστερη κατανόηση αυτής της διεργασίας στην ψωρίαση θα μπορούσε να προτείνει πιθανές παρεμβάσεις για την έγκαιρη αναγνώριση και πιο αποτελεσματική παρακολούθηση ατόμων υψηλού κινδύνου. Επομένως, η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει σε μια συνολική αξιολόγηση του ρόλου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση, με έμφαση σε μηχανισμούς που προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οδηγούν στη συνέχεια σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Θα αναλυθούν μελέτες που παρέχουν στοιχεία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας χρησιμοποιώντας κλασικούς καθώς και νέους δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση. Τέλος, παρατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις ειδικών συστηματικών θεραπειών της ψωρίασης στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Για τον σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο PubMed για τον εντοπισμό σχετικών άρθρων δημοσιευμένων στα αγγλικά, χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους ιατρικούς όρους: “psoriasis”, “endothelial dysfunction”, “cardiovascular disease” και “atherosclerosis”.

### **Καρδιαγγειακή νοσηρότητα και συννοσηρότητα στην ψωρίαση**

Η ψωρίαση σχετίζεται με πολλαπλές καρδιαγγειακές παθήσεις (στεφανιαία νόσο, ισχαιμική καρδιακή νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και εγκεφαλικό επεισόδιο), οι οποίες συμβάλλουν στην αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας<sup>7,8</sup>. Η δύναμη αυτής της συσχέτισης φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα με τη βαρύτητα της ψωριασικής νόσου<sup>9</sup>. Ο **Πίνακας 1** συνοψίζει σχετικές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις (δημοσιευμένες την τελευταία δεκαετία), που υποστηρίζουν τη συσχέτιση της ψωρίασης με τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Ο ρόλος των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να είναι καθοριστικός

στην εγκατάσταση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ψωρίαση, παρότι νεότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της ανεξάρτητης συσχέτισης της ψωρίασης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, ο επιπολασμός των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σαφώς αυξημένος μεταξύ των ασθενών με ψωρίαση σε σύγκριση με άτομα που δεν πάσχουν από ψωρίαση, όπως η ισχαιμική καρδιακή νόσος, οι περιφερικές αγγειακές παθήσεις, ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο<sup>8</sup>. Επιπλέον, αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις έχουν αναδείξει τη συσχέτιση της ψωρίασης με αυξημένα ποσοστά αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Raaby et al., οι ψωριασικοί ασθενείς, ειδικά εκείνοι με σοβαρή ψωρίαση, είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιαγγειακός θάνατος)<sup>10</sup>. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, η μελέτη Dhana et al. έδειξε αυξημένο κίνδυνο για όλους τους παράγοντες κινδύνου και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με ψωρίαση, ειδικά σε εκείνους με σοβαρή ψωρίαση, σε σύγκριση με εκείνους χωρίς ψωρίαση<sup>11</sup>. Ωστόσο, όσοι είχαν ήπια νόσο δεν παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας<sup>11</sup>. Πιο πρόσφατα, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου στην ψωρίαση από τους Kaiser et al., όπως αξιολογήθηκε με υπολογιστική τομογραφία και στεφανιαία βαθμολογία ασβεστίου (Coronary Calcium Score)<sup>12</sup>. Κατά συνέπεια, διαθέσιμα επιδημιολογικά δεδομένα παρέχουν αξιόπιστες ενδείξεις για μια ισχυρή σχέση μεταξύ της ψωρίασης και της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, που αποδίδεται, τουλάχιστον εν μέρει, στο δυσμενές προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Περαιτέρω πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διαλευκάνουν τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές διεργασίες που οδηγούν στην εγκατάσταση κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου, όπως περιγράφονται παρακάτω.

### **Παθοφυσιολογία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση: Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής**

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται ως απώλεια της φυσιολογικής αγγειακής διαστολής ως απάντηση σε βιολογικά και μηχανικά ερεθίσματα, που ση-

Πίνακας 1.

