

KOMORBIDITETI U PSORIJATIČNOM ARTRITISU

COMORBIDITIES IN PSORIATIC ARTHRITIS

Daniela Marasović Krstulović, Petra Šimac

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split

Adresa autora za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21000 Split

Hrvatska

tel.: +385 21 557630

faks: +385 21 557385

e-mail: daniela.marasovic.krstulovic@st.t-com.hr

Primljeno/Received: 10. 7. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 11. 8. 2017.

SAŽETAK

Iz epidemioloških studija i longitudinalnih kohortnih praćenja proizlazi da bolesnici sa psorijatičnim artritisom (PsA) češće od očekivanog oboljevaju od pridruženih komorbiditeta koji u znatnoj mjeri utječu na mortalitet, ukupni morbiditet i kvalitetu života ovih bolesnika. Među navedenim komorbiditetima najčešće se pojavljuju pretilost, metabolički sindrom, šećerna bolest, bolesti srca i krvnih žila, osteoporoza, autoimunosna bolest oka, upalna bolest crijeva, depresija i anksioznost, maligne bolesti i oportunističke infekcije, fibromialgija i nealkoholna masna bolest jetre. Pravodobno prepoznavanje komorbidnih stanja znatno utječe na skrb za bolesnike, izbor terapijske strategije i uključivanje drugih kliničara radi postizanja što boljšeg kliničkog ishoda. Stoga je za bolesnike sa PsA ključan multidisciplinarni pristup kojim se, osim kožne i zglobove upale, evaluiraju svi aspekti njihove složene bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: Psorijatični artritis – epidemiologija, komplikacije; Komorbiditet; Pretilost – epidemiologija, komplikacije; Kardiovaskularne bolesti – epidemiologija; Šećerna bolest – epidemiologija; Metabolički sindrom – epidemiologija; Upalne bolesti crijeva – epidemiologija; Osteoporoza – epidemiologija; Depresija – epidemiologija; Tumori – epidemiologija

ABSTRACT

Epidemiological reports and longitudinal cohort studies have shown that patients with psoriatic arthritis (PsA) are often affected by associated comorbidities that have a significant impact on morbidity, mortality, and quality of life. Reported comorbidities include obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, osteoporosis, inflammatory bowel disease, autoimmune eye disease, depression and anxiety, cancer and opportunistic infections, fibromyalgia, and non-alcoholic fatty liver disease. Identifying those comorbidities may affect the management, treatment strategies, and inclusion of other health care professionals to achieve a better clinical outcome. The approach to the PsA patient should be multidisciplinary, with an evaluation of other aspects of the disease beyond the joint and skin inflammation.

KEYWORDS: Arthritis, psoriatic – complications, epidemiology; Comorbidity; Obesity – complications, epidemiology; Cardiovascular diseases – epidemiology; Diabetes mellitus – epidemiology; Metabolic syndrome x – epidemiology; Inflammatory bowel diseases – epidemiology; Osteoporosis – epidemiology; Depression – epidemiology; Neoplasms – epidemiology

Uvod

Psorijatični artritis (PsA) upalna je bolest koštano-mišićnog sustava povezana sa psorijazom. Incidencija psorijaze u općoj populaciji iznosi 2 – 3%, dok se u oko

30% bolesnika sa psorijazom razvije PsA. PsA se s jednakom učestalošću javlja kod muškaraca i žena, i to najčešće u četvrtom desetljeću života. PsA upalom zahvaća periferne zglobove (artritis), aksijalni skelet (spondilitis), pripoje tetiva za kost (entezitis), izaziva

upalu cijeloga prsta (daktilitis), uz psorijatične promjene kože i noktiju (1).

Uz navedene zglobove i kožne manifestacije PsA je povezan s nizom izvanzglobnih, imunogeno posredovanih manifestacija. Među njima su najčešće one koje zahvaćaju oči, probavni trakt, srce i krvne žile te mokraćno-spolni sustav (2).

