

Ψωρίαση και σακχαρώδης διαβήτης

Σ. Στεφανίδου

Περίληψη

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή, που παραδοσιακά είχε θεωρηθεί πως εκδηλώνεται μόνο από το δέρμα και τις αρθρώσεις. Η επιστημονική βιβλιογραφία, όμως, που συνδέει την ψωρίαση με τον σακχαρώδη διαβήτη και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αυξάνεται ταχέως τα τελευταία χρόνια. Όλο και περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση αυτών των νοσημάτων και τον ρόλο της ψωρίασης ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Αυτές οι φαινοτυπικά διαφορετικές καταστάσεις έχουν παρόμοιες αιτιοπαθολογικές διαταραχές, όπως η χρόνια φλεγμονή, η αγγειογένεση, το οξειδωτικό stress και παράλληλα η προδιάθεση για την εκδήλωσή τους σχετίζεται με την ύπαρξη συγκεκριμένων γονιδιακών επιτόπων. Η φλεγμονή μπορεί να αποτελεί μια πιθανή αιτιοπαθολογική βάση για τον συσχετισμό ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη, καθώς φαίνεται ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετη εξήγηση μπορεί να είναι η συστηματική αγωγή για την ψωρίαση με στεροειδή ή άλλες θεραπείες που προάγουν την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Η ευρεία βιβλιογραφία που συνδέει την ψωρίαση με τον σακχαρώδη διαβήτη έχει οδηγήσει σε αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών φροντίδας ασθενών με ψωρίαση. Συγκεκριμένα, συστήνεται οι ιατροί να ελέγχουν τακτικά τους ασθενείς αυτούς για μεταβολικές διαταραχές και να εφαρμόζουν κατάλληλες στρατηγικές πρόληψης, ειδικά όταν η νόσος είναι σοβαρή. Για την καλύτερη κατανόηση του ρόλου της ενεργότητας και της βαρύτητας της ψωρίασης ως ανεξαρτήτων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη, καθώς επίσης και της επίδρασης της θεραπείας της ψωρίασης στη μεταβολή του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη, απαιτούνται περισσότερες μελέτες.

Εισαγωγή

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, η οποία κλινικά χαρακτηρίζεται από ερυθριματώδεις περιγεγραμμένες πλάκες που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια^{1,2}. Αποτελεί μια από τις συνηθέστερες δερματολογικές παθήσεις, καθώς προσβάλλει περίπου 1.5%-3% των ενηλίκων^{3,4}. Ο επιπολασμός της ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων γεωγραφικών περιοχών του κόσμου⁵, η επίπτωση όμως στα δύο φύλα είναι ισότιμη². Περίπου 6% με 11% των ασθενών με ψωρίαση εμφανίζει και αρθρίτιδα (ψωριασική αρθρίτιδα)^{6,7}. Η έκταση της επιφάνειας σώματος που προσβάλλε-

ται ποικίλλει από <2% σε ήπιες περιπτώσεις (στο 80% των ασθενών περίπου) μέχρι την εκτεταμένη δερματική συμμετοχή σε πιο βαριές μορφές (στο 20% των ασθενών)⁸.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από την έντονη διήθηση της στιβάδας των κερατινοκυττάρων από Τ λεμφοκύτταρα και οι φλεγμονώδεις διαδικασίες βασίζονται σε ένα περίπλοκο γενετικό υπόβαθρο. Πιθανοί επίτοποι για την ψωρίαση έχουν βρεθεί στα χρωμοσώματα 4 και 17 και στην HLA-C περιοχή του χρωμοσώματος 6. Περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, όπως τραυματισμοί, λοιμώξεις, φάρμακα (π.χ. β αποκλειστές, λίθιο, ανθελονοσιακά) και άγχος, θεωρείται ότι εκλύουν τη νόσο σε προδιατεθειμένα άτομα².

Στην παθογένεια της νόσου πιθανόν εμπλέκονται μεσολαβητές των χημειοτακτικών παραγόντων των λευκών αιμοσφαιρίων, αυξητικοί παράγοντες, συστήματα επαγωγής σήματος και Τ λεμφοκύτταρα. Συγκεκριμένα, η παθοφυσιολογία της ψωρίασης χαρακτηρίζεται από την αύξηση της αντιγονικής παρουσίας, την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων και την παραγωγή Th1 και Th17 κυτταροκινών, όπως ιντερλευκίνη (IL) 22, ιντερφερόνη γ, TNF-α και IL-6, IL-17, IL-22, αντίστοιχα^{1,9,10}. Αυτές οι κυτταροκίνες, που φαίνεται πως διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ψωρίασης, μπορούν να ενεργοποιήσουν τα κερατινοκύτταρα άμεσα ή μέσω δενδριτικών και μακροφάγων κυττάρων, οδηγώντας σε αυξημένη διήθηση της στιβάδας των κερατινοκυττάρων, καθώς και παραγωγή άλλων κυτταροκινών (TNF-α) και αυξητικών παραγόντων που επιτείνουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες^{10,11}. Η ψωρίαση, επίσης, συσχετίζεται με δείκτες συστηματικής φλεγμονής, όπως αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP)¹²⁻¹⁴. Οι ανοσολογικές ανωμαλίες που οδηγούν στην ανάπτυξη της ψωρίασης υποδεικνύουν ότι αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο και για άλλα νοσήματα που σχετίζονται με φλεγμονή. Ειδικότερα η φλεγμονή θεωρείται πως είναι αιτία αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση, όπως και σε άλλες παθήσεις με συστηματική φλεγμονή, για παράδειγμα, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο¹⁵. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν πως οι ασθενείς με ψωρίαση εμφανίζουν μεταβολικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και τη δυσλιπιδαιμία. Αυτές οι διαταραχές αυξάνουν και τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης και σακ-

χαρώδους διαβήτη.¹⁶

Από την άλλη πλευρά, τα τελευταία χρόνια υπάρχει πολύ μεγάλο ενδιαφέρον για τον ρόλο της ήπιας φλεγμονής και της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος στην παθογένεια του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Έτσι, μετά την αρχική διατύπωση της υπόθεσης προ δεκαετίας, πολλές μελέτες κατέδειξαν ότι δείκτες φλεγμονής, πρωτεΐνες οξείας φάσης και η IL-6 (μία από τις βασικότερες κυτταροκίνες στην οξεία φλεγμονώδη απόκριση) είναι ενδεικτικοί παράγοντες ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2¹⁷⁻³².