Μελέτες	Είδος μελετών	Καρδιαγγειακές παθήσεις	Παρωχημακά χαρακτηριστικά	Σημαντικότερα αποτελέσματα
H. Kaiser et al. 2019	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Στεφανιαία νόσος (CAD)	14 κατάλληλες μελέτες. 1.427 ασθενείς με φθορίαση και 9.670 υγιείς	Ασθενείς με φθορίαση (RR = 1,14, 95% CI: 1,04-1,26; p = 0,004). Για πιο σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις (CCS > 100) ο κίνδυνος αυξάνεται επιπλέον (RR = 1,71, 95% CI: 1,28-2,30; p < 0,001)
A. Dhana et al. 2018	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακή θνησιμότητα	12 κατάλληλες μελέτες. 5 μελέτες περιλάμβαναν 285.675 φθοριασικούς ασθενείς, 3 μελέτες με 188.223 ασθενείς με ήπια φθορίαση και 4 μελέτες με 17.317 ασθενείς με σοβαρή φθορίαση	Συνολικό RR = 1,15 (95% CI: 1,09-1,21, I <sup>2</sup> = 65,9%, P = 0,02) σε ασθενείς με φθορίαση. Συνολικό RR = 1,05 (95% CI: 0,92-1,20, I <sup>2</sup> = 90,3%, P < 0,001) για ήπια φθορίαση. Συνολικό RR = 1,38 (95% CI: 1,09-1,74, I <sup>2</sup> = 91,0%, P < 0,001) για σοβαρή φθορίαση
L. Raaby et al. 2017	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	13 υψηλής ποιότητας μελέτες παρακολούθησης	Κίνδυνος εργαζομετρικού επεισοδίου (HR = 1,10, 95% CI: 1,0-1,19) και εμφράγματος (HR = 1,20, 95% CI: 1,06-1,35), σε ασθενείς με μέτριας μορφής φθορίαση. Ο συνδυασμένος κίνδυνος για εργαζομετρικό (HR = 1,38, 95% CI: 1,20-1,60), έμφραγμα (HR = 1,70, 95% CI: 1,18-2,43) και καρδιαγγειακό θάνατο (HR = 1,37, 95% CI: 1,13-1,67) ήταν αυξημένος σε ασθενείς με σοβαρή φθορίαση
A. Pietrzak et al. 2013	Ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακά συμβάντα	4 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 10 μελέτες κοόρτης.	Αυξημένος κίνδυνος για καρδιαγγειακές παθήσεις σε ασθενείς με φθορίαση συγκρινόμενοι με υγιείς (OR = 1,28; 95% CI: 1,18-1,38)
E. Armstrong et al. 2013	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	9 κατάλληλες μελέτες που περιλάμβαναν συνολικά 201.239 ασθενείς με ήπια και 17.415 ασθενείς με σοβαρή φθορίαση	Κίνδυνος για έμφραγμα μυοκαρδίου (RR = 1,29; 95% CI: 1,02 έως 1,63) και εργαζομετρικό επεισόδιο (RR = 1,12; 95% CI: 1,08 έως 1,16) στην ήπια φθορίαση. Σημαντικά αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας (RR = 1,39; 95% CI: 1,11 έως 1,74), έμφραγμα (RR = 1,70; 95% CI: 1,32 έως 2,18), και εργαζομετρικό επεισόδιο (RR = 1,56 95% CI: 1,32 έως 1,84) σε ασθενείς με βραχιά μορφής φθορίαση
E. Samarasekera et al. 2013	Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακές παθήσεις, εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	Από τις 14 μελέτες, 10 ήταν κοόρτης βασισμένες στον γενικό πληθυσμό, και το δείγμα ασθενών με φθορίαση κυμαινόταν από 462 έως 130.976	Ο σχετικός κίνδυνος (RR) που αφορά τον γενικό πληθυσμό ήταν 1,37 (95% CI: 1,17-1,60) για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, 3,04 (95% CI 0,65-14,35) για έμφραγμα μυοκαρδίου, και 1,59 (95% CI 1,34-1,89) για εργαζομετρικό επεισόδιο
I. Miller et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Καρδιαγγειακή νόσος, ισχαιμική καρδιοπάθεια, αγγειοπάθεια, αθηροσκληρόση, εργαζομετρικές παθήσεις, καρδιαγγειακή θνησιμότητα, διαβητική υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο	75 μελέτες που συμπεριλαμβάνονταν έως 503.686 ασθενείς και 29.686.694 υγιείς	Συνολική καρδιαγγειακή νόσος (OR = 1,4; 95% CI: 1,2-1,7), ισχαιμική καρδιοπάθεια (OR = 1,5; 95% CI: 1,2-1,9), περιφερική αγγειακή πάθηση (OR = 1,5; 95% CI: 1,2-1,8), και αθηροσκληρόση (OR = 1,1; 95% CI: 1,1-1,2), εργαζομετρικές παθήσεις (OR = 1,1; 95% CI 0,9-1,3) και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (OR = 0,9; 95% CI: 0,4-2,2), διαβητής (OR = 1,9 95% CI: 1,5-2,5), υπέρταση (OR = 1,8 95% CI: 1,6-2,0), δυσλιπιδαιμία (OR = 1,5 95% CI: 1,4-1,7), παχυσαρκία βάρους BMI (OR = 1,8 95% CI: 1,4-2,2), παχυσαρκία βάρους κολοκαυλάτου (OR = 1,6; 95% CI: 1,2-2,3) και μεταβολικό σύνδρομο (OR = 1,8; 95% CI: 1,2-2,8)
L. Miller et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Ολική LDL, τριγλυκερίδια, συστολική πίεση, διαστολική πίεση, BMI, περίμετρος μέσης, γλυκόζη αίματος (fasting and non-fasting), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	59 μελέτες με 18.666 ασθενείς και 50.724 υγιείς	Οι φθοριακοί ασθενείς έχουν υψηλότερη ολική χοληστερόλη WMD = 8,83 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI: 2,94-14,72, P = 0,003. Υψηλότερη LDL WMD = 9,90 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 1,56-18,20, P = 0,020. Υψηλότερα τριγλυκερίδια WMD = 16,32 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 12,02-20,63, P < 0,001. Υψηλότερη συστολική πίεση (WMD = 4,77 mmHg, 95% CI 1,62-7,92, P = 0,003). Υψηλότερη διαστολική πίεση (WMD = 2,99 mmHg, 95% CI 0,60-5,38, P = 0,014). Υψηλότερο BMI (WMD = 0,73 kg m <sup>-2</sup> , 95% CI 0,37-1,09, P < 0,001). Υψηλότερη περιμετρος μέσης (WMD = 3,61 cm, 95% CI 2,12-5,10, P < 0,001). Υψηλότερη γλυκόζη ταχείας μέτρησης [WMD = 3,52 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 0,64-6,41, P = 0,017]. Υψηλότερη γλυκόζη [11,70 mg dl <sup>-1</sup> , 95% CI 11,24-12,15, P < 0,001 (= 0,65 mmol L <sup>-1</sup> )] και υψηλότερη γλυκοζυλιωμένη (1,09 mmol mol <sup>-1</sup> , 95% CI 0,87-1,31, P < 0,001)
M. Gaeta et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακή νόσος, συνολική θνησιμότητα, συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος	13 μελέτες. 1.684.032 person-year στους φθοριασικούς ασθενείς και 43.146.770 person-year στους υγιείς	Ασθενείς με φθορίαση εμφανίζουν αυξημένο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τους υγιείς [RR = 1,24 (CI: 1,18-1,31); P < 0,00001], σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο OEM [RR = 1,24 (1,11-1,39); P < 0,00001], αγγειοπάθειες [RR = 1,27 (1,12-1,43); P < 0,00001] και συνολικής θνησιμότητας [RR = 1,41 (0,97-2,04); P < 0,00001]
W. Gu et al. 2013	Μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή νόσος, στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειοπάθεια, καρδιαγγειακή θνησιμότητα	15 μελέτες κοόρτης	Κίνδυνος εργαζομετρικού επεισοδίου (RR = 1,26; 95% CI, 1,12 έως 1,41; p < 0,0001). Κίνδυνος εμφράγματος (RR, 1,32; 95% CI, 1,13 έως 1,55; p = 0,001). Καρδιαγγειακή πάθηση (RR, 1,47; 95% CI, 1,30 έως 1,6; p < 0,0001). Συνδυασμένος κίνδυνος RRs = 1,39 (95% CI, 1,03 έως 1,86; p = 0,03) για στεφανιαία νόσο, 1,55 (95% CI, 1,02 έως 2,34; p = 0,04) για περιφερική αγγειακή νόσο και 1,33 (95% CI, 1,00 έως 1,77; p = 0,05) για καρδιαγγειακή θνησιμότητα
T. Xu et al. 2012	Μετα-ανάλυση	Εργαζομετρικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου	7 μελέτες κοόρτης	Η φθορίαση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εργαζομετρικού επεισοδίου (RR = 1,21; 95% CI 1,04-1,4) και εμφράγματος μυοκαρδίου (RR = 1,22; 95% CI 1,05-1,42) ξεχωριστά. Σημαντικές ενδείξεις ετερογένειας παρατηρήθηκαν και στις δύο αναλύσεις υποομάδων (P < 0,001, I <sup>2</sup> = 86,8% και P < 0,001, I <sup>2</sup> = 83,1%).

