

## Topic review

# ภาวะที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis comorbidities)

\*รัญญ์ สุวัฒน์โรจน์

\*\*ประวิตร อัสวานนท์

### บทคัดย่อ

#### วัตถุประสงค์

เพื่อทบทวนและรวบรวมรายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับภาวะที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis comorbidities) ได้บ่อย ทั้งในด้านระบาดวิทยา สาเหตุ กระบวนการเกิดโรค ตลอดจนแนวทางการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังการเกิดโรคร่วมต่างๆ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินต่อไป

#### หลักการและเหตุผล

เนื่องจากโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรังที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและอายุรแพทย์อาจยังไม่ทราบถึงภาวะต่างๆ ที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน ทำให้เกิดผลเสียต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบัน

#### วิธีการ

บทความนี้เรียบเรียงจากวารสารภาษาอังกฤษ ซึ่งคัดเลือกผ่านเว็บไซต์ (websites) ของ National Library Medicine (<http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed>) ระหว่างช่วงปี พ.ศ. 2544–2551 โดยพิจารณาคัดเลือกจากวารสารที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ ซึ่งหอสมุดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นสมาชิกวารสารนั้น หรือถ้าไม่มีวารสารดังกล่าวก็ยืมจากหอสมุดคณะแพทยศาสตร์ของสถาบันการศึกษาอื่นๆ ในกรุงเทพมหานคร รวมทั้งค้นคว้าจากตำราวิชาการเพื่อใช้ในการอ้างอิง

#### ผลการศึกษา

ผลการทบทวนบทความจากงานวิจัยวารสารต่างๆ ที่นำมาอ้างอิง ทำให้ทราบถึงภาวะที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis comorbidities) ทั้งในด้านระบาดวิทยา สาเหตุ กระบวนการเกิดโรค ตลอดจนแนวทางการตรวจคัดกรองและการเฝ้าระวังการเกิดโรคร่วม

\* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ต่างๆ

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังและมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายผิดปกติ การศึกษามากมายในปัจจุบันพบภาวะร่วม (psoriasis comorbidities) ต่างๆ เพิ่มมากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะ metabolic syndrome โรคอ้วน โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด และที่สำคัญคือโรคเมตาบอลิกต่างๆ ปัจจุบันพบว่าโรคสะเก็ดเงินและโรค metabolic ต่างๆ ดังกล่าวจัดเป็นกลุ่มโรคที่เกิดการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory systemic disease) โดยกระบวนการเกิดโรคนั้นเกี่ยวข้องกับ inflammatory cells และ pro-inflammatory cytokines ต่างๆ เช่นเดียวกัน สำหรับการเกิดโรคเมตาบอลิกนั้นอาจสัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงินเองหรือเป็นผลจากการรักษาบางอย่างได้

การศึกษาพบภาวะร่วมต่างๆ เป็นผลให้แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบันเปลี่ยนแปลงไป แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินไม่ควรให้การดูแลรักษาเฉพาะรอยโรคบริเวณผิวหนังเท่านั้น แต่ควรตระหนักและเฝ้าระวังถึงการเกิดภาวะร่วมต่างๆ อีกทั้งให้การวินิจฉัยและรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มแรก ซึ่งจะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินดีขึ้น และลดอัตราการตายลงได้ เนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคเมตาบอลิกนั้นจัดเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน

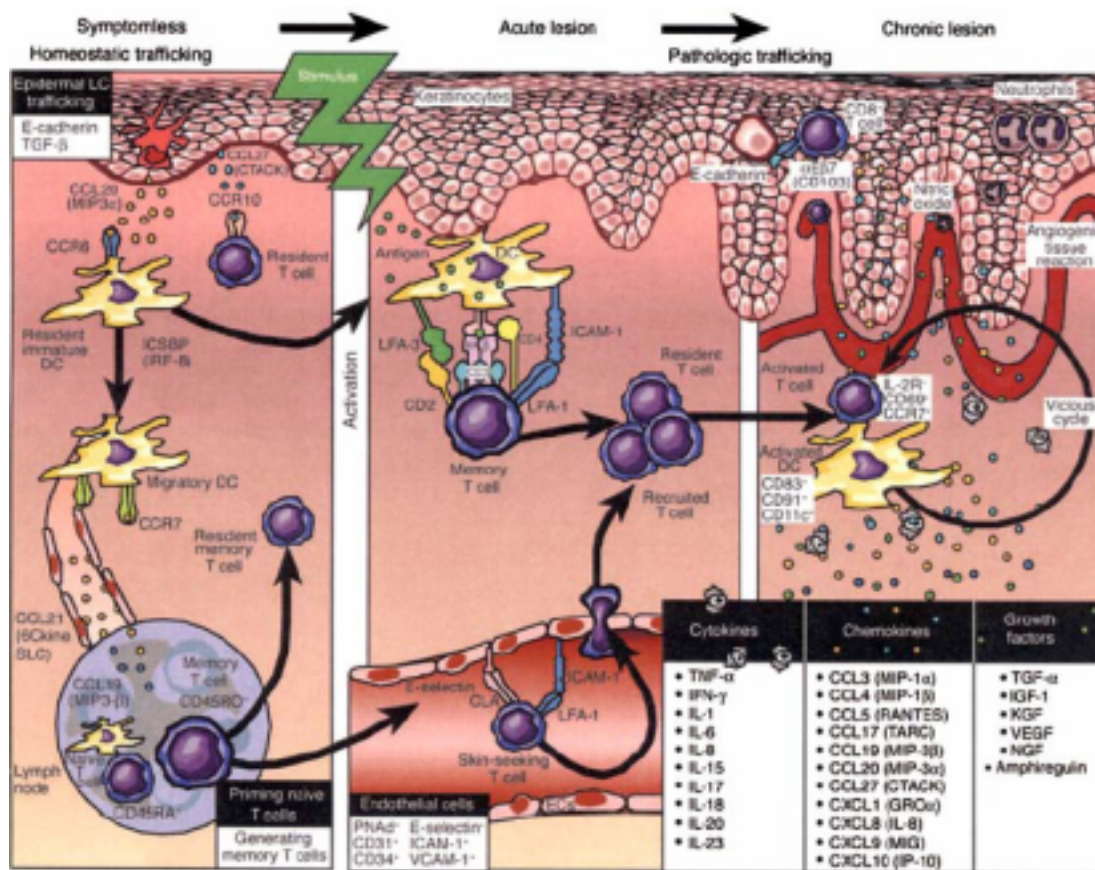
### ภาวะที่พบบ่อยร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis comorbidities)