Nadalje, mnoge su studije pokazale da bolesnici koji boluju od psorijaze i/ili PsA pate od brojnih komorbidnih stanja češće nego opća populacija, uključujući bolesti srca i krvnih žila, pretilost i metabolički sindrom, šećernu bolest, osteoporozu, tumore, nealkoholnu masnu bolest jetre, depresiju i anksioznost (3).

Kliničari trebaju biti svjesni svih izvanzglobnih manifestacija i pridruženih komorbiditeta u PsA koji su, u konačnici, povezani sa znatnim morbiditetom i smrtnošću tih bolesnika te bitno utječu na kvalitetu života i ukupni ishod liječenja (4).

Pretilost, metabolički sindrom i šećerna bolest

Pretilost je, prema incidenciji, jedan od vodećih komorbiditeta u PsA. Zabilježena je u 35% bolesnika sa PsA te se smatra jednim od čimbenika razvoja same bolesti. Također je dokazano da bolesnici sa PsA imaju viši indeks tjelesne mase (BMI) od onih koji boluju samo od psorijaze (5). Štoviše, udio patološki pretilih bolesnika sa PsA (11%) znatno je veći u usporedbi s općom populacijom (6,3%) (6).

Pretilost je znatan problem, i u samoj psorijazi i u PsA, zato što utječe ne samo na aktivnost bolesti nego i na terapijski odgovor, i to najvjerojatnije povećanim stvaranjem upalnih citokina u masnom tkivu (7). Profil adipokina, promjene na organskim sustavima, kardiovaskularne komplikacije te klinički ishodi (npr., smanjenje aktivnosti bolesti primjenom lijekova koji modificiraju bolest (DMARDs) i/ili biološke terapije) zajednički su i vrlo slični u psorijazi i PsA, međutim, sve komplikacije vezane uz pretilost mnogo su češće u PsA. Upravo zbog toga kliničari trebaju pažljivo procijeniti masno tkivo u bolesnika sa psorijazom, a posebno u onih sa PsA temeljem određivanja tjelesne težine, BMI-a i ostalih pokazatelja visceralne pretilosti. Smanjenje tjelesne težine u debelih/pretilih bolesnika trebalo bi rezultirati sniženjem kardiovaskularnog rizika i poboljšanim terapijskim odgovorom na DMARDs-e i/ili biološku terapiju. Također bi se trebale poboljšati pokretljivost i fizička aktivnost u tih bolesnika, a samim time i dugoročna prognoza bolesti (8).

U bolesnika sa PsA zabilježena je visoka prevalencija metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije, što se povezuje s većom upalnom aktivnošću (9). Među bolesnicima bez PsA učestalost metaboličkog sindroma usporediva je s procijenjenom prevalencijom u zapadnoameričkoj i europskoj populaciji od 15 do 24% (10).

Viša prevalencija metaboličkog sindroma u PsA posljedica je istodobne upale kože i koštano-mišićnog sustava. Takvo udruženo upalno zbivanje odražava se povišenom incidencijom kardiovaskularnih (KV) bolesti (11).

Jedna od većih kohortnih studija koja je upozorila na povišen rizik od šećerne bolesti u bolesnika sa PsA provedena je u Velikoj Britaniji. Prema toj studiji, rizik od šećerne bolesti bio je za 72% viši u bolesnika sa PsA u usporedbi sa zdravim ispitanicima odgovarajućeg spola i dobi, što su istraživači dijelom povezali s pretilošću i životnim navikama (pušenje i konzumacija alkohola). Nasuprot tomu, prevalencija šećerne bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA) u usporedbi s ispitanicima bez RA, odgovarajućeg spola i dobi, bila je samo 12% viša te se snižavala promjenom životnih navika u pogledu rizičnih čimbenika. U PsA, osim sistemske upale, koja je također povezana s inzulinskom rezistencijom i šećernom bolesti, nalazi se i zglobna zahvaćenost koja pridonosi upalnim mehanizmima povezanim s pojavom kožne psorijaze. Dakle, pojavnost šećerne bolesti ne može se povezati samo s upalnom bolešću (12).