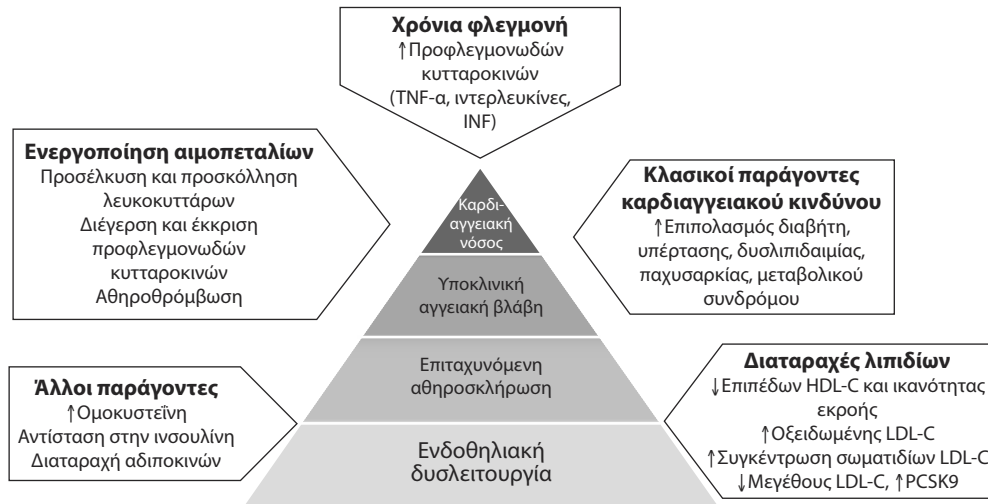
ματοδοτεί την παθολογική μετάβαση του ενδοθηλίου σε μια μη προσαρμοστική κατάσταση ως αποτέλεσμα της μείωσης της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO)<sup>13</sup>. Θεωρείται πρωταρχική διεργασία για την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, η ανάπτυξη της οποίας περιλαμβάνει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ενδοθηλίου, των κυκλοφορούντων λιπιδίων, των αιμοπεταλίων και του ανοσοποιητικού συστήματος<sup>14-19</sup>. Σε ασθενείς με ψωρίαση, διάφοροι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κυκλοφορούντων προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, των δραστικών μορφών οξυγόνου, της οξειδωμένης LDL-C και των αυτοαντισωμάτων, άμεσα και έμμεσα ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και βλάπτουν τη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα μειωμένη αγγειακή χαλάρωση, αυξημένη προσκόλληση λευκοκυττάρων, αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα και δημιουργία μικροπεριβάλλοντος που προάγει τη θρόμβωση<sup>15,20</sup>. Λόγω της ενεργοποίησης ανοσο-μεσολαβούμενων μηχανισμών στην ψωρίαση, το αγγειακό ενδοθήλιο παρουσιάζει φαινότυπο που προάγει τη φλεγμονή με περαιτέρω προαγωγή της χημειοταξίας και των προαθηρογόνων και αγγειακών μορίων προσκόλλησης, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), της ιντερλευκίνης-1 (IL-1), της IL-6 και της οικογένειας κυτοκινών IL-17, της ιντερφερόνης και μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1). Η ενεργοποίηση των μορίων αυτών οδηγεί σε αγγειακή αρτηριακή φλεγμονή και άμεσο αγγειακό τραυματισμό που προκαλείται από τις κυτοκίνες<sup>20,21</sup>. Οι μηχανισμοί της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση παρουσιάζονται στο **Σχήμα 1**.

Καθώς η αθηροσκληρωτική διαδικασία αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως φλεγμονώδης διεργασία, οι μηχανισμοί της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης σε χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα έχουν γίνει θέμα αυξανόμενου ενδιαφέροντος<sup>22</sup>. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της καρδιαγγειακής νόσου στην ψωρίαση φαίνονται πολύπλοκοι και δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Ωστόσο, η επαγόμενη από την ψωρίαση ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να ενεργοποιήσει ή να επιτείνει την προϋπάρχουσα αθηροσκλήρωση, η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην ανάπτυξη κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου<sup>22-24</sup>.

Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή μεταβάλλει δομι-

κά και λειτουργικά τις λιποπρωτεΐνες με τρόπους που δεν μπορούν να γίνουν αντιληπτοί μέσω των τυπικών μετρήσεων των λιπιδίων<sup>25</sup>. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί στη μετατροπή της LDL-C σε μικρά, πυκνά σωματίδια που ασκούν προ-αθηρογόνο δράση<sup>25</sup>. Επιπλέον, η δυσλιπιδαιμία συνδέεται ανεξάρτητα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>26,27</sup>, ενώ οι λιποπρωτεΐνες εμπλέκονται στη δημιουργία οξειδωτικού στρες<sup>26,28</sup>. Η οξειδωμένη LDL-C ρυθμίζει τη διαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) μέσω μείωσης της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθετάσης του αζώτου (endothelial NO synthase, eNOS) ή μέσω ενισχυμένου μεταβολισμού του NO από την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (asymmetric dimethylarginine, ADMA), έναν ενδογενή ανταγωνιστικό αναστολέα της eNOS<sup>27,29,30</sup>. Οι διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ είναι κοινές στην ψωρίαση και θεωρείται ότι συμβάλλουν ουσιαστικά στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>31</sup>. Ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα HDL-C, αυξημένη συγκέντρωση σωματιδίων LDL-C και μειωμένο μέγεθος LDL-C, καθώς και αυξημένα επίπεδα προπρωτεϊνικής κονβερτάσης συμπτιλισίνης/κεξίνης τύπου 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) συγκριτικά με άτομα που δεν πάσχουν από ψωρίαση<sup>31-33</sup>.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων θεωρείται ένας άλλος ισχυρός μεσολαβητής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση<sup>34</sup>. Εκτός από τη συνεισφορά τους στις ψωριασικές δερματικές βλάβες, τα αιμοπετάλια είναι βασικοί ρυθμιστές φλεγμονής, ανοσοποιητικής λειτουργίας και αθηροθρόμβωσης. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συμβάλλουν ουσιαστικά στην ψωρίαση που σχετίζεται με φλεγμονή από διέγερση και έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών<sup>18,35</sup>. Διαιωνίζουν τη στρατολόγηση, την προσκόλληση και την κύλιση των λευκοκυττάρων κατά μήκος του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου, προάγοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αθηροσκλήρωση και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>36</sup>. Οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν αυξημένη κυκλοφορία βιοδεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, όπως αιμοπεταλιακά μικροσωματίδια, διαλυτή p-σελεκτίνη, συσσωματώματα αιμοπεταλίων-λεμφοκυττάρων και συσσωματώματα αιμοπεταλίων-ουδετερόφιλων<sup>37</sup>. Αιμοπετάλια που προέρχονται από ασθενείς με ψωρίαση αυξάνουν την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με έως και 20πλάσια αύξηση στις κυτοκίνες που προέρχονται από το ενδοθήλιο όπως η



**Σχήμα 1.** Οι μηχανισμοί της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση περιλαμβάνουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ενδοθηλίου, των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, των κυκλοφορούντων λιπιδίων και αιμοπεταλίων και του αυξημένου επιπολασμού των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτοί οι παράγοντες δρουν συνεργικά ενεργοποιώντας άμεσα και έμμεσα τα ενδοθηλιακά κύτταρα και επηρεάζοντας τη λειτουργία τους, με αποτέλεσμα να ευοδώνεται μια προ-αθηρογόνος κατάσταση, η επακόλουθη ανάπτυξη υποκλινικής αγγειακής βλάβης και, τελικά, η εγκατάσταση κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου.

IL-1β και IL-8<sup>35</sup>. Στην ψωρίαση, τα αιμοπετάλια προάγουν την έκκριση IL-17 από τα CD4+ λεμφοκύτταρα και επάγουν *in vitro* ενδοθηλιακό τραυματισμό και απόπτωση, διεργασίες που προάγονται περαιτέρω μέσω του σχηματισμού εξωκυτταρικών ουδετεροφιλικών «παγίδων», μια διαδικασία γνωστή ως NETosis<sup>38,39</sup>.