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังเรื้อรังเกิดจากเซลล์ผิวหนัง (keratinocytes) มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นอย่างรวดเร็ว ทำให้บริเวณที่มีผื่นเกิดการหนาตัวของชั้นผิวหนังกำพร้ามากกว่าผิวหนังปกติ โดยพบมากในช่วงอายุ 20 ปี และอายุ 40

ปีขึ้นไป อัตราการเกิดโรคใกล้เคียงกันทั้งในเพศหญิงและเพศชาย พบได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากรทุกเชื้อชาติ ลักษณะของผื่นที่เด่น ได้แก่ มีขอบเขตชัดเจน ผิวยุบตัวด้วยขุยสีขาวหนาเป็นแผ่นมันคล้ายแผ่นเงิน ภายใต้อาการจะเป็นผื่นนูนแดงเรียบสม่ำเสมอ และเมื่อขูดขุยหมดจะมีจุดเลือดออกบนรอยผื่นที่เรียกว่า Auspitz's sign ขนาดของผื่นแตกต่างกันคืออาจมีขนาดเท่าหัวเข็มหมุดถึงเป็นปื้นหนา จนอาจเป็นทั่วตัวที่เรียกว่า erythroderma ได้

โรคนี้เกิดจากเหตุปัจจัยหลายประการประกอบกัน แต่เชื่อว่าพื้นฐานเป็นจากพันธุกรรมหรือยีนที่ผิดปกติร่วมกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมซึ่งเป็นสิ่งกระตุ้นจากภายนอกร่างกาย เป็นผลทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดที่เป็น cell-mediated อย่างผิดปกติต่อองค์ประกอบของผิวหนัง โดยพบจำนวน T cells, dermal dendritic cells, macrophages และ mast cells เพิ่มขึ้นบริเวณผิวหนังชั้น dermis และ epidermis หลังจาก T cells และ dendritic cells ถูกกระตุ้น จะมีการหลั่ง cytokines, chemokines และ growth factors หลายชนิด ทำให้ keratinocytes เพิ่มจำนวนมากขึ้น มีการแบ่งตัวของเซลล์เร็วกว่าปกติและเคลื่อนตัวในชั้นหนังกำพร้าในเวลาเร็วกว่าปกติคือ ประมาณ 4 วัน (ในคนปกติการเคลื่อนตัวนี้ใช้เวลาประมาณ 26 วัน) เป็นผลทำให้ผิวหนังเกิดการหนาตัวเป็นปื้น ดังรูปที่ 1 สำหรับ T cells ในคนปกตินั้นจะมีหน้าที่สร้างสารที่ช่วยซ่อมแซมผิวหนัง แต่ในคนที่เป็โรคสะเก็ดเงินนั้นพบว่า T cells เหล่านี้กลับสร้าง cytokines ที่มีปริมาณมากผิดปกติ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบเรื้อรังที่ผิวหนังเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย

สาเหตุจากทางพันธุกรรมนั้นพบว่า มี gene mutations หลายตำแหน่ง ตำแหน่งที่สำคัญในโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ โครโมโซมคู่ที่ 6 ชื่อว่า psoriasis susceptibility 1 (PSORS-1) ทำให้เกิดโรคสะเก็ด



รูปที่ 1. แสดง inflammatory pathway ใน psoriasis (ดัดแปลงจาก J Clin Invest 2004;113:1664-75.)

เงิน โดยมีผลต่อการกระตุ้น T cells สำหรับปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมนั้นอาจเกิดขึ้นจากปัจจัยภายนอกร่างกายที่ไม่เหมาะสมมากระตุ้นให้เกิดโรคสะเก็ดเงินขึ้น ตัวอย่างเช่น อาหาร ยา อลกอฮอล์ สารเคมี การติดเชื้อ การแกะ ขูด เกา หรือการเสียดสี นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากปัจจัยภายในร่างกายเองได้ เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน ตลอดจนโรคร่วมต่างๆ ที่มีกพบร่วมกันกับโรคสะเก็ดเงินเอง

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างผิดปกติ พบว่าเกิดภาวะที่พบร่วม (comorbidities) มากมายได้บ่อยกว่าในคนปกติ เช่น โรคข้ออักเสบ (psoriatic arthritis) โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคอ้วน โรคไขมันในเลือดสูง

โรคความดันโลหิตสูง ตลอดจนภาวะ metabolic syndrome และโรคมะเร็งบางชนิด สำหรับโรคสะเก็ดเงิน โรคเบาหวานชนิดที่ 1 และภาวะ atherosclerosis นั้น จัดเป็นกลุ่มโรคที่เป็น immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะที่มี cytokine dysregulation เหมือนกัน บทความนี้จะรวบรวมถึงภาวะที่พบร่วม (comorbidities) ได้บ่อยของโรคสะเก็ดเงิน ซึ่งภาวะดังกล่าวนี้เป็นภาวะเรื้อรังที่มีผลต่อการดำเนินชีวิตตลอดจนมีผลต่ออัตราการตายของผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินและมีโรคร่วมดังกล่าวอีกด้วย

**ภาวะที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis comorbidities) ได้บ่อย**

### 1. Metabolic diseases

การศึกษาจำนวนมากที่พบว่าโรคสะเก็ดเงิน มีความสัมพันธ์กับ metabolic diseases ได้แก่ โรคอ้วน ไขมันในเลือดสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงภาวะ metabolic syndrome ตัวอย่างเช่น การศึกษาภาวะโรคร่วมที่พบในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 2,941 รายพบการเกิดโรคอ้วน โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจวาย และโรคเบาหวาน สูงกว่าถึง 2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป<sup>1</sup> หรือผลจากการศึกษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชาวสวีเดนที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคสะเก็ดเงินระหว่างปี ค.ศ. 1964–1995 พบอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าประชากรทั่วไปถึงร้อยละ 50<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังพบการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินสูงกว่าประชากรทั่วไปโดยไม่ขึ้นกับความรุนแรงของโรคอีกด้วย