Στην παρούσα μελέτη συνεκρίθησαν τα ευρήματα δημοσιευμένων μελετών αναφορικά με τη σχέση ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη με σκοπό την αναγνώριση κοινών παθοφυσιολογικών προτύπων. Επιπλέον, ελέγχθηκαν επιμέρους παράμετροι, όπως ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η φαρμακευτική αγωγή, που πιθανόν επηρεάζουν τη σχέση αυτών των δύο νοσημάτων.

Μέθοδος

Οι μελέτες επιλέχθηκαν έπειτα από συστηματική αναζήτηση στο MEDLINE (OVID 1965 έως Ιούνιο 2010) με τη χρήση των ακόλουθων όρων: «ψωρίαση», «ψωριασική αρθρίτιδα», «ψωρίαση και σακχαρώδης διαβήτης», «καρδιαγγειακός κίνδυνος και ψωρίαση», «παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου», «ψωρίαση και μεταβολικό σύνδρομο», «ψωρίαση και υπεργλυκαιμία», «αυτοάνοσα νοσήματα», «φλεγμονή και σακχαρώδης διαβήτης». Οι μελέτες θα έπρεπε να αφορούν την ψωρίαση και τον σακχαρώδη διαβήτη ή γενικώς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, εφόσον ο σακχαρώδης διαβήτης συμπεριλαμβανόταν σε αυτούς. Μελέτες σε ζώα αποκλείστηκαν. Από κάθε μελέτη που επιλέχθηκε έγινε ανάλυση των πληροφοριών που αφορούσαν τον σχεδιασμό της μελέτης, τον αριθμό και τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, τυχόν παρεμβάσεις και τα μετρήσιμα αποτελέσματα.

Αποτελέσματα

Πολλές μελέτες αναγνωρίστηκαν μετά την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, εκ των οποίων 24 ανταποκρίνονταν στα κριτήρια και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση. Εξ αυτών, 13 ασχολούνταν με την ψωρίαση και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου γενικότερα, 9 ερευνούσαν αποκλειστικά τη σχέση ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη και 2 τη σχέση ψωρίασης και άλ-

Πίνακας 1. Δημοσιεύσεις με αντικείμενο την ψωρίαση σε σχέση με τον σακχαρώδη διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση και μεταβολικές διαταραχές

Συγγραφέας	Χρονολογία	Αριθμός ασθενών	Παράμετροι που διερευνήθηκαν
Raychaudhuri ¹⁶	2010	105	Ψωριασική αρθρίτιδα-μεταβολικό σύνδρομο
Solomon ³³	2010	40.346	Ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα-διαβήτης
Al-Mutair ³⁴	2010	1.835	Ψωρίαση-διαβήτης 2
Altobelli ³⁵	2009	1.376	Ψωρίαση-διαβήτης, υπέρταση, παχυσαρκία, τόπος διαβίωσης, κάπνισμα, αλκοόλ
Qureshi ³⁶	2009	78.061	Ψωρίαση-διαβήτης, υπέρταση
Wu ³⁷	2008	1.127	Ψωρίαση-διαβήτης, υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία
Brauchli ³⁸	2008	1.061	Ψωρίαση-διαβήτης
Tam ³⁹	2008	102	Ψωριασική αρθρίτιδα-καρδιαγγειακοί παράγοντες
Cohen ⁴⁰	2008	16.851	Ψωρίαση-διαβήτης
Boehncke ⁴¹	2007	39	Ψωρίαση-έκκριση ινσουλίνης
Shapiro ⁴²	2007	46.095	Ψωρίαση-διαβήτης, αθηροσκλήρωση
Gisondi ⁴³	2007	338	Ψωρίαση-επιμέρους παράγοντες μεταβολικού συνδρόμου
Cohen ⁴⁴	2007	340	Ψωρίαση-μεταβολικό σύνδρομο
Sommer ⁴⁵	2006	581	Ψωρίαση-διαβήτης, υπέρταση, στεφανιαία νόσος, υπερχοληστεριναιμία
Neimann ⁴⁶	2006	131.560	Ψωρίαση-διαβήτης, υπέρταση, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπερχοληστεριναιμία
Pearce ⁴⁷	2005	753	Ψωρίαση-διαβήτης, υπέρταση, παχυσαρκία, κάπνισμα, υπερχοληστεριναιμία
Reynoso ⁴⁸	2003	22	Ψωρίαση-έκκριση/ευαισθησία στην ινσουλίνη, λιπιδαιμικό προφίλ
Alexander ⁴⁹	2001	61	Ψωρίαση-λοιπές ασθένειες
Brenelli ⁵⁰	1995	10	Ψωρίαση-επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, αντίσταση στην ινσουλίνη
Lindegard ⁵¹	1986	372	Ψωρίαση-λοιπές ασθένειες
Jucci ⁵²	1977		Ψωρίαση-έκκριση ινσουλίνης
Binazzi ⁵³	1975	800	Ψωρίαση-διαβήτης, παχυσαρκία
Reeds ⁵⁴	1964	103	Ψωρίαση-διαβήτης

λων ασθενειών μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβανόταν και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Ο πίνακας 1 συνοψίζει πληροφορίες αναφορικά με τον αριθμό των ασθενών με ψωρίαση που συμπεριλήφθηκαν και τις παραμέτρους που λήφθηκαν υπόψη.