Τέλος, αν και λιγότερο καθιερωμένα, άλλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα ασθενών με ψωρίαση μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Για παράδειγμα, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι αυξημένα στην ψωρίαση και συσχετίζονται με τη βαρύτητα της ασθένειας<sup>27</sup>. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη προάγει το οξειδωτικό στρες και έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών παθήσεων<sup>40,41</sup>. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνή στην ψωρίαση. Ως αγγειοδραστική ορμόνη, η ινσουλίνη προάγει την αγγειοδιαστολή με τρόπο εξαρτώμενο από το NO, αυξάνει την αγγειοδιαστολή και παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα<sup>42</sup>. Ομοίως, οι αδιπνεκτίνες εμφανίζονται απορρυθμισμένες σε ασθενείς με ψωρίαση, ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας που αποτελεί συχνή συννοσηρότητα, αλλά και ανεξάρτητα από αυτή, συμβάλλουν στη δερματική φλεγμονή με έναν πιθανό παθογενετικό ρόλο στην ψωρίαση<sup>16</sup>. Στην ψωρίαση, αδιπνεκτίνες που προάγουν τη φλεγμονή μπορεί να απελευθερωθούν στο

περιφερικό αίμα ως αποτέλεσμα φλεγμονής του λιπώδους ιστού<sup>16</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα αδιπνεκτίνης καταστέλλουν τη φλεγμονή και τις ανοσολογικές αποκρίσεις, ενώ τα χαμηλά επίπεδα, συμπεριλαμβανομένης της λεπτίνης και της ρεισοτίνης σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου ή καρδιαγγειακών νοσημάτων<sup>16</sup>.

### Αξιολόγηση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση

Λαμβάνοντας υπόψη την παθοφυσιολογική και κλινική σημασία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αξιολογήσουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην ψωρίαση, χρησιμοποιώντας τόσο κυκλοφορούντες όσο και αγγειακούς βιοδείκτες.

#### – Κυκλοφορούντες βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση

Η μέτρηση στο περιφερικό αίμα των επιπέδων της ADMA, της οξειδωμένης LDL, των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (endothelial progenitor cells, EPCs), του ενδοθηλιακού γλυκοάλυκα και των ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (endothelial microvesicles, EMVs) αντιπροσωπεύει αξιόπιστους κυκλοφορούντες βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αλλά εφαρμόζονται επί του παρόντος μόνο ως ερευνητικά εργαλεία<sup>6</sup>.

Οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ADMA, ενός ισχυρού αναστολέα eNOS της οδού L-αργινίνης-NO, που συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου, υποδηλώνοντας σημαντικό ρόλο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθογένεση της ψωρίασης<sup>27</sup>. Σε αντίθεση, η ADMA δεν αυξήθηκε σε μια μικρότερη μελέτη που αφορούσε ήπια έως μέτρια ψωριασικού τύπου πλάκα σε ασθενείς με χαμηλού έως μέτριου βαθμού συστηματική φλεγμονή<sup>43</sup>. Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει την οξειδωμένη LDL ως δείκτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση. Σε μια μεγάλη μελέτη 252 ασθενών με ψωρίαση και χωρίς, τα άτομα παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α), οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης (α) και οξειδωμένης HDL<sup>44</sup>. Αντίθετα, μια μικρότερη μελέτη με 79 ασθενείς με ψωρίαση και 80 χωρίς ψωρίαση απέτυχε να αναδείξει τυχόν διαφορές στα επίπεδα της οξειδωμένης LDL<sup>45</sup>. Αξιοσημείωτο γεγονός στην προηγούμενη μελέτη είναι ότι η οξειδωμένη LDL συσχετίστηκε σημαντικά με μη ασβεστοποιημένη επιβάρυνση στεφανιαίας πλάκας που αξιολογήθηκε με στεφανιαία αξονική αγγειογραφία<sup>44</sup>.

Ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας, πρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων εντός των αιμοφόρων αγγείων, ρυθμίζει τη διαπερατότητα των αιμοφόρων αγγείων και την ομοιόσταση. Σε μια μεγάλη μελέτη 297 ψωριασικών ασθενών και 150 μαρτύρων, το πάχος του γλυκοκάλυκας σε υπογλώσσια μικροαγγεία μειώθηκε μεταξύ των ασθενών και συσχετίστηκε με τη δραστηριότητα της νόσου, την αθηροσκλήρωση των καρωτίδων, τη μειωμένη εφεδρεία στεφανιαίας ροής και τους δείκτες παραμόρφωσης του μυοκαρδίου που αξιολογήθηκαν με απεικόνιση speckle tracking<sup>46</sup>. Τα EPCs είναι τα προγονικά κύτταρα τα οποία είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε λειτουργικά ενδοθηλιακά κύτταρα, διατηρώντας την αγγειογένεση και την προαγωγή της αγγειακής αποκατάστασης σε ισχαιμικές παθήσεις. Σε μέτρηση ασθενών με ψωρίαση τα επίπεδα των κυκλοφορούντων EPCs βρέθηκαν σημαντικά μειωμένα σε σύγκριση με τους υγιείς και παρατηρήθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου<sup>47</sup>. Ομοίως, μια άλλη μελέτη που στρατολόγησε ασθενείς με ψωρίαση και δερματικές πλάκες παρουσίασε μειωμένα επίπεδα EPCs, καθώς και ανεξάρτητη συσχέτιση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity), έναν καλά εδραιωμένο δείκτη αρτηριακής σκληρίας<sup>48</sup>. Αντι-

θέτως, αυτά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε μια πιο πρόσφατη μελέτη<sup>17</sup>. Η microRNA (miRNA) έκφραση και ιδιαίτερα τα κυκλοφορούντα miR-200 ήταν θετικά σχετιζόμενα με δείκτες καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας όπως η αριστερή κοιλιακή μάζα<sup>49</sup>.

Τα μικροσωματίδια είναι μικρά κυστίδια (0,1-1 μm) που απελευθερώνονται από την πλασματική μεμβράνη ως αποτέλεσμα κυτταρικής ενεργοποίησης ή απόπτωσης. Τα EMVs εμφανίζουν πολυδύναμες σημαντικές βιολογικές ιδιότητες και συμβάλλουν στην αγγειακή ομοιόσταση<sup>50</sup>. Τα επίπεδά τους αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οξεία και χρόνια στεφανιαία νόσος<sup>51-53</sup>, αλλά και σε ασθενείς με χρόνια αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα<sup>54</sup>. Σε ασθενείς με ψωρίαση έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα EMVs<sup>14,55</sup>. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις EMVs στην ψωρίαση ανεξάρτητα των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου<sup>55</sup>. Μια άλλη μελέτη έδειξε υψηλότερη αναλογία EMVs/EPCs σε ασθενείς με ψωρίαση, η οποία ανεξαρτήτως συσχετίζεται με υψηλότερο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ενός καθιερωμένου δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης<sup>19,56</sup>. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα αυξημένα EMVs στην ψωρίαση μπορεί να μην αντιπροσωπεύουν απλώς μια συνέπεια της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά μπορεί επίσης να έχουν ρόλο στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης που οδηγεί σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση.