#### 1.1 ภาวะ metabolic syndrome

ภาวะ metabolic syndrome เป็นภาวะที่พบร่วมในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินได้บ่อย<sup>3</sup> ซึ่งภาวะ metabolic syndrome ได้แก่ กลุ่มความผิดปกติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ความผิดปกติดังกล่าว ได้แก่ ความผิดปกติของไขมันในเลือด ความดันโลหิต ระดับน้ำตาล ตลอดจนปัจจัยที่เป็น prothrombotic และ proinflammatory ผู้ที่เป็น metabolic syndrome จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดในสมองที่สูงขึ้น<sup>4-6</sup>

ตามนิยามของ National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) ภาวะ metabolic syndrome ประกอบด้วยภาวะอ้วนลงพุง (สำหรับคนเอเชียใช้เกณฑ์เส้นรอบเอวมากกว่าหรือเท่ากับ 90 ซม. ในผู้ชาย หรือ 80 ซม. ในผู้หญิง) ร่วมกับตรวจพบภาวะต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ ได้แก่

ก. ระดับ triglyceride ในเลือด  $\geq 150$

มก./ดล.

ข. ความดันโลหิต  $\geq 130/85$  มม.ปรอท

ค. ระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร (fasting glucose)  $\geq 100$  มก./ดล.

ง. ระดับไขมัน high-density lipoprotein (HDL)  $< 40$  มก./ดล. (ผู้ชาย) หรือ  $< 50$  มก./ดล. (ผู้หญิง)

#### 1.2 โรคอ้วน

โรคอ้วนเป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กับผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน พบว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีโอกาสเกิดโรคอ้วนสูงขึ้น<sup>7</sup> และมีการศึกษาที่พบว่าโรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดโรคสะเก็ดเงินในอนาคตอีกด้วย<sup>8-9</sup> นอกจากนี้ระดับ body mass index (BMI) ที่สูงมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงินมากขึ้น ตัวอย่างเช่น การศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคสะเก็ดเงินในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมาไม่เกิน 2 ปี พบว่าผู้ที่มีระดับ BMI 26–29 กก./ตร.ม. มีโอกาสเกิดโรคสะเก็ดเงิน (odds ratio) 1.6 เท่า [95% confidence interval (CI) 1.1–2.1] เมื่อเทียบกับการเกิดโรคผิวหนังชนิดอื่น และถ้าระดับ BMI  $> 29$  กก./ตร.ม. จะยิ่งมีโอกาสเกิดโรคสะเก็ดเงินสูงขึ้นเป็น 1.9 เท่า (95% CI 1.2–2.8)<sup>9</sup> อีกทั้งระดับ BMI ที่สูงขึ้นยังมีผลทำให้โรคสะเก็ดเงินเป็นรุนแรงมากขึ้นด้วย<sup>7,10</sup>

#### 1.3 ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน พบภาวะไขมันที่ผิดปกติ ได้แก่ ระดับ cholesterol, triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) และ very low-density lipoprotein (VLDL) สูงขึ้น และระดับ HDL ลดลง ซึ่งเป็นผลจากภาวะ fatty acid metabolism ที่เปลี่ยนแปลงไป มีบางการศึกษาที่พบว่าโรคสะเก็ดเงินไม่ได้มีความสัมพันธ์ต่อระดับไขมันที่ผิดปกติ แต่การศึกษาดังกล่าวมีจำนวนน้อยกว่าการศึกษาที่สนับสนุนว่ามีความสัมพันธ์มาก<sup>7,11-12</sup>

#### 1.4 โรคความดันโลหิตสูง

มีการศึกษาที่พบว่าโรคความดันโลหิตสูงเกิดร่วมกับโรคสะเก็ดเงินได้บ่อย<sup>1,3</sup> อย่างไรก็ตามบางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ภายหลังจากที่ควบคุมภาวะที่มีผลต่อโรคความดันโลหิตสูงแล้ว ได้แก่ การสูบบุหรี่และความอ้วน<sup>7</sup> การเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินอาจเป็นผลจากระดับ angiotensin II ที่สูงขึ้นซึ่งมีผลต่อ vascular tone และกระตุ้นการหลั่ง proinflammatory cytokines โดยพบระดับ angiotensin-converting enzyme และ plasma renin activity ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน<sup>13-14</sup>

#### 1.5 โรคเบาหวาน

การศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง เกิดภาวะ hyperinsulinemia และภาวะ insulin resistance รวมถึงเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากขึ้นกว่าคนที่ไม่เป็นโรคสะเก็ดเงิน<sup>3</sup>

**กระบวนการที่เกิดขึ้นร่วมกันของโรคสะเก็ดเงิน โรคหัวใจ และหลอดเลือดและภาวะ metabolic syndrome**

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับ T helper 1 (Th1) cells, antigen-presenting cells และ Th1 cytokines เช่นเดียวกับโรคอ้วน โรคเบาหวาน โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และภาวะ metabolic syndrome ซึ่งเกี่ยวข้องกับ Th1 inflammation ด้วยเช่นกัน ตัวอย่างเช่น ทั้งในโรคสะเก็ดเงิน โรคอ้วน และโรคหัวใจขาดเลือดพบว่ามีระดับของ Th1 cytokines, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-selectin และ vascular endothelial growth factor (VEGF) สูงขึ้น<sup>16</sup> โดยสารต่างๆ เหล่านี้มีผลต่อกระบวนการต่างๆ มากมาย ได้แก่ angiogenesis, insulin signaling, adipogenesis, lipid metabolism, immune cell trafficking และ epidermal proliferation ดังนั้นในโรคสะเก็ดเงินซึ่งมีกระบวนการ

ของ Th1 inflammation, angiogenesis และ epidermal hyperproliferation จึงมีผลทำให้เกิดโรคเบาหวาน ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และการเกิดลิ้นเลือดตามมาได้