Na učestalost pojavnosti šećerne bolesti u PsA utječe i terapija samog artritisa. Naime, primjena sistemskih i lokalnih glukokortikoida u PsA i reumatoidnom artritisu (RA) povišava rizik od šećerne bolesti za 30% (9). S druge strane, primjena TNF-blokatora snižava rizik od razvoja šećerne bolesti u usporedbi s primjenom ostalih DMARDs-a, izuzev metotreksata (13).

Kardiovaskularne bolesti

Najvažniji komorbiditeti u PsA jesu bolesti srca i krvnih žila. Nekoliko je studija pokazalo povišenu prevalenciju KV događaja u PsA. Krvnožilni komorbiditeti uključuju ishemičnu srčanu bolest, povišeni krvni tlak, poremećaj masnoća, aterosklerozu, bolest periferne i moždanih krvnih žila (14).

Prema nedavno objavljenom pregledu literature koji je uključio 28 istraživanja KV komorbiditeta i rizika u PsA, dokazana je povišena prevalencija bolesti srca i krvnih žila i samih KV rizika u bolesnika sa PsA u usporedbi s općom populacijom (15). Favarato i suradnici otkrili su da 55% bolesnika sa PsA ima povišen krvni tlak, 32% dislipidemiju, 23% hipertrigliceridemiju i 23% šećernu bolest (16). Grupa francuskih autora izvijestila je o povišenom riziku od infarkta miokarda u bolesnika sa psorijazom u usporedbi s općom populacijom (17). Gulati i suradnici također su utvrdili povišenu prevalenciju klasičnih čimbenika KV rizika u PsA, uključujući pretilost, pušenje, arterijsku hipertenziju i hipertrigliceridemiju (18). Povezanost psorijaze, artritisa i KV bolesti složena je i još do kraja nerazjašnjena. Smatra se da je povišen rizik od KV bolesti u PsA povezan s povišenom prevalencijom tradicional-

nih KV rizičnih čimbenika, ali i prisutnošću kronične upale. Sustavna upala potiče inzulinsku rezistenciju, endotelnu disfunkciju i ubranu aterosklerozu. Sada je već široko prihvaćeno da kronična upala niskog stupnja potiče aterogenezu zbog složenih međudjelovanja imunskih mehanizama i metaboličkih poremećaja u žilnoj stijenci. U samom začetku tog procesa događaju se kvalitativne promjene unutarnjeg sloja stijenke krvne žile, endotela. One uključuju ekspresiju adhezivskih molekula na endotelnim stanicama, posljedično lijepljenje leukocita na njihovu površinu te njihovu translokaciju endotelnim slojem u intimu krvne žile. Ova zbivanja mogu biti rezultat iritativnih podražaja, lipidnih poremećaja i sustavne upale, a sve to nalazimo u PsA (19). Zahvaćenost aksijalnog skeleta i ženski spol povezuju se s većom učestalošću KV događaja. Zbog svega navedenog PsA se smatra nezavisnim čimbenikom KV rizika (20). Važan je i međusobni utjecaj čimbenika KV rizika, bolesti srca i krvnih žila i terapijskih postupaka. Dokazano je da supresija upale ima povoljan učinak na surogatne pokazatelje KV bolesti, poput elastičnosti medije-intime karotidnih arterija i endotelne disfunkcije (19, 21). Nesteroidni antireumatici (NSAR) djelotvorni su protiv mišićno-koštanih simptoma, ali nemaju učinka na psorijatične promjene kože. Moguće nuspojave NSAR-a jesu bubrežno oštećenje, krvarenje iz probavnog trakta te KV incidenti (22). Veliko longitudinalno kohortno istraživanje u Velikoj Britaniji koje je pratilo velike KV događaje u PsA i RA te kod bolesnika sa psorijazom utvrdilo je da je rizik od velikih KV događaja u bolesnika sa PsA viši u onih koji nisu na terapiji DMARDs-ima (HR 1,24; 95%-tni CI 1,03 – 1,49) naspram onih koji ih uzimaju (HR 1,17; 95%-tni CI 0,95 – 1,46), a i jedni i drugi imaju povišen rizik u odnosu prema općoj populaciji (23). Zato se i valjane EULAR-ove smjernice za zbrinjavanje KV rizika u bolesnika s upalnim reumatskim bolestima primjenjuju i u bolesnika sa PsA na isti način kao i za RA uz nešto nižu razinu dokaza nego u bolesnika s RA (24).