#### *Αγγειακοί δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ψωρίαση*

Οι πιο ευρέως εφαρμοσμένες, μη επεμβατικές αγγειακές μέθοδοι για τη λειτουργική αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας περιλαμβάνουν τη ροομετρία και απεικόνιση με τη χρήση λέιζερ Doppler (Laser Doppler Flowmetry/Laser Doppler Imaging, LDF/LDI) και την τεχνική της μεσολαβούμενης από τη ροή διαστολής (Flow-Mediated Dilation) της βραχιόνιας αρτηρίας, η οποία επί του παρόντος θεωρείται ως η «χρυσή» μη επεμβατική μέθοδος, με προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα, ειδικά για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου<sup>57</sup>. Αρχετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην ψωρίαση με FMD (που συνοψίζονται σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση), δείχνοντας χαμηλότερες μετρήσεις FMD

μεταξύ ασθενών σε σύγκριση με υγιείς. Αν και οι τεχνικές laser Doppler έχουν κυρίως εφαρμοσθεί για την αξιολόγηση της αγγειακής αιμάτωσης εντός των πλακών παρά για την αξιολόγηση της συστηματικής μικροκυκλοφορίας στην ψωρίαση<sup>58</sup>, η εξαρτώμενη από το NO αγγειοδιαστολή μετριάστηκε σε ασθενείς με ψωρίαση σε μια μικρή μελέτη με χρήση LDF και συσχετίστηκε με τον βαθμό ψωριασικής συμπτωματολογίας<sup>59</sup>. Άλλες αγγειακές μέθοδοι που εστιάζονται στην αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως η ποσοτική στεφανιογραφία και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), υπόκεινται σε σημαντικούς περιορισμούς, συμπεριλαμβανομένης της ακτινοβολίας, της αναπαραγωγικότητας και του κόστους. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 1.427 ασθενών με ψωρίαση χωρίς προηγούμενη στεφανιαία νόσο και 9.670 μαρτύρων έδειξε υψηλότερο επιπολασμό και επιβάρυνση της στεφανιαίας αρτηριακής νόσου μεταξύ ασθενών, που ανιχνεύεται με CCS με ή χωρίς καρδιακή CT αγγειογραφία<sup>12</sup>. Χρησιμοποιώντας τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων <sup>18</sup>F-φλουοροδοξυγλυκόζης, μια τυχοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη έδειξε υψηλότερη αγγειακή φλεγμονή στην ανιούσα αορτή ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση σε σύγκριση με τους υγιείς<sup>60</sup>. Ομοίως, η αρτηριακή φλεγμονή ήταν πιο έντονη στους ασθενείς με ήπια ψωρίαση σε σύγκριση με τους υγιείς με χρήση της ίδιας μεθόδου<sup>61</sup>.

Συνεπώς, υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους παραπάνω κυκλοφορούντες και αγγειακούς βιοδείκτες που φαίνεται να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμπλέκεται στην ανάπτυξη της επιταχυνόμενης αθηροσκληρωσης στην ψωρίαση. Επεκτείνοντας περαιτέρω αυτή την ιδέα, η πιθανή βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά από επιτυχή έλεγχο της φλεγμονής που σχετίζεται με την ψωρίαση αποτελεί αντικείμενο πολλών μελετών τα τελευταία χρόνια.

### **Ο αντίκτυπος των φαρμακολογικών παρεμβάσεων στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία της ψωρίασης**

Μέχρι σήμερα, οι τοπικές θεραπείες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο για την αντιμετώπιση των ήπιων μορφών ψωρίασης που συνήθως καλύπτει λιγότερο από 5% της επιφάνειας του σώματος<sup>62</sup>. Ωστόσο, οι ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νόσο, οι οποίοι βρίσκονται πιθανώς σε υψηλότερο καρδιαγγειακό κίν-

δυνο με βάση όσα ειπώθηκαν παραπάνω, είναι υποψήφιοι για νεότερες συστηματικές θεραπείες ως θεραπεία πρώτης γραμμής<sup>63,64</sup>. Η παρατήρηση ότι αυτές οι θεραπείες θα μπορούσαν να στοχεύουν τη συνδυασμένη από τη νόσο αγγειακή δυσλειτουργία και να βελτιώσουν τους βιοδείκτες του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>65</sup>, έχει αρκετές εφαρμογές στην πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ψωρίαση, που ερευνάται εντατικά τα τελευταία χρόνια.

#### *Αναστολείς Παράγοντα-α Νέκρωσης Όγκων (TNF-α).*

Οι αναστολείς του παράγοντα-α νέκρωσης όγκου (adalimumab, certolizumab, etanercept ή infliximab) έδειξαν προστατευτικό καρδιαγγειακό προφίλ σε πολλαπλές, κυρίως μη επεμβατικές μελέτες της ψωρίασης. Υπάρχει η εικασία ότι αυτή η ενέργεια πιθανώς μεσολαβείται από την ευεργετική τους επίδραση στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>66</sup>. Επί του παρόντος δεν υπάρχει ισχυρή, σαφής ένδειξη για σημαντική ευεργετική επίδραση των βιολογικών αντι-TNF-α παραγόντων στην ενδοθηλιακή λειτουργία στην ψωρίαση<sup>66,67</sup>, αν και υπάρχουν ορισμένα πολλά υποσχόμενα δεδομένα. Ενώ ο αποκλεισμός του TNF-α δεν οδήγησε σε σημαντική μεταβολή των επιπέδων FMD<sup>68</sup>, η θεραπεία με αναστολείς TNF-α συσχετίστηκε με σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα των ενδοθηλιακών και αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>69</sup>. Μια μικρή μελέτη κοόρτης εντόπισε σημαντική βελτίωση των δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (μόριο ενδοκυτταρικής προσκόλλησης ορού 1 και FMD) μετά από θεραπεία βραχείας διάρκειας με adalimumab<sup>70</sup>. Το adalimumab έχει δείξει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και βελτιωμένο FMD σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>71</sup>. Αντίθετα, μια πρόσφατη τυχοποιημένη κλινική μελέτη, που χρησιμοποίησε <sup>18</sup>F-FDG PET-CT για την αξιολόγηση της αγγειακής φλεγμονής, δεν ανίχνευσε καμία υπεροχή του adalimumab έναντι της φωτοθεραπείας ή του εικονικού φαρμάκου<sup>72</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχοποιημένων κλινικών δοκιμών, δεν υπήρξε καμία ευεργετική επίδραση στους απεικονιστικούς βιοδείκτες (φλεγμονή αορτικών αγγείων ή FMD) καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που εκτίθενται σε adalimumab<sup>73</sup>. Η θεραπεία με etanercept αύξησε τον αριθμό EPC σε μια μικρή διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη, υποδεικνύοντας βελτιωμένη ενδογενή ενδοθηλιακή αναγεννητική

ικανότητα, αλλά η μεσολαβούμενη από τη ροή διαστολή της βραχιόνιας αρτηρίας και η μεσολαβούμενη από τη νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή δεν τροποποιήθηκαν με τη θεραπεία<sup>74</sup>.