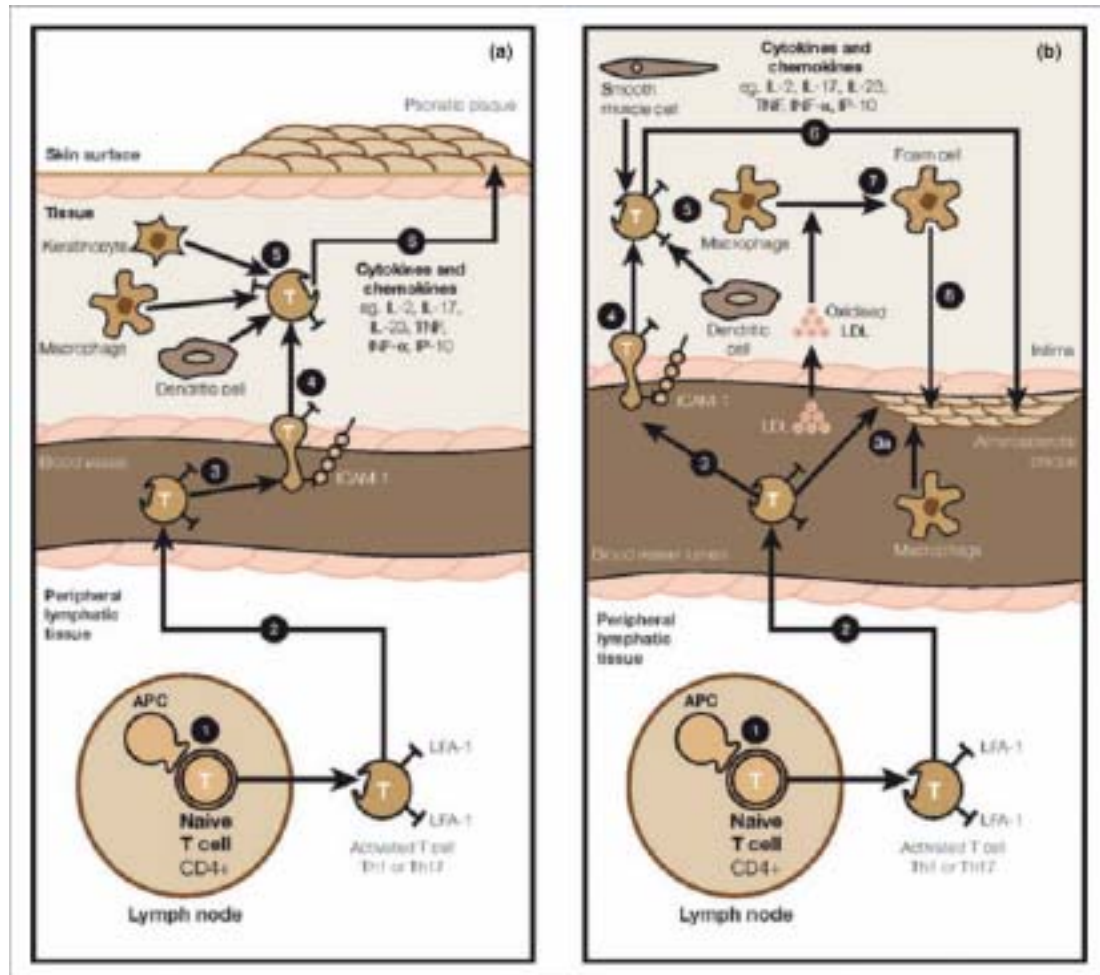
ตัวอย่างที่แสดงกระบวนการเกิดโรคสะเก็ดเงิน และ atherosclerosis ดังรูปที่ 2

กระบวนการเกิด atherosclerosis ดังรูปที่ 2 เริ่มจาก

1. Antigen-presenting cells (APC) กระตุ้น naive T cells ใน lymph nodes ทำให้เกิด expression ของ leukocyte-function-associated antigen-1 (LFA-1)
2. Activated T cells เข้าสู่ blood vessels
3. Activated T cells ชีตติดกับ endotheliums ร่วมกับ macrophages
4. Extravasation ของ T cells โดย LFA-1 และ ICAM-1
5. Activated T cell interacts with macrophages, dendritic cells and smooth muscle cells/keratinocytes
6. Re-activated T cells and macrophages หลั่ง chemokines และ cytokines เกิดการอักเสบขึ้น ผลตามมามี (a) psoriatic plaque หรือ (b) atherosclerotic plaque
7. Macrophages ถูกเปลี่ยนเป็น lipid-laden foam cells โดยการ uptake ของ oxidized LDL
8. Formation of "fatty streaks" บริเวณ subendothelium เกิดเป็น atherosclerotic plaques ตามมา

ในทางตรงกันข้าม โรคอ้วน โรคเบาหวาน และภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งมี inflammatory molecules และฮอร์โมนต่างๆ ที่เปลี่ยนแปลงไป จึงมีผลต่อ





รูปที่ 2. แสดง (a) immunological basis of psoriatic plaque formation (b) immunological basis of atherosclerotic plaque formation (ดัดแปลงจาก British Journal of Dermatology 2008, 159 (Suppl. 2), 10-17.)

การเกิดโรคสะเก็ดเงิน หรือมีส่วนทำให้โรคสะเก็ดเงินที่เป็นอยู่แล้วเป็นรุนแรงขึ้น

ภาวะการอักเสบที่เรื้อรังของโรคสะเก็ดเงินเป็นผลจาก Th1 cytokines เช่น tumor necrotic factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ซึ่งมีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย โดยพบระดับของ TNF- $\alpha$  ที่สูงบริเวณผิวหนังและข้อต่อ ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ T cells มากขึ้นที่บริเวณดังกล่าว เกิดภาวะ angiogenesis และ epidermal hyperproliferation ขึ้น เช่นเดียวกับโรคอ้วนที่พบระดับของ TNF- $\alpha$