Σχέση ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη

Ήδη από το 1964 διαπιστώθηκε αυξημένος επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με ψωρίαση, καθώς και αυξημένη εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη στους συγγενείς ασθενών με ψωρίαση^{53,54}. Στη συνέχεια, το 1977 ξεκίνησε να διερευνάται η υπόθεση της ύπαρξης αντίστασης στην ινσουλίνη στους ασθενείς με ψωρίαση⁵². Έκτοτε ο αυξημένος επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με ψωρίαση έχει καταδειχθεί από πλήθος επιδημιολογικών μελετών^{16,33-54}. Στις μελέτες αυτές αξιολογήθηκε και πλήθος μεταβλητών, οι οποίες πιθανόν να επηρεάζουν τη συσχέτιση αυτή,

όπως η σοβαρότητα της νόσου, η διάρκεια της, ο τύπος του διαβήτη, η ηλικία των ασθενών και το φύλο τους. Αν και παρατηρούνται πολλές διαφορές στον σχεδιασμό των μελετών και την ανάλυσή τους, είναι δυνατή η εξαγωγή κάποιων συμπερασμάτων.

Από τις βασικές παραμέτρους που διερευνήθηκαν ήταν ο ρόλος της βαρύτητας της ψωρίασης σε σχέση με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Σε μία μελέτη οι δείκτες επιπολασμού για τον σακχαρώδη διαβήτη ήταν 7.1% στους ασθενείς με σοβαρή μορφή ψωρίασης, 4.4% σε αυτούς με ήπια μορφή και 3.3% στην ομάδα ελέγχου· οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικώς σημαντικές και συγκεκριμένα για την ήπια μορφή OR: 1.13 (CI 95%: 1.08-1.18) και για τη σοβαρή μορφή OR: 1.62 (CI 95%: 1.3-2.01). Ως κριτήριο σοβαρότητας της νόσου χρησιμοποιήθηκε η λήψη φαρμακευτικής αγωγής⁴⁶. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μια άλλη εργασία, όπου παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη ανάλογα με τη βαρύτητα της

ψωρίασης· η βαρύτητα της ψωρίασης και εδώ ορίστηκε με βάση τη λήψη συστηματικής αγωγής. Οι ερευνητές προτείνουν ότι τα πιθανά αίτια που εξηγούν τη συσχέτιση της συχνότερης εκδήλωσης σακχαρώδους διαβήτη ανάλογα με τη βαρύτητα της ψωρίασης είναι: 1) οι θεραπείες της ψωρίασης που προδιαθέτουν τους ασθενείς για ανάπτυξη διαβήτη και 2) ο υψηλότερος επιπολασμός καπνίσματος και παχυσαρκίας στους ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση, με βάση προηγούμενες μελέτες⁴².

Σε πρόσφατη μελέτη διερευνήθηκε η επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με ψωρίαση. Παρατηρήθηκε ότι ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς και μάλιστα ο σταθμισμένος με βάση το κάπνισμα, το BMI, την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, τις λοιμώξεις και τη χρήση συστηματικών στεροειδών κίνδυνος ανερχόταν σε OR: 1.31 (CI 95%: 1.13-1.51). Διαπιστώθηκε, επίσης, αύξηση του κινδύνου με την αύξηση της βαρύτητας της ψωρίασης (η βαρύτητα οριζόταν με βάση το είδος της αγωγής που λάμβανε ο ασθενής και τη διάρκεια της νόσου). Έτσι, σε ασθενείς με τοπική αγωγή και μακρά πορεία νόσου ο κίνδυνος ήταν OR: 1.71 (CI 95%: 1.27-2.32), ενώ σε ασθενείς με συστηματική αγωγή και μακρά πορεία νόσου διαμορφωνόταν στο OR: 2.56, (CI 95%: 1.11-5.92). Η μελέτη κατέληγε στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση του διαβήτη ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια ψωρίασης που λαμβάνουν τακτικά συστηματική αγωγή, γεγονός που αντανάκλα τη σοβαρότητα της νόσου³⁸.

Από την άλλη μεριά, στη μελέτη του Gisondi, ο υψηλότερος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου (στους παράγοντες του οποίου συμπεριλαμβάνονται και η υπεργλυκαιμία) στους ασθενείς με ψωρίαση δεν σχετιζόταν με τη σοβαρότητα, αλλά με τη διάρκεια της νόσου⁴³. Βεβαίως, η απαξίωση της διάγνωσης «μεταβολικό σύνδρομο» σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις⁵⁵⁻⁶² μειώνει και τη σημασία των σχετικών παρατηρήσεων.