#### *Αναστολείς IL-17 και IL-23*

Οι αναστολείς IL-17 στοχεύουν είτε το σύμπλοκο IL-17 (secukinumab, ixekizumab και bimekizumab) ή τον υποδοχέα του (brodalumab). Η secukinumab δεν έδειξε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στην αορτική αγγειακή φλεγμονή (αξιολογημένη από 18F-FDG PET/CT) σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή τόσο σε βραχυπρόθεσμη όσο και σε μακροπρόθεσμη παρακολούθηση<sup>75</sup>. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη CARIMA (αξιολόγηση καρδιαγγειακών δεικτών κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν θεραπεία με secukinumab) έδειξε τον προστατευτικό ρόλο της secukinumab στην ενδοθηλιακή κυτταρική λειτουργία όπως αξιολογήθηκε με την FMD<sup>76</sup>. Πρόσφατα, το πιθανό όφελος ενός μειωμένου διαστήματος δόσεων του φαρμάκου έχει εξεταστεί σε ασθενείς με μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα και σε εκείνους με μη βέλτιστες ανταποκρίσεις<sup>77,78</sup>. Η ustekinumab αναστέλλει τόσο την IL-12 όσο και την IL-23 στοχεύοντας την κοινή τους υπομονάδα, την p40. Θετικά αποτελέσματα της επίδρασης του ustekinumab στην αγγειακή φλεγμονή παρατηρήθηκαν με τη χρήση 18F-FDG PET/CT<sup>79</sup>. Ωστόσο, τα επίπεδα κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών και αιμοπεταλιακών μικροσωματιδίων παρέμειναν αμετάβλητα στους ασθενείς με ψωρίαση που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με αντι-IL-12/23, ανεξαρτήτως κλινικής βελτίωσης<sup>80</sup>. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιελάμβανε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, το ustekinumab, όχι όμως και το secukinumab, προκάλεσε βραχυπρόθεσμη μείωση της φλεγμονής των αγγείων της αορτής, ενώ η FMD παρέμεινε αμετάβλητη. Ωστόσο, αυτές οι μειώσεις δεν διατηρήθηκαν μακροπρόθεσμα<sup>73</sup>. Η υπόθεση της μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν ustekinumab<sup>81</sup> αμφισβητήθηκε περαιτέρω σε αρκετές μελέτες μη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ως προς τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ TNF-a αναστολέων και θεραπείας με ustekinumab ή εικονικό φάρμακο<sup>82-85</sup>. Η επίδραση των νεότερων αναστολέων IL-23 και άλλων πρόσφατα εγκεκριμένων αναστολέων κυτοκινών (guselkumab, tildrakizumab και risankizumab) στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παραμένει υπό

διερεύνηση<sup>86-92</sup>.

#### *Από του στόματος συστηματικές θεραπείες*

Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, η συστηματική θεραπεία με εστέρες φουμαρικού οξέος οδήγησε σε βελτίωση της ενδοθηλιακής αγγειοδιασταλτικής λειτουργίας που αξιολογείται με πληθυσμογραφία της φλεβικής απόφραξης (venous occlusion plethysmography)<sup>93</sup>. Μεθοτρεξάτη, απρεμιλάστη, ασιρετίνη και κυκλοσπορίνη είναι από του στόματος διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την ψωρίαση. Ωστόσο, στοιχεία σχετικά με τις προστατευτικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή νόσο στην ψωρίαση υπάρχουν κυρίως για τη μεθοτρεξάτη<sup>94,95</sup>, η οποία έχει δείξει ουδέτερες βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με ψωρίαση<sup>96</sup>. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων αυτών των θεραπευτικών μέσων στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ψωρίαση.

#### **Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές**

Η ψωρίαση, ειδικά στις σοβαρές μορφές της, είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αρκετοί μηχανισμοί που προκαλούνται από την ψωρίαση προάγουν την ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η οποία δρα συνεργικά με τη χρόνια φλεγμονή και ενεργοποιεί ή ενισχύει προϋπάρχουσα αθηροσκλήρωση στην ψωρίαση. Οι διαθέσιμες μελέτες σε ανθρώπους που χρησιμοποιούν τους πιο ευρέως εφαρμοζόμενους κυκλοφορούντες και αγγειακούς βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας παρέχουν κλινικά στοιχεία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα των βιοδεικτών της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση, όσον αφορά την πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου, πρέπει να αντιμετωπιστεί περαιτέρω. Επιπλέον, εικάζεται ότι ο αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και στη συνέχεια να τροποποιήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρά τη δημοσίευση ορισμένων ενθαρρυντικών δεδομένων, είναι επιτακτική ανάγκη για ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία από μεγάλες, κατάλληλα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες σχετικά με τη δυνατότητα παρατεταμένων ευεργετικών επιδράσεων στη λειτουργία του ενδοθηλίου από τις ειδικές θεραπείες για την ψωρίαση. Τέλος, οι μελλοντικές μελέτες θα



πρέπει να διερευνηθούν εάν οι παρεμβάσεις που στοχεύουν συγκεκριμένα στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε ασθενείς με ψωρίαση μπορούν να προσφέρουν σταδιακά οφέλη στη διαμόρφωση τόσο της χρόνιας φλεγμονής όσο και του κινδύνου μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου.

## SUMMARY

P. Anyfanti, K. Goulas, A. Margouta, A. Lazaridis, A. Chionidou, C. Savva, M. Xanthopoulou, M. Kritska, E. Gkaliagkousi

### Endothelial dysfunction in psoriasis: A revised approach

*Arterial Hypertension* 2024; 33: 98-109.

Although psoriasis is primarily a chronic inflammatory skin disorder, epidemiological data highlight a significant association between psoriasis, especially in its most severe forms, and cardiovascular morbidity and mortality. Regardless of the increased prevalence of classical cardiovascular risk factors in patients with psoriasis, chronic inflammation seems to act synergistically to promote endothelial dysfunction and the development of accelerated atherosclerosis, subclinical vascular damage, and subsequently, clinically evident cardiovascular manifestations. Endothelial dysfunction is considered an early precursor of atherosclerosis, with prognostic value for the development of future cardiovascular events. A thorough understanding of mechanisms underlying endothelial dysfunction in psoriasis may pave the way for developing more accurate cardiovascular disease risk assessment tools and possibly therapeutic targets to reduce the increased cardiovascular disease burden associated with the disease. This review summarizes the available evidence for the role of chronic inflammation and other important pathophysiological mechanisms in the development of endothelial dysfunction in psoriasis. We provide a review of studies applying widely used circulating and vascular biomarkers of endothelial dysfunction in patients with psoriasis. We also address the impact of systemic treatment for psoriasis on endothelial dysfunction and cardiovascular disease risk.

