

# Ocena insulinooporności oraz stężenia adiponektyny u chorych na łuszczycę zwyczajną

Insulin resistance and adiponectin levels in psoriasis patients

Iwo Janusz<sup>1</sup>, Krzysztof Lewandowski<sup>2</sup>, Jolanta Lukamowicz<sup>3</sup>, Ewa Świątkowska<sup>3</sup>, Joanna Narbutt<sup>4</sup>, Anna Zalewska-Janowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Psychodermatologii, Katedra Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Zakładu: dr hab. n. med., prof. nadzw. Anna Zalewska-Janowska

<sup>2</sup>Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński

<sup>3</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik Zakładu: dr n. med. Ewa Świątkowska

<sup>4</sup>Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 6: 451–455

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Łuszczycą jest dermatozą zapalną dotyczącą niemal 2% ogólnej populacji. Dotychczasowe badania retrospektywne potwierdzają zwiększone prawdopodobieństwo występowania chorób z kręgu sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń przemiany materii u pacjentów z długotrwałą łuszczycą oraz związane z nimi ryzyko nagłej śmierci sercowej.

**Cel:** Ocena insulinooporności oraz stężenia adiponektyny jako czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z łuszczycą.

**Materiał i metody:** U 42 pacjentów z łuszczycą zwyczajną z negatywnym wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeń metabolicznych oznaczono stężenia insuliny oraz glukozy na czczo, adiponektyny oraz wyliczono wskaźnik insulinooporności metodą HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*). Wyniki porównywano z uzyskanymi u dobranych pod względem płci i wieku ochotników z grupy kontrolnej.

**Wyniki:** W poddanej badaniu grupie wykazano wyższe stężenie insuliny u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną. Wyższy okazał się również współczynnik HOMA-IR u chorych na łuszczycę. Obie wartości były na granicy progu istotności statystycznej, ale nie przekraczały go. Zaobserwowano brak korelacji pomiędzy powyższymi parametrami a czasem trwania choroby. Nie wykazano również istotnych różnic pomiędzy stężeniem adiponektyny w badanych grupach.

**Wnioski:** Wyraźny trend w zakresie stężenia insuliny na czczo oraz występowania insulinooporności u chorych na łuszczycę świadczy o tym, że przewlekły proces zapalny leżący u podłoża łuszczycy w istotny sposób wpływa na parametry gospodarki węglowodanowej.

**Słowa kluczowe:** łuszczycą, insulinooporność, adiponektyna, zespół polimetaboliczny.

## Abstract

**Introduction:** Psoriasis is an inflammatory skin disease affecting almost 2% of the population worldwide. Contemporary retrospective data obtained from patients with long-lasting psoriasis confirm increased incidence of cardiovascular diseases and metabolic disturbances and thus increased risk of sudden cardiac death in this group of patients.

**Aim:** To evaluate insulin resistance and adiponectin levels as risk factors of cardiovascular disease development in psoriatic patients.

**Material and methods:** Forty-two psoriasis vulgaris patients with negative history of cardiovascular diseases and polymetabolic disturbances were included in the study. Fasting blood glucose and adiponectin were measured and

---

**Adres do korespondencji:** dr hab. n. med., prof. nadzw. Anna Zalewska-Janowska, Zakład Psychodermatologii Katedry Immunologii Klinicznej i Mikrobiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, tel.: +48 42 675 73 09, faks: +48 42 678 22 92, e-mail: zalewska@csk.umed.lodz.pl

HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) was calculated. The obtained results were compared with the ones obtained from age and sex matched volunteers.

**Results:** Increased insulin levels in psoriatic patients in comparison to the control group were observed. Also psoriatic patients presented increased HOMA-IR when compared with controls. Both the obtained results presented borderline values at statistical significance. There was no correlation between the above parameters and the disease duration. Also no statistically significant differences were noted in adiponectin levels in the examined groups.

**Conclusions:** The observed clear tendency in fasting insulin levels and insulin resistance occurrence in psoriasis patients points to the influence of chronic inflammatory processes on carbohydrate metabolism in these patients.