Αναφορικά με τον τύπο του διαβήτη, ο Mrowietz διαπίστωσε αυξημένη συννοσηρότητα ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2 στη μελέτη του. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 ήταν 1.9% με OR: 3.99 (CI 95%: 1.3-12.2) όταν ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν νοσηλευόμενοι και OR: 6.34 (CI 95%: 2.80-14.3) όταν ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ομάδα πληθυσμού· ομοίως και για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ο επιπολασμός ήταν στο 11.7% με OR: 2.48 (CI 95%:

1.70-3.61) όταν ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν νοσηλευόμενοι και OR: 2.07 (CI 95%: 1.50-2.85) όταν ως ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ομάδα πληθυσμού⁶³. Η ηλικία ήταν ένας ακόμα παράγοντας που διερευνήθηκε. Στη μελέτη του Brauchli ο διαστρωματωμένος με βάση την ηλικία κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη ήταν OR: 1.31 (CI 95%: 1.03-1.68) για ασθενείς μικρότερους των 60 ετών και OR: 1.26 (CI 95%: 1.05-1.52) για ασθενείς μεγαλύτερους των 60 ετών. Επίσης, διαπιστώθηκε υψηλότερος επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 στους νεότερους ασθενείς με ψωρίαση και υψηλότερος επιπολασμός διαβήτη τύπου 2 στους μεγαλύτερους. Το μέγιστο της επίπτωσης 8.92/1000 /έτος παρατηρήθηκε σε ασθενείς 60-79 ετών. Ο δείκτης επίπτωσης διαβήτη ήταν πιο αυξημένος στους ασθενείς με ψωρίαση <30 ετών, πιθανόν λόγω της αυξημένης επίπτωσης διαβήτη τύπου 1 σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα³⁸. Από την άλλη μεριά, σε άλλη εργασία η συσχέτιση ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη φάνηκε να είναι πιο ισχυρή στις ηλικίες 35-55 ετών⁴².

Αναφορικά με το φύλο, μια μελέτη κατέδειξε ότι ο κίνδυνος επίπτωσης σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με ψωρίαση ήταν παρόμοιος στα δύο φύλα, αλλά στις γυναίκες η διαφορά αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική (OR: 1.17 CI 95%: 0.96-1.41 για τους άνδρες και OR: 1.54 CI 95%: 1.23-1.94 για τις γυναίκες)³⁸. παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από άλλη εργασία⁴².

Η σχέση της φλεγμονής με την ψωρίαση και τον σακχαρώδη διαβήτη

Όπως έχει καταδειχθεί από πολλές επιδημιολογικές μελέτες, υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στη φλεγμονώδη νόσο ψωρίαση και τον σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που υποστηρίζει την ιδέα ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης εκκλύονται από τη χρόνια φλεγμονή, δηλαδή σχετίζονται με μια μεσολαβούμενη από τις κυτταροκίνες ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος⁶⁴.

Η ψωρίαση θεωρείται πλέον αυτοάνοσο νόσος, στην οποία οι κυτταροκίνες Th1 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Στα αυτοάνοσα νοσήματα με παρόμοια χαρακτηριστικά με την ψωρίαση συμπεριλαμβάνεται και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1. Τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killers-NK) και φυσικοί φονείς T (NK-T) θεωρούνται τα κλειδιά στην παθογένεια αυτών των νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από μειωμένους πληθυσμούς NK κυττάρων στο περιφερικό αίμα. Τα NK και NK-T

κύτταρα έχουν εμπλακεί και στην παθογένεια της ψωρίασης, ενώ έχουν ανιχνευθεί και στις δερματικές πλάκες της νόσου. Στη μελέτη του Cameron διαπιστώθηκε ότι λιγότερα κύτταρα NK εκφράζουν τους δείκτες CD16, CD56, CD94 και CD158a στους ασθενείς με ψωρίαση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, τα κυκλοφορούντα NK κύτταρα είναι λιγότερα στους ασθενείς αυτούς⁶⁵.

Στην εκδήλωση και την επιδείνωση της ψωρίασης σημαντικό ρόλο φαίνεται πως διαδραματίζουν και τα ουδετερόφιλα, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη του οξειδωτικού και πρωτεολυτικού stress. Η επιδείνωση της νόσου φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση της φλεγμονώδους απόκρισης και της ανισορροπίας μεταξύ των παραγόντων ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων και των αναστολέων τους. Προτάθηκε, επίσης, ότι οι τιμές της ελαστάσης και της CRP, καθώς και άλλων δεικτών φλεγμονής, έχουν και προγνωστικό ρόλο στην επιδείνωση της ψωρίασης¹².

Υπάρχουν, επίσης, πολλές αποδείξεις ότι η συνεχιζόμενη επαγωγή της απόκρισης οξειάς φάσης από κυτταροκίνες, η οποία μερικές φορές καλείται χαμηλού βαθμού φλεγμονή, αλλά ουσιαστικά αποτελεί μέρος ευρείας ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, εμπλέκεται στην παθογένεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Ο Festa συμπέρανε από τη μελέτη του ότι η χρόνια υποκλινική φλεγμονή είναι μέρος του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη. Η CRP, η οποία αποτελεί ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής, καθώς και άλλοι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, έχουν σχετιστεί με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον BMI^{17-32,66}. Οι κυτταροκίνες, για παράδειγμα, IL-1, IL-6, TNFα, επάγουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες⁶⁷⁻⁶⁹ και διεγείρουν την ηπατική παραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης, όπως της CRP^{32,64}, οι οποίες θεωρείται ότι αυξάνουν τόσο στην ήπια όσο και στη σοβαρή μορφή ψωρίασης¹². Από τη μελέτη του Pickup διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν υψηλότερα επίπεδα IL 6 και CRP και ως εκ τούτου τα αυξημένα επίπεδα αυτών των δεικτών μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2⁷⁰.

Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση των θειαζολιδινεδιωνών τόσο στην ψωρίαση όσο και στον σακχαρώδη διαβήτη³⁸ υποστηρίζει τη σύνδεση των δύο αυτών νοσημάτων μέσω της φλεγμονής, καθώς οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες θεωρείται πως έχουν και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες⁷⁰.

Παρομοίως, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η χρόνια φλεγμονή μπορεί να αποτελεί έναν εκλυτικό παράγοντα για τη γένεση του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη και σταδιακά και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2⁷¹. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή ερεθίσματα, όπως η υπερβολική λήψη τροφής, θα έχουν ως αποτέλεσμα την υπερέκκριση κυτταροκινών και σταδιακά θα οδηγήσουν σε αντίσταση στην ινσουλίνη και σε σακχαρώδη διαβήτη, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα¹⁸.