ที่สูงขึ้น<sup>16</sup> บริเวณเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ตลอดจนสารที่เป็น inflammatory cytokines อื่นๆ เช่น interleukin- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) และสารที่เป็น acute-phase proteins เช่น plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) รวมถึง free fatty acid และฮอร์โมนบางชนิด ได้แก่ adiponectin ซึ่งเป็นสารที่ช่วยยับยั้งการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ โดยพบว่าภาวะอ้วนนั้น adiponectin จะถูกหลั่งออกมาลดลง สารดังกล่าวทั้งหมดจัดเป็น adipocytokines

ซึ่งหลั่งออกมาจากเนื้อเยื่อไขมัน โดย cytokines บางชนิดมีผลต่อเซลล์ตับ เช่น  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6 และ free fatty acid (FFA) ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินที่ตับ (hepatic insulin resistance) มากขึ้น นอกจากนี้  $\text{TNF-}\alpha$  ยังทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ผ่านทางกระบวนการอื่นๆ<sup>17</sup> ได้แก่

1. การทำงานของ insulin receptors เสียไปจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase

2. กระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  เกิด epidermal proliferation และปรับเปลี่ยนกระบวนการ adipogenesis และ glucose metabolism

3. ยับยั้งการหลั่ง adiponectin จาก adipocytes ซึ่ง adiponectin เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการเพิ่ม insulin sensitivity

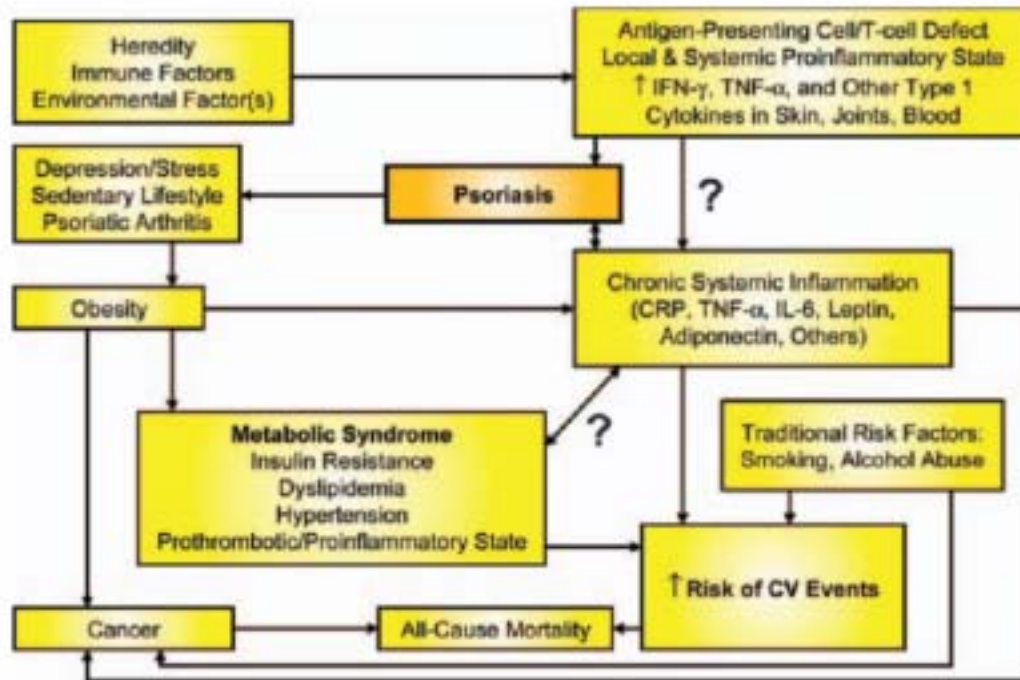
ดังนั้นความอ้วนซึ่งเป็นภาวะที่มีเนื้อเยื่อไขมันเกินนั้น เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดโรคสะเก็ดเงินที่มีผลทำให้ผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคสะเก็ดเงินอยู่แล้วมีอาการรุนแรงขึ้นได้ เนื่องจากภาวะอ้วนนั้นเป็นภาวะซึ่งเกิดกระบวนการอักเสบขึ้นเช่นเดียวกับในโรคสะเก็ดเงินระดับ  $\text{TNF-}\alpha$  และสารที่เป็น proinflammatory cytokines ต่างๆ สูงขึ้น กระตุ้นให้ keratinocytes แบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น เกิด immune cell trafficking, inflammatory cell activation และ migration ตามมาบริเวณผิวหนังที่เกิดโรคสะเก็ดเงินขึ้น อีกทั้งภาวะอ้วนยังส่งผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินโดยทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาลดลง ไม่ว่าจะรักษาด้วยการใช้ยาที่เป็นการรักษาแบบ systemic เนื่องจากการกระจายของยา (volume of distribution) เปลี่ยนไปจากเนื้อเยื่อไขมันที่เพิ่มมากขึ้น หรือผลการรักษาด้วยยาที่เป็น anticytokines หรือ  $\text{TNF-}\alpha$  inhibitors ลดลงจากระดับของ inflammatory cytokines ต่างๆ สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีโรค

อ้วนเกิดร่วมด้วย

Cytokines อื่นๆ ที่พบอีก ได้แก่ interleukin-20 (IL-20) และ interleukin-17 (IL-17) มีบทบาทต่อการเกิดโรคสะเก็ดเงิน<sup>18</sup> โดยถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ Th17 ซึ่งเป็น subclass ของ CD4 cells ที่พบใหม่ และยังทำให้เกิดการอักเสบของอวัยวะอื่นในร่างกายได้อีก เช่น ในโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจะพบระดับของ IL-17 สูงขึ้น