**Key words:** psoriasis, insulin resistance, adiponectin, polymetabolic syndrome.

## Wprowadzenie

Łuszczyca jest przewlekłą, nawrotową chorobą skóry dotyczącą ok. 2% światowej populacji. Oznacza to, iż jest ona jedną z najczęstszych dermatoz o podłożu zapalnym [1].

Sposób dziedziczenia łuszczycy nie jest w pełni wyjaśniony, ale czynniki genetyczne odgrywają wielką rolę w jej patogenezie. Może o tym świadczyć częste rodzinne występowanie tej choroby, jak też współistnienie łuszczycy u ponad 60% bliźniąt jednojajowych. W dostępnym piśmiennictwie podkreśla się szczególnie silny związek z HLA-C, a w szczególności z allelem HLA-Cw0602, który spotykany jest u 2/3 pacjentów z łuszczycą, podczas gdy w populacji ogólnej występuje zaledwie u 10–15% osób [2, 3]. Obok czynników genetycznych w etiopatogenezie łuszczycy nie bez znaczenia są również czynniki środowiskowe, takie jak dieta, palenie papierosów, stresujący tryb życia [4, 5].

Łuszczyca charakteryzuje się hiperproliferacją keratynocytów spowodowaną nadmierną ilością podziałów komórkowych w obrębie warstwy podstawnej oraz skróceniem cyklu dojrzewania komórek naskórka. Towarzyszy jej nieodłącznie naciek limfocytarny złożony w szczególności z limfocytów T oraz wzmożona angiogeneza w obrębie wydłużonych brodawek skórnych [6]. U podłoża opisanych zjawisk patologicznych leży toczący się przewlekły i uogólniony proces zapalny. Istota mechanizmów immunologicznych w łuszczycy zależy od aktywności limfocytów T pomocniczych oraz wytwarzanych przez nie cytokin prozapalnych [7, 8]. Uważa się, iż kluczową rolę w podtrzymywaniu procesu zapalnego w obrębie zmian skórnych odgrywają IFN- $\gamma$  oraz TNF- $\alpha$  – cytokiny indukujące keratynocyty do wytwarzania interleukin, takich jak IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15 i IL-18 [9].

Powszechnie uważa się, iż utrzymujący się przewlekły i nasilony proces zapalny będący istotą procesu patofizjologicznego w łuszczycy wywiera jednocześnie negatywny wpływ na procesy metaboliczne oraz stan układu sercowo-naczyniowego [10–13].

Nie bez znaczenia jest również fakt istnienia wspólnych czynników ryzyka dla łuszczycy oraz chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych, tj. palenie tytoniu, siedzący tryb życia czy wysokokaloryczna dieta, bogata w nasycone kwasy tłuszczowe [14]. Przeprowadzane w ostatnich latach badania potwierdzają zwiększone ryzy-

ko występowania zespołu metabolicznego u chorych na łuszczycę [15, 16]. Dlatego łuszczycę należy rozpatrywać nie tylko w kategoriach patologii skórnej, lecz również jako chorobę ogólnoustrojową, a pacjentów z łuszczycą traktować jako grupę o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych i chorób o podłożu metabolicznym.

Od momentu ogłoszenia hipotezy o kluczowym wpływie insulinoporności na rozwój zaburzeń metabolicznych liczne badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego u osób z insulinopornością. Uznano, że insulinoporność w połączeniu z nieprawidłową tolerancją glukozy, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym oraz otyłością brzuszną stanowi grupę zaburzeń tworzących tak zwany zespół metaboliczny [17].

W obliczu powyższych faktów celowe wydaje się okresowe monitorowanie chorych z długo trwającą łuszczycą w kierunku rozwoju poszczególnych składowych zespołu metabolicznego, co pozwoli zoptymalizować działania lecznicze oraz profilaktyczne wobec zagrożonych pacjentów. W tym celu zasadne jest zastosowanie dostępnych, dostatecznie czułych metod diagnostycznych pozwalających wyselekcjonować grupę pacjentów zagrożonych rozwojem chorób sercowo-naczyniowych spośród chorych na łuszczycę.