Πρόσφατα, ο Tam και οι συνεργάτες του σύγκριναν 102 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με 82 άτομα της ομάδας ελέγχου και παρατήρησαν ότι και μετά τη στάθμιση για τον BMI οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερο επιπολασμό σακχαρώδους διαβήτη, καθώς επίσης και σημαντικά αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και hsCRP) και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζουν την υπόθεση ότι και η ψωριασική αρθρίτιδα σχετίζεται, εκτός των άλλων, με αντίσταση στην ινσουλίνη εξαιτίας κοινών φλεγμονωδών οδών³⁹.

Έκκριση ινσουλίνης, ευαισθησία στην ινσουλίνη και ψωρίαση

Από πολύ νωρίς ξεκίνησε να διερευνάται η ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ψωρίαση με τη μελέτη των Jucci το 1977⁵².

Από πρόσφατες μελέτες τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει αναφορικά με την έκκριση ινσουλίνης είναι μερικές φορές αντιφατικά. Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ψωρίαση και BMI < 30 kg m⁻² δεν ανιχνεύθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στην έκκριση ή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η υποανάλυση, όμως, έδειξε συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια της ψωρίασης και τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη⁴⁸.

Αντίθετα, από άλλη εργασία σε 39 ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή μορφή ψωρίασης διαπιστώθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη σοβαρότητα της ψωρίασης και την έκκριση ινσουλίνης. Επίσης, ο δείκτης βαρύτητας της ψωρίασης, ο οποίος ορίζεται ανάλογα με την έκταση της προσβληθείσας περιοχής, εμφάνισε συσχέτιση με τα επίπεδα ρεξιστίνης στον ορό· η ρεξιστίνη είναι μια κυτταροκίνη που αυξάνεται σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλές ενδεικτικές της αντίστασης στην ινσουλίνη μετρήσεις σε αυτή την εργασία φάνηκε ότι έχουν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου. Με βάση αυτά τα δεδομένα η εργα-

σία αυτή υποστηρίζει την υπόθεση της αντίστασης στην ινσουλίνη ως επίπτωσης της χρόνιας φλεγμονής που υπάρχει στην ψωρίαση⁴¹.

Στη μελέτη του Brenelli ελέγχθηκαν 10 ασθενείς με ψωρίαση με 11 άτομα της ομάδας ελέγχου. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα μέσα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Αντίθετα, τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ψωρίαση στα 30', 60' και 120' κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης ($p < 0.05$). Επίσης, ο ρυθμός μείωσης των επιπέδων γλυκόζης κατά τη 15' δοκιμασία αντίστασης στην ινσουλίνη ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς με ψωρίαση από ό,τι στην ομάδα ελέγχου ($5.1 \pm 0.5\%/min$ έναντι $7.5 \pm 0.4\%/min$ αντίστοιχα για $p < 0.05$), εύρημα που υποδηλώνει μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε αυτή τη μελέτη ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι η μείωση των επιπέδων καλίου του ορού κατά τη διάρκεια της 15' δοκιμασίας αντίστασης στην ινσουλίνη ήταν επίσης χαμηλότερη στους ασθενείς με ψωρίαση από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (0.6 ± 0.06 mEq/l έναντι 1.06 ± 0.07 mEq/l αντίστοιχα για $p < 0.05$): η παρατήρηση αυτή υποδεικνύει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στους ασθενείς με ψωρίαση δεν σχετίζεται μόνο με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά και με μια ακόμη σημαντική δράση της ινσουλίνης και συγκεκριμένα την εξωνεφρική ομοιόσταση του καλίου⁵⁰.

Τέλος, στο πλαίσιο διερεύνησης της αιτιοπαθογένειας της συσχέτισης αυτής έχει καταδειχθεί από κάποιες μελέτες ότι ο TNF- α , που εμπλέκεται στην παθογένεια της ψωρίασης, επάγει και την αντίσταση στην ινσουλίνη⁶⁷⁻⁶⁹.

Φάρμακα, σακχαρώδης διαβήτης και ψωρίαση

Οι έρευνες στην κατηγορία αυτή στρέφονται προς δύο κατευθύνσεις: πρώτον, στην επίδραση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ψωρίασης στην πρόκληση σακχαρώδους διαβήτη, και δεύτερον, στην πιθανή ωφέλιμη επίδραση φαρμάκων με αντιφλεγμονώδη δράση τόσο στην ψωρίαση όσο και στον σακχαρώδη διαβήτη.

Σε μια μελέτη επιπολασμού, όπου συμπεριλήφθηκαν 46.095 ασθενείς με ψωρίαση, η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε συσχέτιση ανάμεσα στον σακχαρώδη διαβήτη και την εκτεταμένη χρήση ισχυρών τοπικών στεροειδών ($p < 0.05$), όπως επίσης και τη λήψη συστηματικής αγωγής για την ψωρίαση (μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη ή ακιτρετίνη) ($p < 0.001$). Για τον λόγο αυτό οι συγγραφείς

της μελέτης αυτής πρότειναν ότι πιθανότατα οι θεραπείες της ψωρίασης προδιαθέτουν τους ασθενείς για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη⁴². Παρομοίως, από τη μελέτη του Buckingham διαπιστώθηκε ότι η αγωγή με μεθοτρεξάτη σχετιζόταν με πρόωμη αύξηση στις ανάγκες ινσουλίνης⁷². Εκτός, όμως, από τη μεθοτρεξάτη και η κυκλοσπορίνη έχει σχετιστεί με υπεργλυκαιμία και η ακιτρετίνη με διαταραχές στην ανοχή γλυκόζης⁶³.