การเกิดการอักเสบเรื้อรังและ epidermal hyperproliferation นั้นจะคงอยู่ได้นานจากกระบวนการ angiogenesis โดยเกิดจากบริเวณผิวหนังที่มีพยาธิสภาพมีการหลั่งสารที่เป็น angiogenic factors คือ VEGF จาก immunocytes และ keratinocytes ซึ่งระดับของ VEGF นั้นจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงิน<sup>15</sup> และยังพบระดับของสารดังกล่าวนี้สูงขึ้นในภาวะ metabolic syndrome ซึ่งเป็นภาวะที่มี hyperinsulinemia อีกด้วย<sup>19</sup> ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่ภาวะซึ่งมีระดับ insulin ที่สูง เช่น ภาวะ metabolic syndrome หรือโรคอ้วน อาจทำให้เกิดโรคสะเก็ดเงินได้ง่ายขึ้นหรืออาจมีส่วนกระตุ้นให้โรคสะเก็ดเงินกำเริบมากขึ้นได้ อีกทั้งภาวะดังกล่าวนี้ยังทำให้ระดับ VEGF สูงอยู่ตลอดด้วย กระบวนการ angiogenesis ที่เรื้อรังนี้เป็นไปได้ที่จะสัมพันธ์กับภาวะที่ผิดปกติของโรคหัวใจและหลอดเลือดจากสารที่เป็น inflammatory mediators ต่างๆ เหล่านี้ที่เพิ่มขึ้นทำให้เกิด endothelial cell activation และ dysfunction ตามมา รวมถึงบริเวณผิวหนังที่มีการอักเสบก่อให้เกิด free radicals, reactive oxygen species (ROSs)<sup>20</sup> ซึ่งเป็น oxidative stress ที่เพิ่มขึ้นโดยไม่สมดุลกับระดับ antioxidant เป็นผลให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตามมาได้<sup>21</sup>

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคสะเก็ดเงิน ภาวะ metabolic syndrome และความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโรคสะเก็ดเงิน และ metabolic diseases ต่างๆ

## 2. โรคข้ออักเสบ psoriatic arthritis

จัดเป็นโรคร่วมที่พบได้บ่อยมากในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน พบการอักเสบของข้อโดยเกิดจากภาวะที่เป็น immune-mediated inflammation เหมือนกัน อาจเป็นได้ทั้งข้อใหญ่ ข้อเล็ก และอาจมีข้อพิการตามหลังการอักเสบเรื้อรัง มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่เป็น psoriatic arthritis จะมีอาการของ peripheral asymmetrical oligoarthritis ซึ่งมักเป็นที่ข้อเล็กๆ ของมือและเท้า และอาจมีที่ข้อเข่าร่วมด้วย โดยทั่วไปผู้ป่วยมักมีอาการทางผิวหนังนำมาก่อนแต่มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 15 อาจมีอาการทางข้ออักเสบนำมาก่อนได้ อัตราการเกิด psoriatic arthritis ในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินพบประมาณร้อยละ 25-34 และบางครั้งอาจไม่ได้รับการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินอยู่แล้ว เช่น ในการศึกษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินพบร้อยละ 23 ที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น psoriatic

arthritis ร่วมด้วย<sup>22</sup> นอกจากนี้พบว่าอัตราการตายของผู้ที่เป็น psoriatic arthritis สูงกว่าในประชากรทั่วไปด้วย<sup>23</sup>

## 3. โรคมะเร็ง

ผู้ป่วยที่เป็นโรคสะเก็ดเงิน รวมทั้งการรักษาบางลักษณะ พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งบางชนิดมากขึ้น การศึกษาในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชาวสวีเดนจำนวน 9,773 ราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบอัตราการเกิดมะเร็งตับ มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma มะเร็งในช่องปาก และมะเร็งหลอดอาหาร สูงกว่าในประชากรทั่วไป<sup>24</sup> หรือการศึกษา Danish ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน จำนวน 6,905 ราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลแล้วติดตามต่อเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 9.3 ปี หลังได้รับการวินิจฉัยโรค พบอัตราการเกิดโรคมะเร็งทุกชนิด (standardized incidence ratio, SIR) เท่ากับ 1.4 ( $p < 0.05$ )



เมื่อเทียบกับอัตราการเกิดมะเร็งของคนในประเทศ โดยเฉพาะมะเร็งในช่องปาก มะเร็งกล่องเสียง มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน<sup>25</sup> อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่ไม่พบอัตราการเกิดมะเร็งที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน<sup>26</sup>

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) เป็นมะเร็งอีกชนิดที่พบร่วมได้บ่อย เนื่องจากการเกิดโรคสะเก็ดเงินนั้นเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ ซึ่งบางการศึกษาพบว่าการกระตุ้นของ B lymphocytes ในโรคสะเก็ดเงินด้วยเช่นกัน ดังนั้นเป็นไปได้ว่าโรคสะเก็ดเงินจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด lymphoma นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่เป็นรุนแรงอาจได้รับการรักษาด้วยยาบางชนิดซึ่งมีผลต่อภูมิคุ้มกันของร่างกาย และผลต่อ cytokines เช่น TNF- $\alpha$  และ T cells ซึ่งยาที่กดภูมิคุ้มกันบางตัว ได้แก่ methotrexate หรือ cyclosporine ที่ใช้รักษาในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน มีรายงานว่าทำให้เกิด lymphoma มากขึ้นได้<sup>27-28</sup> สำหรับยาใหม่ที่เป็น biologic therapy ซึ่งมีผลต่อ T cells ได้แก่ efalizumab, alefacept หรือมีผลต่อสาร TNF- $\alpha$  ได้แก่ infliximab, etanercept และ adalimumab นั้นในทางทฤษฎีแล้วกลไกการออกฤทธิ์ของยาอาจมีผลต่อความเสี่ยงในการเกิด lymphoma ได้ ซึ่งยังคงต้องรอการศึกษาถึงผลของการใช้ยาดังกล่าวในระยะยาวต่อไป

ชนิดของมะเร็ง lymphoma ที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงินนั้นพบว่าเกิดได้ทุกชนิด โดยการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดซึ่งศึกษาอัตราการเกิด lymphoma ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 153,197 ราย ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่ม mild psoriasis (ไม่ได้รับ systemic therapies) และกลุ่ม severe psoriasis (ได้รับ systemic therapies) นั้นพบว่าอัตราเสี่ยงการเกิด lymphoma ทั้งสองกลุ่ม (hazard ratio, HR) เท่ากับ 1.35 (95% CI 1.17-1.55) โดย HR ของชนิด Hodgkin's lymphoma เท่ากับ 1.48 (95% CI 1.05-2.08) และพบอัตราการ