## Cel

Ze względu na kluczową rolę otyłości oraz insulinoporności w patogenezie chorób układu krążenia celem prowadzonych badań była ocena insulinowrażliwości oraz wydzielania insuliny u pacjentów z łuszczycą i ocena stężenia laboratoryjnego odwrotnego wskaźnika otyłości trzewnej – adiponektyny.

## Materiał i metody

Ocenie poddano 42 chorych na łuszczycę zwyczajną będących w trakcie zaostrzenia zmian skórnych z negatywnym wywiadem w kierunku chorób sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych. Badanie przedmiotowe przeprowadzono na podstawie autorskiej ankiety uwzględniającej wiek, czas trwania łuszczycy oraz aktualne zaostrzenie choroby. Zmierzone wzrost oraz masę

ciała pacjentów i wyliczono wskaźnik BMI (*body mass index*) według wzoru:  $BMI = \text{masa (kg)} / \text{wzrost (m}^2\text{)}$ . Nasilenie zmian skórnych oceniano zgodnie ze skalą PASI (*Psoriasis Activity and Severity Index*). Od wszystkich chorych pobierano krew na czczo. Stężenia glukozy oceniano metodą kolorymetryczną. Przy użyciu komercyjnych zestawów firmy R&D techniką ELISA oznaczono stężenia insuliny oraz adiponektyny. Wskaźnik HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) obliczono ze wzoru:  $\text{stężenie insuliny na czczo (IU/ml)} \times \text{stężenie glukozy na czczo (mmol/l)} / 22,5$ .

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu SPSS Statistics 17.0. Ze względu na brak rozkładu normalnego wyników zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitneya. Próg istotności statystycznej ustalono na  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Średnia wieku w grupie badanej wyniosła 42,4 roku vs 39 lat w grupie kontrolnej. Średnie BMI w grupie badanej wyniosło 24,8 vs 23,5 w grupie kontrolnej. Średni wskaźnik PASI w grupie badanej wyniósł 11,92. Ogólną charakterystykę grupy badanej oraz kontrolnej przedstawiono w tabeli 1.

Analiza stężenia insuliny wykazała znacznie wyższe jego wartości w grupie badanej ( $12,63 \pm 7,05$ ) niż w grupie kontrolnej ( $9,23 \pm 6,35$ ), ale różnica nie okazała się istotna statystycznie, choć była bliska istotności (błąd wyniósł  $p = 0,067$ , a więc był niewiele wyższy od 0,05).

Podobnie w przypadku HOMA-IR odpowiednie średnie różniły się na poziomie błędów  $p = 0,072$ ; średnia w grupie badanej była wyższa niż w grupie kontrolnej ( $2,87 \pm 1,70$  vs  $2,07 \pm 1,49$ ). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu glukozy na czczo pomiędzy grupą badaną a kontrolną ( $4,91 \pm 0,89$  mmol/l vs  $4,76 \pm 0,68$  mmol/l) ani w stężeniu adiponektyny ( $9471,429 \pm 6190,703$  vs  $10372,69 \pm 3671,715$ ). Zestawienie porównawcze badanych parametrów w grupie kontrolnej i badanej przedstawiono w tabelach 2. i 3.

## Omówienie wyników

Zapoczątkowane w latach 70. ubiegłego wieku retrospektywne badania nad dużymi grupami pacjentów z łuszczycą wykazały zwiększoną częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych u tych chorych w porównaniu ze zdrową populacją. McDonald i Calabresi w swoich badaniach wykazali zwiększoną predylekcję do występowania okluzyjnych chorób naczyń krwionośnych u pacjentów z łuszczycą, wykazując u nich podwyższone ryzyko wystąpienia zakrzepowego zapalenia żył, zatorowości płucnej, udarów mózgu czy ostrych zespołów wieńcowych [18, 19]. Powyższe obserwacje epidemiologiczne skłoniły kolejnych badaczy do ustalenia przyczyn zwiększonej zapadalności pacjentów z łuszczycą na choroby układu krążenia oraz choroby o podłożu metabolicznym. Hensler i Christophers na podstawie wieloletnich badań zwrócili uwagę na częstsze występowanie otyłości, cukrzycy, niewydolności krążenia oraz nadciśnienia u pacjentów z łuszczycą.