Από την άλλη μεριά, πολλά φάρμακα με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μειώνουν τόσο τους παράγοντες οξείας φάσης όσο και τη γλυκαιμία (ασπιρίνη, θειαζολιδινεδιόνες) και πιθανόν μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (στατίνες)^{69,70}. Αυτά, μάλιστα, τα ευρήματα προτείνουν πιθανά οφέλη από στρατηγικές αγωγής με αντιφλεγμονώδη ή ινσουλινοευαισθητικά φάρμακα σε υγιή άτομα με στοιχεία συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη³². Επίσης, κάποιιοι συγγραφείς υποστηρίζουν την πρόωμη χρήση συστηματικής αγωγής για την ψωρίαση λόγω του κινδύνου ανάπτυξης μακροχρόνιων καρδιαγγειακών επιπλοκών εξαιτίας της φλεγμονής⁴⁵.

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις από διάφορες μελέτες ότι οι θειαζολιδινεδιόνες έχουν ευεργετική επίδραση και στις δερματικές βλάβες στην ψωρίαση: η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε και από βρετανική μελέτη παρατήρησης σε δείγμα 36.702 ασθενών με ψωρίαση. Παρόλο, όμως, που η μακροχρόνια χρήση μεθοτρεξίνης φάνηκε να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ψωρίασης δεν παρατηρήθηκε τέτοιο αποτέλεσμα με τη χρήση άλλων υπογλυκαιμικών δισκίων σε αυτή τη μελέτη⁷³. Από την άλλη μεριά, όμως, από μία πιλοτική μελέτη προκύπτει ότι η από του στόματος χορήγηση πιογλιταζόνης μπορεί να είναι ωφέλιμη και για μία μέτριας μορφής χρόνια κατά πλάκας ψωρίαση⁷⁴.

Κοινός προδιαθεσικός παράγοντας ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη

Δείκτης μάζας σώματος (BMI)

Ο BMI είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και οι ασθενείς με ψωρίαση έχει φανεί πως έχουν αυξημένο BMI⁷⁵. Αυτό υποστηρίζεται και από μία εργασία, όπου διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης ήταν ελαφρώς υψηλότερος στους ασθενείς με BMI μεγαλύτερο από 25 kg m^{-2} και γενικότερα οι ασθενείς είχαν την τάση να έχουν υψηλότερο BMI πριν από τη διάγνωση της νόσου³⁸. Ως

εκ τούτου ο BMI είναι πιθανό να επηρεάζει τη συσχέτιση ανάμεσα στην ψωρίαση και στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Για τον λόγο αυτό έγινε προσαρμογή για τη μεταβλητή αυτή στα ποικίλα μοντέλα των περισσότερων μελετών και διενεργήθηκε έλεγχος ευαισθησίας, προκειμένου να διαχωριστεί περαιτέρω ο ρόλος του BMI και της ψωρίασης ως παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Μετά τις προσαρμογές αυτές, από πολλές αναλύσεις προέκυψαν σημαντικές ενδείξεις ότι η συσχέτιση ανάμεσα στην ψωρίαση και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη είναι ανεξάρτητη από τον BMI. Σε υποανάληψη σε ασθενείς με φυσιολογικό BMI διαπιστώθηκε διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με ψωρίαση (OR: 2.02 CI 95% 1.13-1.51)³⁸. Ομοίως, η συσχέτιση που παρατηρήθηκε και σε άλλη μελέτη μεταξύ της ψωρίασης και της εμφάνισης διαβήτη παρέμεινε ισχυρή και μετά τη στάθμιση για τον BMI³⁶.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί γνωστό παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και ψωρίασης. Από δύο εργασίες πιθανολογείται ότι ο υψηλότερος επιπολασμός σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με ψωρίαση μπορεί να αποδοθεί μεταξύ των άλλων και στον υψηλότερο επιπολασμό καπνίσματος στους ασθενείς αυτούς^{38,42}.

Από την άλλη μεριά, άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η συσχέτιση ψωρίασης και μεταβολικού συνδρόμου (όπου συμπεριλαμβάνονται και η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη) ήταν ανεξάρτητη του καπνίσματος⁴³. Το κάπνισμα δεν φάνηκε να μεταβάλλει την ισχυρή συσχέτιση που παρατηρήθηκε και σε μία άλλη μελέτη μεταξύ της ψωρίασης και της εμφάνισης διαβήτη, μετά τη στάθμιση του δείγματος³⁶.

Άλλοι παράγοντες

Σε μια ιταλική μελέτη εκτιμήθηκαν γενικά οι παράγοντες κινδύνου, όπως κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, συνήθειες καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλης, που πιθανόν σχετίζονται με ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με ψωρίαση. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που κατοικούσαν σε αστικές περιοχές είχαν υψηλότερο κίνδυνο (OR: 1.99 CI 95%: 1.06-5.23) σε σχέση με αυτούς που κατοικούσαν στην ύπαιθρο. Ομοίως, η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη ήταν υψηλότερη όσο μεγαλύτερη ήταν η κατανάλωση αλκο-

ολούχων ποτών: Ένα ποτό/ημέρα OR: 1.93 (CI 95%: 1.01-3.67) και για περισσότερα από ένα ποτά/ημέρα OR: 2.90 (CI 95%: 1.43-5.87). Από τα παραπάνω φαίνεται πόσο χρήσιμος είναι ο σχεδιασμός προγραμματίων παρεμβάσεων σε θέματα υγείας αυτών των ασθενών³⁵.