Key-words: endothelial dysfunction, psoriasis, cardiovascular disease risk, atherosclerosis, circulating biomarkers, vascular biomarkers

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet* 2015; 386(9997): 983-94.
- Ogdie A, Yu YD, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015 Feb 1; 74(2): 326-32.
- Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther* 2020; 37: 2017-33.
- Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis: the Role of Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2020; 22(8): 56.
- Aksu K, Donmez A, Keser G. Inflammation-Induced Management Thrombosis: Mechanisms, Disease Associations and management. *Current Pharmaceutical Design* 2012; 18: 1478-93.
- Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. Vol. 17, *Current Hypertension Reports* Current Medicine Group LLC 1; 2015.
- Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. Vol. 37, *Rheumatology International* Springer Verlag; 2017. p. 97-105.
- Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: A population-based study. *JAMA Dermatology* 2013 Oct; 149(10): 1173-9.
- Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. Vol. 69, *Journal of the American Academy of Dermatology* Mosby Inc.; 2013. p. 1014-24.
- Choudhary S, Patel R, Pradhan D, et al. Psoriasis and cardiovascular disorders: association or epiphenomenon? Meta-analysis of observational studies. *3 Biotech* 2020 Mar 1; 10(3).
- Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Archives of Dermatological Research* 2017 Apr 1; 309(3): 225-8.
- Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019 May 1; 80(5): 1332-43.
- Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KMA, Skov L, Hansen PR. Coronary Artery Disease Assessed by Computed Tomography in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* 2019 Nov 1; 235(6): 478-87.
- Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis: the Role of Hypertension. Vol. 22, *Current Hypertension Reports* Springer; 2020.
- Pietrzak A, Bartosińska J, Chodorowska G, Szepietowski JC, et al. Cardiovascular aspects of psoriasis: an updated review. *Int J Dermatol* 2013 Feb; 52(2): 153-62.
- Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease [Internet]. Vol. 303, *Clinica Chimica Acta* 2001. Available from: [www.elsevier.com/locate/clinchim](http://www.elsevier.com/locate/clinchim)
- Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV* 2006; 20: 52-5.
- Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2010 Aug; 24(8): 885-92.

19. Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function. *Frontiers in bioscience* (Landmark edition). 2011; 16: 1873-97.
20. Pelletier F, Garnache-Ottou F, Angelot F, et al. Increased levels of circulating endothelial-derived microparticles and small-size platelet-derived microparticles in psoriasis. Vol. 131, *Journal of Investigative Dermatology* Nature Publishing Group; 2011. p. 1573-6.
21. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. Vol. 15, *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG; 2014. p. 11324-49.
22. Lynch M, Bao B, Ahern T, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol* 2017 Nov; 56(11): 1103-18.
23. Patschan D, Sugiarto N, Henze E, et al. Early endothelial progenitor cells and vascular stiffness in psoriasis and psoriatic arthritis. *European Journal of Medical Research* 2018 Nov 9; 23(1).
24. Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, et al. Activated Platelets Induce Endothelial Cell Inflammatory Response in Psoriasis via COX-1. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2020; 1340-51.
25. Pirro M, Stingeni L, Vaudo G, et al. Systemic inflammation and imbalance between endothelial injury and repair in patients with psoriasis are associated with pre-clinical atherosclerosis. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015 Aug 11; 22(8): 1027-35.
26. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. Vol. 78, *Biochemical Pharmacology* Elsevier Inc.; 2009. p. 539-52.
27. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol* 2020 Jan 15; 10: 3096.
28. Förstermann U, Li H. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. Vol. 164, *British Journal of Pharmacology* 2011. p. 213-23.
29. Borén J, John Chapman M, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Vol. 41, *European Heart Journal* Oxford University Press; 2020. p. 2313-30.
30. Afsin A, Kaya H, Suner A, et al. Plasma atherogenic indices are independent predictors of slow coronary flow. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. 2021 Dec 20; 21(1): 608. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02432-5>
31. Bilgiç Ö, Altinyazar HC, Baran H, Ünlü A. Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine-NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis. *Archives of Dermatological Research* 2015 Jul 18; 307(5): 439-44.
32. van der Zwan LP, Scheffer PG, Dekker JM, Stehouwer CDA, Heine RJ, Teerlink T. Systemic inflammation is linked to low arginine and high ADMA plasma levels resulting in an unfavourable nos substrate-to-inhibitor ratio: The Hoorn study. *Clinical Science* 2011 Jul; 121(2): 71-8.
33. Holzer M, Wolf P, Curcic S, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity. *Journal of Lipid Research* 2012 Aug; 53(8): 1618-24.
34. Garshick MS, Baumer Y, Dey AK, et al. Characterization of PCSK9 in the Blood and Skin of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2021 Feb 1; 141(2): 308-15.
35. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis* 2012 Sep; 224(1): 218-21.
36. Sorokin A v, Domenichiello AF, Dey AK, et al. Bioactive Lipid Mediator Profiles in Human Psoriasis Skin and Blood HHS Public Access. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2018; 138(7): 1518-28. Available from: [www.jidonline.org](http://www.jidonline.org), and at <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.003>.
37. Sorokin A v., Norris PC, English JT, et al. Identification of proresolving and inflammatory lipid mediators in human psoriasis. *Journal of Clinical Lipidology* 2018 Jul 1; 12(4): 1047-60.
38. Fan Z, Wang L, Jiang H, Lin Y, Wang Z. Platelet Dysfunction and Its Role in the Pathogenesis of Psoriasis. Vol. 237, *Dermatology* S. Karger AG; 2021. p. 56-65.
39. Weber B, Merola JF, Husni ME, di Carli M, Berger JS, Garshick MS. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Novel Mechanisms and Evolving Therapeutics. Vol. 23, *Current Atherosclerosis Reports* Springer; 2021.
40. Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leukocyte integrins: Role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. Vol. 147, *Pharmacology and Therapeutics* Elsevier Inc.; 2015. p. 123-35.
41. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. Platelet activation in patients with psoriasis: Increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2010 Apr; 62(4): 621-6.
42. Teague HL, Varghese NJ, Tsoi LC, Dey AK, Garshick MS, Silverman JI, et al. Neutrophil Subsets, Platelets, and Vascular Disease in Psoriasis. *JACC: Basic to Translational Science* 2019 Feb 1; 4(1): 1-14.
43. Sanz-Martínez MT, Moga E, Sánchez Martínez MA, et al. High Levels of Platelet-Lymphocyte Complexes in Patients with Psoriasis Are Associated with a Better Response to Anti-TNF- $\alpha$  Therapy. *Journal of Investigative Dermatology* 2020 Jun 1; 140(6): 1176-83.
44. Vila L, Cullaré C, Solá J, et al. Cyclooxygenase activity is increased in platelets from psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1991 Nov; 97(5): 922-6.
45. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. Vol. 17, *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG; 2016.
46. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997 Jun 11; 277(22): 1775-81.
47. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. Vol. 111, *Circulation* 2005. p. 1448-54.
48. Usta M, Yurdakul S, Aral H, et al. Vascular endothelial function assessed by a noninvasive ultrasound method and serum asymmetric dimethylarginine concentrations