Tab. 1. Porównanie grupy badanej oraz kontrolnej

Badane cechy	Grupa badana					Grupa kontrolna				
	min.	maks.	X	S	V [%]	min.	maks.	X	S	v [%]
wiek [lata]	22	61	<b>42,4</b>	10,6	25,0	20	72	<b>39,0</b>	18,3	46,9
BMI	17,6	34,1	<b>24,8</b>	3,51	14,2	16,6	28,0	<b>23,5</b>	3,06	13,0
PASI	1,5	30,1	<b>11,92</b>	7,80	65,4	–	–	–	–	–
czas trwania łuszczycy [lata]	0,1	41,0	<b>14,38</b>	11,27	78,4	–	–	–	–	–

Tab. 2. Porównanie badanych parametrów w grupie kontrolnej i badanej

Badane cechy	Grupa badana				Grupa kontrolna			
	min.	maks.	X	S	min.	maks.	X	S
insulina [ $\mu\text{U/ml}$ ]	2,57	34,8	<b>12,63</b>	7,05	3,55	25,7	<b>9,23</b>	6,35
glukoza [mmol/l]	2,88	7,55	<b>4,91</b>	0,89	3,33	6,37	<b>4,76</b>	0,68
HOMA-IR	0,49	7,12	<b>2,87</b>	1,70	0,73	6,08	<b>2,07</b>	1,49
adiponektyna	2670,0	29890,0	<b>9471,429</b>	6190,703	3870,00	17720,00	<b>10372,69</b>	3671,715

**Tab. 3.** Zestawienie porównywanych wartości w grupie badanej i kontrolnej

Porównywane cechy	Wartość testu <i>t</i>	Istotność <i>p</i>
wiek	0,909	> 0,05
insulina	1,866	> 0,05
glukoza	0,684	> 0,05
HOMA	1,832	> 0,05
BMI	1,419	> 0,05
adiponektyna	0,672	> 0,05

czyłą w porównaniu z grupą kontrolną [20]. Współistnienie tuszczycy z cukrzycą i nadciśnieniem zaobserwowali w swoich badaniach również Lindegard oraz Alexander i wsp. [21, 22]. Co więcej, istnieją obserwacje wskazujące na zwiększone ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów z tuszczycą. Wykazano również dodatnią korelację pomiędzy wysokością tego ryzyka a ciężkim przebiegiem tuszczycy, wieloletnim czasem trwania i dużą liczbą hospitalizacji związanych z zaostrzeniami klinicznymi [23]. Najnowsze badania przeprowadzane na dużych grupach chorych wskazują na zdecydowanie większe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych będących przyczyną zwiększonego ryzyka nagłego zgonu w tej grupie pacjentów. Badacze zwracają jednocześnie uwagę na zwiększone zagrożenie chorobą Crohna czy depresją [24].

Zespół metaboliczny, na którego obraz składają się zaburzenia gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz otyłość brzuszna, postrzegany jest jako choroba występująca częściej u chorych na tuszczycę. Według dostępnych źródeł częstsze występowanie poszczególnych składowych tego zespołu u chorych na tuszczycę związane jest prawdopodobnie z istnieniem przewlekłego procesu zapalnego mediowanego przez takie cytokiny, jak TNF- $\alpha$  i IL-6. Nie bez znaczenia w tym procesie wydaje się udział białka C-reaktywnego [25, 26]. Hipotezę tę potwierdzają badania Metha i wsp. oraz Xiao i wsp., którzy zwrócili uwagę na korelację czynników ryzyka wystąpienia zaburzeń sercowo-naczyniowych z ciężkością przebiegu oraz czasem trwania tuszczycy. Co więcej, zaliczają oni tuszczycę do grupy niezależnych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca [27, 28].

Rolę przewlekłego procesu zapalnego w tuszczycy jako przyczyny współwystępowania szeregu groźnych chorób ogólnoustrojowych podkreślają Gottlieb i wsp. Zwracają oni jednocześnie uwagę na potencjalne korzyści płynące z zastosowania leczenia biologicznego w profilaktyce groźnych powikłań [29].