Αν και εξετάστηκαν οι πιο σχετικοί και γνωστοί δυνητικά συγγυτικοί παράγοντες και συμπεριλήφθηκαν οι περισσότεροι από αυτούς στα μοντέλα έρευνας των περισσότερων μελετών, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι άγνωστοι συγγυτικοί παράγοντες ή προκαταλήψεις (biases) μπορεί να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα σε κάποιο βαθμό.

Συμπεράσματα

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή, που παραδοσιακά είχε θεωρηθεί πως εκδηλώνεται από το δέρμα και τις αρθρώσεις. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχει αναθεωρηθεί η άποψη αυτή και πλέον αντιμετωπίζεται ως συστηματική φλεγμονώδης διαταραχή. Αυτό υποδεικνύεται από πολλές παρατηρήσεις, συμπεριλαμβανομένων της παρουσίας αυξημένων δεικτών φλεγμονής στον ορό των ασθενών με ψωρίαση¹², της ανάπτυξης συμμετοχής από τις αρθρώσεις και της συσχέτισης με μεταβολικές διαταραχές⁷⁶. Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής, που προκαλεί μεταβολικές και αγγειακές διαταραχές, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο. Υπάρχει η υπόθεση ότι οι κυτταροκίνες που προδιαθέτουν σε φλεγμονή συμβάλλουν στην αθηρογένεση, στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης. Η ψωρίαση, ως χρόνια φλεγμονώδης νόσος, χαρακτηρίζεται από ποικιλία ανοσολογικών και φλεγμονωδών μεταβολών και μπορεί παρομοίως να προδιαθέτει για τέτοιες διαταραχές⁴⁵.

Σε αυτή τη μελέτη έγινε συστηματικός έλεγχος της βιβλιογραφίας για την αναγνώριση ερευνών που αφορούν τον σακχαρώδη διαβήτη και την ψωρίαση. Η υπόθεση ότι υπάρχει αυξημένη εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με ψωρίαση έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες. Περιγράψαμε τις ομοιότητες και τις διαφορές στις ανασκοπηθείσες μελέτες, βασισμένοι στα δεδομένα που παρουσιάστηκαν σε αυτές και εξαγάγαμε πολλές παραμέτρους, όπως η φαρμακευτική αγωγή, ο BMI, που πιθανόν εμπλέκονται σε αυτή τη σχέση και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

Η συστηματική φλεγμονή στην ψωρίαση και ο αυξημένος επιπολασμός παραγόντων ανθυγιεινού

τρόπου ζωής έχουν ανεξαρτήτως συσχετιστεί με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η χρόνια υποκλινική φλεγμονή μπορεί να αποτελέσει μια πιθανή αιτιοπαθολογική βάση για τον συσχετισμό ψωρίασης και σακχαρώδους διαβήτη, καθώς φαίνεται ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπρόσθετη εξήγηση μπορεί να είναι η συστηματική αγωγή για την ψωρίαση με στεροειδή ή άλλες θεραπείες που προάγουν την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη³⁶.

Ανεξαρτήτως πάντως της αιτίας, αυτές οι συσχετίσεις έχουν σημαντικότερη επίδραση στα ζητήματα δημόσιας υγείας και πρέπει να απασχολούν κατά την αντιμετώπιση όλων των ασθενών με ψωρίαση⁴². Η αντιμετώπιση ενός ασθενούς με ψωρίαση και σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να περιλαμβάνει εστίαση στον έλεγχο της φλεγμονής, ολική αντιμετώπιση του ασθενούς και τακτικό έλεγχο για τυχόν συνυπάρχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου^{47,63,77}. Επίσης ένας υγιεινός τρόπος ζωής θα ωφελήσει, όχι μόνο τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς, αλλά και την ψωρίαση ειδικότερα⁷⁸.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω μπορούμε να πούμε ότι η αποδεδειγμένη αυξημένη εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη στους ασθενείς με ψωρίαση δημιουργεί την ανάγκη προγραμματών παρέμβασης, πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης. Ο συνδυασμός πληροφοριών από διαφορετικές μελέτες και διαφορετικές πηγές μπορεί να συμβάλλει στην περαιτέρω αποσαφήνιση της μεταξύ τους σχέσης.

Abstract

Stefanidou S. Psoriasis and diabetes mellitus. *Helena Diabetol Chron* 2011; 1: 33-42.

Psoriasis is a chronic inflammatory disorder which traditionally has been considered to manifest only from the skin and the joints. The scientific literature linking psoriasis to diabetes mellitus and other factors of cardiovascular risk has rapidly expanded during the last years. Increasingly, epidemiological studies are establishing the association of these diseases and the role of psoriasis as an independent risk factor in developing diabetes mellitus. These phenotypically diverse conditions share similar pathologic disorders such as chronic inflammation, angiogenesis, oxidative stress, and the susceptibility for their presentation is associated with the existence of specific genes and loci. Inflammation could be a possible pathophysiologic basis underlying this association; insulin resistance has been attributed to inflammation previously. Alternatively, the use of steroids or other systemic therapies for psoriasis

may promote development of diabetes. The broad literature linking psoriasis to metabolic disorders has led to changes in standard of care guidelines for patients with psoriasis. In particular, practitioners are recommended to screen psoriasis patients for metabolic disorders and institute appropriate prevention strategies, especially when disease is severe. For the better comprehension of the role of psoriasis activity and severity as independent risk factors for developing diabetes mellitus and the effect of psoriasis treatment in altering the risk of developing diabetes additional studies are urgently needed.