- in mild-to-moderate plaque-type psoriatic patients. *Clinical Biochemistry* 2011 Sep; 44(13): 1080-4.
49. Sorokin A v., Kotani K, Elnabawi YA, et al. Association between oxidation-modified lipoproteins and coronary plaque in psoriasis an observational cohort study. *Circulation Research* 2018; 123(11): 1244-54.
  50. Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, Baurecht H, Mrowietz U. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis. *Experimental Dermatology* 2014; 23(5): 322-5.
  51. Ikonomidis I, Pavlidis G, Lambadiari V, Rafouli-Stergiou P, Makavos G, Thymis J, et al. Endothelial glycocalyx and microvascular perfusion are associated with carotid intima-media thickness and impaired myocardial deformation in psoriatic disease. *Journal of Human Hypertension* 2021 Nov 25;
  52. Batycka-Baran A, Paprocka M, Krawczenko A, Kantor A, Duś D, Szepietowski JC. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells (CD133+/KDR+) in patients with plaque psoriasis. *Dermatology* 2012 Oct; 225(1): 88-92.
  53. Liu JH, Chen Y, Zhen Z, et al. Relation between endothelial progenitor cells and arterial stiffness in patients with psoriasis. *Journal of Dermatology*. 2016 Aug 1; 43(8): 888-93.
  54. Ridger VC, Boulanger CM, Angelillo-Scherrer A, et al. Microvesicles in vascular homeostasis and diseases position paper of the european society of cardiology (ESC) working group on atherosclerosis and vascular biology. *Thrombosis and Haemostasis* 2017; 117(7): 1296-316.
  55. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Vasileiadis I, et al. Endothelial Microvesicles Circulating in Peripheral and Coronary Circulation Are Associated with Central Blood Pressure in Coronary Artery Disease. *American Journal of Hypertension* 2019 Nov 15; 32(12): 1199-205.
  56. Gkaliagkousi E, Nikolaidou B, Gavriilaki E, et al. Increased erythrocyte- and platelet-derived microvesicles in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2019 Sep 1; 16(5): 458-65.
  57. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Yiannaki E, et al. Platelet microvesicles are associated with the severity of coronary artery disease: comparison between peripheral and coronary circulation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021 May 1; 51(4): 1138-43.
  58. Anyfanti P, Gavriilaki E, Nikolaidou B, et al. Patients with autoimmune chronic inflammatory diseases present increased biomarkers of thromboinflammation and endothelial dysfunction in the absence of flares and cardiovascular comorbidities. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2021; 51(4): 1138-43.
  59. Takeshita J, Mohler ER, Krishnamoorthy P, et al. Endothelial cell-, platelet-, and monocyte/macrophage-derived microparticles are elevated in psoriasis beyond cardiometabolic risk factors. *Journal of the American Heart Association* 2014; 3(1).
  60. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2013 Sep 20; 168(1): 344-51.
  61. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis. Vol. 95, *Medicine* (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2016.
  62. Lacarrubba F, Pellacani G, Gurgone S, Verzi AE, Micali G. Advances in non-invasive techniques as aids to the diagnosis and monitoring of therapeutic response in plaque psoriasis: A review. Vol. 54, *International Journal of Dermatology* Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 626-34.
  63. Alba BK, Greaney JL, Ferguson SB, Alexander LM. Endothelial function is impaired in the cutaneous microcirculation of adults with psoriasis through reductions in nitric oxide-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2018; 314: 343-9. Available from: www.ajpheart.org
  64. Kaur S, Shafiq N, Dogra S, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based evaluation of systemic and vascular inflammation and assessment of the effect of systemic treatment on inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: A randomized placebo-controlled pilot study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2018 Nov 1; 84(6): 660-6.
  65. Youn SW, Kang SY, Kim SA, Park GY, Lee WW. Subclinical systemic and vascular inflammation detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with mild psoriasis. *Journal of Dermatology* 2015 Jun 1; 42(6): 559-66.
  66. Menter A, M Griffiths CE. Psoriasis 2 Current and future management of psoriasis [Internet]. Vol. 370, www.thelancet.com. 2007. Available from: www.thelancet.com
  67. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews* John Wiley and Sons Ltd; 2013.
  68. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019 Apr 1; 80(4): 1029-72.
  69. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 65(1): 137-74.
  70. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: Results of a prospective longitudinal observational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011 Oct; 25(10): 1187-93.
  71. Knowles L, Nadeem N, Chowieczyk PJ. Do anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  biologics affect subclinical measures of atherosclerosis and arteriosclerosis? A systematic review. Vol. 86, *British Journal of Clinical Pharmacology* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 837-51.
  72. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis and Rheumatology* 2018 Mar 1; 70(3): 408-16.
  73. Wegner J, Karbach S, Drosos I, et al. TNF- $\alpha$  blockade may lead to improvement of vascular function in psoriasis patients. *Exp Dermatol* 2022 Feb; 31(2): 237-41.
  74. Avgerinou G, Tousoulis D, Siasos G, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha treatment with adalimumab improves significantly endothelial function and decreases inflammatory process in patients with chronic psoriasis.

- International Journal of Cardiology 2011 Sep 15; 151(3): 382-3.
75. Pelletier F, Garnache-Ottou F, Biichlé S, et al. Effects of anti-TNF- $\alpha$  agents on circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in psoriasis. Vol. 23, *Experimental Dermatology* 2014. p. 924-5.
  76. Holzer G, Hoke M, Sabeti-Sandor S, et al. Disparate effects of adalimumab and fumaric acid esters on cardiovascular risk factors in psoriasis patients: results from a prospective, randomized, observer-blinded head-to-head trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2021 Feb 1; 35(2): 441-9.
  77. Mehta NN, Shin DB, Joshi AA, et al. Effect of 2 psoriasis treatments on vascular inflammation and novel inflammatory cardiovascular biomarkers: A randomized placebo-controlled trial. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2018 Jun 1; 11(6).
  78. González-Cantero A, Ortega-Quijano D, Álvarez-Díaz N, et al. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Investigative Dermatology* 2021 Oct 1; 141(10): 2402-11.
  79. Hayek SS, Neuman R, Kavtaradze N, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism with etanercept improves endothelial progenitor cell counts in patients with psoriasis: etanercept, vascular function and endothelial progenitor cells in psoriasis. *International journal of cardiology* 2015 Mar 1; 182: 387-9.
  80. Gelfand JM, Shin DB, Duffin KC, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). *Journal of Investigative Dermatology* 2020 Sep 1; 140(9): 1784-93.e2.
  81. von Stebut E, Reich K, Thaçi D, et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *Journal of Investigative Dermatology* 2019 May 1; 139(5): 1054-62.
  82. Kim BS, Lee WK, Pak K, et al. Ustekinumab treatment is associated with decreased systemic and vascular inflammation in patients with moderate-to-severe psoriasis: Feasibility study using 18 F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019 May 1; 80(5): 1322-31.
  83. Ho JC, Lee CH, Lin SH. No significant reduction of circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in patients with psoriasis successfully treated with anti-IL12/23. *BioMed Research International*. 2016; 2016.
  84. Langley RG, Papp K, Gottlieb AB, et al. Safety results from a pooled analysis of randomized, controlled phase II and III clinical trials and interim data from an open-label extension trial of the interleukin-12/23 monoclonal antibody, briakinumab, in moderate to severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013 Oct; 27(10): 1252-61.
  85. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013 May; 27(5): 622-7.
  86. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Final results from 5 years of follow-up. *British Journal of Dermatology* 2013 Apr; 168(4): 844-54.
  87. Lee MP, Desai RJ, Jin Y, Brill G, Ogdie A, Kim SC. Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy with Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatology* 2019 Jun 1; 155(6): 700-7.
  88. Ryan C, Craig Leonardi BcL, Krueger JG, et al. Association Between Biologic Therapies for Chronic Plaque Psoriasis and Cardiovascular Events A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
  89. Boehncke S, Fichtlscherer S, Salgo R, et al. Systemic therapy of plaque-type psoriasis ameliorates endothelial cell function: Results of a prospective longitudinal pilot trial. Vol. 303, *Archives of Dermatological Research* 2011. p. 381-8.
  90. Prodanowich S, Ma F, Tayler K, Pezon C, Fasihi T, Kirsner R. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2005 Feb; 52(2): 262-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962204016457>
  91. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nation wide cohort. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015 Jun 1; 29(6): 1128-34.