เกิดมากที่สุดคือ cutaneous T cells lymphoma โดย HR เท่ากับ 4.34 (95% CI 2.89-6.52) สำหรับ non-Hodgkin's lymphoma พบอัตราการเกิดเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ได้แก่ HR เท่ากับ 1.14 (95% CI 0.96-1.35) ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>29</sup>

สำหรับการรักษาด้วย cyclosporine ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ส่วนมากพบการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma (non-melanoma skin cancer) มากกว่าประชากรทั่วไป โดย incidence ratio เท่ากับ 2.1<sup>28</sup> และความเสี่ยงที่สูงขึ้นนั้นพบว่าจะขึ้นกับระยะเวลาที่ได้รับยา cyclosporine โดยเฉพาะเป็นเวลามากกว่า 2 ปีขึ้นไป หรือได้รับ psoralen และ ultra-violet A (UVA) หรือ PUVA ร่วมด้วย โดยการศึกษาในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ที่ได้รับ PUVA ขนาดสูงคือมากกว่า 250 ครั้งขึ้นไป พบการเกิดมะเร็ง melanoma สูงขึ้น โดย incidence rate ratio เท่ากับ 3.1 (95% CI 0.9-10.5 for  $\geq 250$  เทียบกับ  $< 250$  PUVA treatments)<sup>30</sup> และมีบางการศึกษาที่พบว่าการรักษาด้วย PUVA สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma ด้วยเช่นกัน

**คำแนะนำในการตรวจคัดกรองเพื่อสืบค้นหาภาวะที่พบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน (recommendations for screening on psoriasis comorbidities)<sup>31</sup>**

### 1. General cardiovascular risk

โรคสะเก็ดเงินเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของภาวะการเกิดภาวะ atherosclerosis และโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตามมาได้ นอกจากนี้ยังพบร่วมกับภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ โรคความดันโลหิตสูง โรคเครียด โรคเบาหวาน ดังนั้นแนะนำให้แพทย์ผู้ดูแลตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ตามคำแนะนำของ American Heart Association ปี ค.ศ. 2002 ดังตารางที่ 1 ซึ่งคำแนะนำนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด สำหรับกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงเกิดขึ้นแล้วนั้นแนะ

ตารางที่ 1. แสดงคำแนะนำการตรวจคัดกรองปัจจัยเสี่ยงตาม American Heart Association 2002

Measurement	Recommendation
Blood pressure	Evaluated at least every 2 yrs; target <120/80 มม.ปรอท
Body mass index	Evaluated at least every 2 yrs; target <25 กก./ตร.ม.
Waist circumference	Evaluated at least every 2 yrs; target: < 80 ซม. for Asian women < 90 ซม. for Asian men (measured in the horizontal plane at umbilical level)
Pulse	Evaluated at least every 2 yrs
Fasting serum lipoprotein or total and HDL cholesterol	Evaluated at least every 5 yrs or every 2 yrs if risk factors, such as a positive family history, presence of diabetes, or smoking habits are present Total cholesterol ≤200 มก./ดล. HDL ≥50 มก./ดล. LDL optimal: <100 มก./ดล. Near optimal/above optimal: 100–129 มก./ดล. Borderline high: 130–159 มก./ดล. High: 160–189 มก./ดล. Very high: ≥190 มก./ดล.
Fasting blood glucose	Evaluated at least every 5 yrs or every 2 yrs if risk factors are present; target <100 มก./ดล.

HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein

นำปรับเปลี่ยนให้ตรงยิ่งขึ้น นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณพอเหมาะ และออกกำลังกายสม่ำเสมอ อย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ นานครั้งละมากกว่า 30 นาที

## 2. ภาวะ metabolic syndrome

เป้าหมายของการรักษาภาวะ metabolic syndrome ได้แก่ เพื่อลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่เกิดภาวะ metabolic syndrome ร่วมด้วยแล้วนั้น ตามคำแนะนำของ American Heart Association แนะนำให้ปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต (lifestyle modification) ก่อนเป็นอันดับแรก ได้แก่ การลดน้ำหนัก ออกกำลังกายและรับประทานอาหารที่มีประโยชน์

## 3. พฤติกรรมที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

### 3.1 การสูบบุหรี่

### 3.2 ความอ้วน

### 3.3 ความเครียด

แนะนำให้หยุดบุหรี่ ลดน้ำหนัก และรักษาภาวะเครียด โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม โดยมีเป้าหมายคือลดน้ำหนักให้ได้อย่างน้อยร้อยละ 5–10 ในช่วง 6–12 เดือน ออกกำลังกายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ นานครั้งละอย่างน้อย 30 นาที และควบคุมระดับไขมันในเลือดให้ได้ตามเป้าหมายโดยยึดตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยเป็นเกณฑ์ ตามแนวทางปฏิบัติของ National Cholesterol Education Program (NCEP) สำหรับเรื่องความเครียดนั้น แพทย์ที่ดูแลสามารถประเมินผู้ป่วยด้วยการถามโดยใช้คำถามง่ายๆ ได้ ซึ่งถ้าการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดังกล่าวยังไม่เป็นผล แนะนำให้การรักษาด้วยยาได้ โดยปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อไป

## 4. การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

เครื่องดื่มแอลกอฮอล์มีผลต่อการเกิดโรค สะเก็ดเงิน อีกทั้งทำให้โรคเป็นรุนแรงขึ้น ตลอดจนไม่ตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้นแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณพอเหมาะ ถ้าไม่ได้ผลอาจใช้วิธีการรักษาด้วยการทำพฤติกรรมบำบัด หรือการใช้ยา ร่วมด้วยได้

### 5. การติดเชื้อ

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินนั้นยังไม่มีหลักฐานแน่ชัด เกี่ยวกับการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น แม้มีบางการศึกษาที่ พบว่าผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อหลัง การทำผ่าตัดทางด้านโรคกระดูกและข้อเพิ่มขึ้นก็ตาม ดังนั้นยังไม่ถือว่าการป่วยเป็นโรคสะเก็ดเงินนั้น เป็นข้อ ห้ามสำหรับการผ่าตัดที่จำเป็น นอกจากนี้พบว่า ศัลยแพทย์บางท่านอาจให้ทำการรักษาผิวหนังบริเวณที่มี ผื่นก่อนทำผ่าตัด ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่าผิ วหนังที่มีผื่นนั้นจะมีผลต่อการติดเชื้อของแผล

สำหรับการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินยัง ไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าจะทำให้โรคกำเริบขึ้น หรือไม่เกิด ภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อการรับวัคซีน ดังนั้นแนะนำให้ ผู้ป่วยสามารถรับการฉีดวัคซีนได้ตาม United States Centers for Disease Control and Prevention แต่ ต้องระวังว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิบางตัวโดยเฉพาะกลุ่ม

biologics เป็นข้อห้ามของการฉีดวัคซีนชนิด live vaccines

### 6. มะเร็ง

แพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินควรเฝ้า ระวัง อาการและอาการแสดงของโรคมะเร็งที่พบร่วม กับโรคสะเก็ดเงินได้บ่อย เช่น lymphoma มะเร็งผิวหนัง และมะเร็งของ solid tumors บางชนิด ควรซัก ประวัติเกี่ยวกับน้ำหนักตัวลด อ่อนเพลีย ถ้าได้ตอม น้ำเหลืองโต นอกจากนี้การตรวจร่างกายซึ่งพบลักษณะ ผื่นผิดปกติที่ไม่จำเพาะต่อโรคสะเก็ดเงิน เช่น พบผื่น บริเวณขาหนีบหรือก้นกบ อาจทำให้แพทย์ที่ดูแลคิดถึง โรค cutaneous T cell lymphoma มากขึ้นได้ สำหรับ ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA หรือ cyclosporine ด้วยนั้นจะพบความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง ผิวหนังเพิ่มขึ้น จึงควรได้รับการตรวจร่างกายทางระบบ ผิวหนังเป็นประจำ

การตรวจคัดกรองของมะเร็งชนิดอื่นๆ ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ และมะเร็งต่อมลูกหมากนั้น แนะนำให้ตรวจคัดกรองตามอายุ โดยยึดตาม American Cancer Society ดังตารางที่ 2

### 7. Psoriatic arthritis

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินควรได้รับการตรวจว่าเกิด

ตารางที่ 2. แสดงคำแนะนำการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตาม American Cancer Society

Cancer	Screening recommendation
Cancer-related checkup	20 yrs of age and older; should include health counseling and may include exams for cancers of the thyroid, oral cavity, skin, lymph nodes, testes, and ovaries
Breast cancer	Women 20-39 yrs of age Clinical breast exam (CBE) every 3 years Women ≥ 40 yrs of age CBE annually Mammograms annually
Colon and rectal cancer	Men and women ≥ 50 yrs of age Fecal occult blood test (FOBT) or fecal immunochemical test (FIT) annually Flexible sigmoidoscopy every 5 yrs FOBT or FIT yearly, plus flexible sigmoidoscopy every 5 yrs (preferred over either option alone) Double-contrast barium enema every 5 yrs Colonoscopy every 10 yrs
Prostate cancer	Men ≥ 50 yrs of age Prostate specific antigen blood test annually Digital rectal exam annually

yrs: years

โรค psoriatic arthritis ร่วมด้วยหรือไม่ เนื่องจาก การตรวจพบตั้งแต่เริ่มแรกและให้การรักษาย่างรวดเร็ว สามารถป้องกันการทำลายข้อตามมาได้ สำหรับ psoriatic arthritis ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดโรค หัวใจและหลอดเลือดในอนาคต และเมื่อเกิด psoriatic arthritis ขึ้นแล้วควรตรวจหาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วย psoriatic arthritis ที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA หรือ cyclosporine มีความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับการรักษาดังกล่าว

สรุปแล้วผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินไม่ได้มีเฉพาะ ความผิดปกติบริเวณผิวหนังเท่านั้น การศึกษาจำนวนมาก ในปัจจุบันพบว่ามีความผิดปกติอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับ ระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติอีก อาทิ โรคทาง metabolic ต่างๆ psoriatic arthritis ตลอดจนภาวะที่พบบ่อยซึ่งเป็นผลจากการรักษาที่สำคัญ ได้แก่ โรคมะเร็งชนิดต่างๆ ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลควรตระหนักและเฝ้าระวังภาวะร่วม ดังกล่าวที่พบได้บ่อย การวินิจฉัยและรักษาตั้งแต่ระยะ เริ่มแรกจะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ตลอดจนสามารถลดอัตราการตายลงได้

### เอกสารอ้างอิง

- Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982-6.
- Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:225-30.
- Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321-8.
- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005;28:1769-78.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1070-7.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-9.
- Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55: 829-35.
- Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007; 143:1559-65.
- 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; 125:61-7.
- Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141:1527-34.
- Farshchian M, Zamanian A, Farshchian M, et al. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 2007:802-5.
- Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahl M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:614-21.
- Ena P, Madeddu P, Gloriosso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol.* 1985;40:199-205.
- Ryder KW, Epinette WW, Jay SJ, Ransburg RC, Glick MR. Serum angiotensin converting enzyme activity in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta.* 1985;153:143-6.
- Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370:263-71.
- Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist

- circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Int Med*. 2007; 167:1670-5.
17. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 2007:2276-83.
  18. Wei CC, Hsu YH, Li HH, et al. IL-20: biological functions and clinical implications. *J Biomed Sci* 2006; 13:601-12.
  19. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest* 2007; 117:2362-2368.
  20. Solak Tekin N, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized lowdensity lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:1-5.
  21. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical reference. *Circulation* 2007; 115:1285-95.
  22. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, Eisen D, Amy Xia H, Asare C, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:279-87.
  23. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1868-72.
  24. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1531-7.
  25. Frentz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: A follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999;140:237-42.
  26. Gelfand JM, Berlin J, van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: Results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003;139:1425-9.
  27. Kamel OW. Lymphomas during long-term methotrexate therapy. *Arch Dermatol* 1997;133:903-4.
  28. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-6.
  29. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2194-201.
  30. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997;336:1041-5.
  31. Kimball et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58: 1031-42.