Βιβλιογραφία

1. Schon MP, Boehncke NH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-912.
2. Gawkrödger DJ. Psoriasis. In: Gawkrödger D J, (ed) *Dermatology*. 3rd ed. Churchill-Livingstone 2002: 26-9.
3. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1537-41.
4. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 136-9.
5. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16-7.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 573.
7. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-50.
8. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-8.
9. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl 2): 30-6.
10. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
11. Sabat R, Philipp S, Höflich C. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779-98.
12. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917-28.
13. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 180-3.
14. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships

- with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332: 23-30.
15. *Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al.* Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 198-200.
 16. *Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010 Apr 1 [Epub ahead of print].
 17. *Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D.* NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286-92.
 18. *Pickup JC, Crook MA.* Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41: 1241-8.
 19. *Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al.* Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649-52.
 20. *Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G.* Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 1999; 22: 767-72.
 21. *Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM.* C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 86: 327-34.
 22. *Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, Tracey RP.* The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50: 2384-9.
 23. *Vojarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA.* High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 455-61.
 24. *Festa A, D'Agostino R, Tracey RP, Haffner SM.* Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 1131-7.
 25. *Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al.* C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 1596-600.
 26. *Ford ES.* Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 57-64.
 27. *Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K.* White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002; 45: 42-8.
 28. *Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Stehouwer CDA, Van Hinsberg VWM, Bouter LM, Heine RJ.* C-reactive protein and diabetes mellitus type 2. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 1): 115A.
 29. *Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al.* Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetes* 2003; 52: 812-7.
 30. *Thorand B, Lowel H, Schneider A, Kolb H, Frohlich M, Koenig W.* C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 93-9.
 31. *Fröhlich M, Imhof A, Berg G, et al.* Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-9.
 32. *Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracey RP, Haffner SM.* Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 101: 42-7.
 33. *Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S.* Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010 Jun. [Epub ahead of print].
 34. *Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M.* Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol* 2010; 37: 146-55.
 35. *Altobelli E, Petrocelli R, Maccarone M, et al.* Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey on socio-demographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption. *Eur J Dermatol* 2009; 19: 252-6.
 36. *Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC.* Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009; 145: 379-82.
 37. *Wu Y, Mills D, Bala M.* Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 373-7.
 38. *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.
 39. *Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al.* Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls - the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 718-23.
 40. *Cohen AD, Dreier J, Shapiro Y, et al.* Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 585-9.
 41. *Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al.* Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1249-51.
 42. *Shapiro J, Cohen AD, David M, et al.* The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 629-34.
 43. *Gisoni P, Tessari G, Conti A, et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.

44. *Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al.* Psoriasis and metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-9.
45. *Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
46. *Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
47. *Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, et al.* The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat* 2005; 16: 319-323.
48. *Reynoso-von Drateln C, Martínez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, et al.* Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 882-5.
49. *Alexander E, Pinto J, Pal GS, et al.* Disease concomitance in psoriasis: a clinical study of 61 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001; 67: 66-8.
50. *Brenelli SL, Moraes AM, Monte-Alegre S, Carvalho OM, Saad MJ.* Insulin resistance in psoriasis. *Braz J Med Biol Res* 1995; 28: 297-301.
51. *Lindgard B.* Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
52. *Jucci A, Vignini M, Pelfini C, Criffo A, Fratino P.* Psoriasis and insulin secretion. *Arch Derm Res* 1977; 257: 239-46.
53. *Binazzi M, Calandra P, Lisi P.* Statistical association between psoriasis and diabetes: further results. *Arch Derm Res* 1975; 254: 43-8.
54. *Reeds R, Fusaro R, Fisher I.* Psoriasis vulgaris. A clinical survey of the association with diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1964; 89: 205-8.
55. *Kahn B, Buse J, Ferrannini E, Stern M.* The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005; 48: 1684-99.
56. *Gale AM.* The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005; 48: 1679-83.
57. *Reaven GM.* The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005; 51: 930-1.
58. *Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, et al.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* 2010; 53: 600-5.
59. *Borch-Johnsen K, Wareham N.* The rise and fall of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2010; 53: 597-9.
60. *Karamitsos DT.* Hyperisulinaemia and syndrome X. Myth or reality? *Hellenic Diabetol Chron* 1993;6: 99-103.
61. *Karamitsos DT.* The metabolic syndrome is an artificial concept. *Hellenic Diabetol Chron* 2006; 19: 171-5.
62. *Καραμήτσος ΔΘ.* Το μεταβολικό σύνδρομο στις τελευταίες του στιγμές. *Ελλ. Διαβ. Χρον.* 2010; 3: 205-7.
63. *Mrowietz U, Elder JT, Barker J.* The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 309-19.
64. *Fernandez-Real JM, Pickup JC.* Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 10-16.
65. *Cameron AL, Kirby B, Griffiths CE.* Circulating natural killer cells in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 160-4.
66. *Kolb H, Mandrup-Poulsen T.* An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2005; 48: 1038-50.
67. *Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al.* IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.
68. *Bloomgarden ZT.* Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1619-23.
69. *Shoelson S, Lee J, Goldfine A.* Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1793-801.
70. *Pickup JC.* Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 813-23.
71. *Mavridis G, Souliou E, Diza E, et al.* Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: 471-6.
72. *Buckingham BA, Sandborg CI.* A randomized trial of methotrexate in newly diagnosed patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol* 2000; 96: 86-90.
73. *Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR.* Association between use of thiazolidinediones or other oral antidiabetics and psoriasis: a population based case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 421-9.
74. *Krentz AJ, Friedmann PS.* Type 2 diabetes, psoriasis and thiazolidinediones. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 362-3.
75. *Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al.* Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-67.
76. *Azfar RS, Gelfand JM.* Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 416-22.
77. *Mallbris L, Rütchlin CT, Stahle M.* Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 355-63.
78. *Menter A, Griffiths C, Tebbey P, et al.* 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 Apr 9 [Epub ahead of print].

Λέξεις-κλειδιά:

Ψωρίαση
Σακχαρώδης διαβήτης
Φλεγμονή
Αυτοάνοσα νοσήματα

Key-words:

Psoriasis
Diabetes mellitus
Inflammation
Autoimmune diseases