W naszych badaniach do oceny insulinooporności wykorzystany został wskaźnik HOMA-IR. Mimo iż metodą uznaną za „złoty standard” w ocenie insulinooporności jest klamra metaboliczna, ze względu na czas oraz koszt

badania w praktyce wykorzystuje się powszechnie również wskaźnik HOMA-IR. Obliczany na podstawie jednoczesnego pomiaru glukozy oraz insuliny na czczo, stanowi on prostą i dostatecznie czułą metodę oceny insulinooporności w badaniach przesiewowych [30]. W celu oceny nasilenia otyłości brzusznej dokonano pomiaru stężenia adiponektyny – polipeptydowego hormonu, który jest wydzielany do krwi przez dojrzałe komórki tłuszczowe. Adiponektyna wpływa na szereg procesów metabolicznych, szczególnie przemianę glukozy i kwasów tłuszczowych w wątrobie i mięśniach, a pośrednio na wrażliwość na insulinę. W związku z tym wykazuje ona działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe i zwiększające insulinooporność. Występuje jej ujemna korelacja z BMI. Obniżone stężenie adiponektyny we krwi jest uważane za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 [31]. W badaniach nie udało się wykazać istotnej zależności pomiędzy czasem trwania tuszczycy oraz jej nasileniem ocenianym w skali PASI a nasileniem insulinooporności. Zastanawiający jest też brak istotnej statystycznie różnicy w stężeniu adiponektyny w obu grupach, jednak fakt ten może być częściowo wyjaśniony brakiem istotnej różnicy w BMI między grupami.

Interesującą obserwacją w naszych badaniach jest natomiast wykazanie wyraźnej tendencji dotyczącej wskaźnika HOMA-IR oraz stężenia insuliny na czczo u pacjentów z grupy chorych na tuszczycę w porównaniu z grupą kontrolną. Fakt ten może wyjaśniać zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy typu 2 u pacjentów chorujących na tuszczycę w porównaniu z populacją ogólną, co znajduje odbicie w licznych publikacjach [32, 33]. Obserwacje te wykazują celowość przeprowadzenia szerszych badań prospektywnych oceniających czynniki ryzyka rozwoju chorób przemiany materii oraz chorób sercowo-naczyniowych u chorych na tuszczycę.

Praca finansowana z funduszy prac własnych nr 502-11-726 oraz statutowych nr 503-1137-4 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

#### Piśmiennictwo

1. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
2. Capon F, Munro M, Barker J, et al. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Incest Dermatol* 2002; 118: 745-51.
3. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, et al. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
4. 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.
5. Walters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-14.
6. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, et al. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-107.

7. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999; 155: 145-58.
8. Gearing AJ, Fincham NJ, Bird CR, et al. Cytokines in skin lesions of psoriasis. *Cytokine* 1990; 2: 68-75.
9. Gröne A. Keratinocytes and cytokines. *Vet Immunol Immunopathol* 2002; 88: 1-12.
10. Gisondi 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.
11. 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.
12. 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.
13. Hadas E, Bożek A, Jarząb J. Wpływ fototerapii na wybrane wskaźniki profilu lipidowego u chorych na łuszczycę zwykłą z uwzględnieniem nasilenia procesu chorobowego. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 215-23.
14. Raychaudhuri SP, Gross J. Psoriasis risk factors: role of lifestyle practices. *Cutis* 2000; 66: 348-52.
15. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1601-3.
16. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, et al. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Dermatol* 2009; 145: 379-82.
17. Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
18. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med* 1973; 26: 912.
19. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978; 99: 469-75.
20. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-6.
21. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
22. 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.
23. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225-30.
24. Ayala F, Ayala F. Clinical aspects and comorbidities of psoriasis. *J Rheumatol Suppl* 2009; 83: 19-20.
25. López-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy. *J Med* 2001; 32: 283-300.
26. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 2000; 16: 779-89.
27. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010; 31: 1000-6.
28. Xiao J, Chen LH, Tu YT, et al. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1311-5.
29. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
31. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784-92.
32. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152-5.
33. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-9.