Osteoporoza

Osteoporoza, kao i povišen rizik od niske koštane mase i koštanih prijeloma zabilježeni su u nizu studija s upalnim reumatskim bolestima, uključujući i PsA. Skeletne promjene u PsA vrlo su složene, a uključuju stvaranje nove kosti u sklopu ankiloze, sindezmofita i periostitisa te resorpciju kosti u obliku erozija (3).

Stoga studije o učestalosti osteoporoze u PsA daju oprečne rezultate. S jedne strane, prosječna mineralna gustoća kosti (BMD) niža je u bolesnika sa PsA u odnosu prema zdravim ispitanicima (25). Štoviše, vrijednosti BMD-a slabinske kralježnice i bedrene kosti te vrijednosti serumskog CTX-a obrnuto su proporcionalne trajanju PsA (26). Ključni faktori rizika od oste-

oporoze u PsA jesu: kronična upala, proupalni citokini (IL-1, IL-6 i TNF- α), terapija glukokortikoidima (GK) i metotreksatom (MTX), imobilizacija, smanjena fizička aktivnost te bolnost zglobova. Kronična upala, proupalni citokini, GK i MTX djeluju tako što potiču osteoklastogenezu i pojačanu koštanu apsorpciju (27). S druge strane, neke studije nisu potvrdile smanjenu koštanu masu u bolesnika sa PsA među kojima je najvažnija ona Pedreira i suradnika koji nisu našli statistički značajnu razliku u BMD-u u postmenopausalnih žena sa PsA i bez njega (28). Slične rezultate objavili su i hrvatski istraživači na skupini od 69 sredovječnih bolesnika sa PsA kod kojih nije nađeno znatnije odstupanje BMD-a u odnosu prema zdravoj populaciji (29). Ni sistematski pregled literature iz 2016. godine ne daje jasan odgovor o višoj prevalenciji niskog BMD-a u PsA, upućujući na potrebu bolje dizajneranoga, longitudinalnog praćenja koštanog zdravlja u PsA (30).

Depresija i anksioznost

Ispravan pristup i liječenje PsA obuhvaća sve aspekte bolesti, uključujući kliničke manifestacije i psihološke teškoće. U ovih bolesnika, zbog kožnih i zglobnih promjena, kvaliteta života često je znatno smanjena (31). Prevalencija depresije u bolesnika sa PsA jest 22,2%, u bolesnika sa psorijazom 9,6%, a u općoj populaciji 9%. Bilježi se i viša prevalencija anksioznosti u PsA (36,6%) u usporedbi sa psorijazom (24,4%). Takva viša prevalencija depresije i anksioznosti u PsA u usporedbi sa psorijazom povezana je s upalnim promjenama zglobova i posljedičnom smanjenom sposobnošću, boli i umorom (32). Sukladno tomu bolesnici sa PsA i psorijazom imaju lošiju kvalitetu života od onih sa samom psorijazom. Navedena razlika u kvaliteti života ne odnosi se na razlike u ostalim komorbiditetima kod bolesnika sa zglobnom zahvaćenošću i bez nje. Simptomi depresije i anksioznosti povezani su i s lošijom suradljivošću bolesnika u liječenju te slabijim prihvaćanjem vlastitog stanja, što dodatno otežava ukupni ishod liječenja (33). Nadalje, ovi bolesnici imaju izražene poremećaje spavanja koji su najčešće posljedica boli, anksioznosti, entezitisa, povišene razine CRP-a i ubrane SE (34). U bolesnika sa PsA veliki naponi trebaju biti usmjereni upravo na poboljšanje psihičkog zdravlja i kvalitete života. To se može postići ranim dijagnostičkim postupcima, sprječavanjem njezina napredovanja, liječenjem psihičkih komorbiditeta, smanjenjem nuspojava liječenja i istodobnim liječenjem ostalih komorbiditeta (35).

Karcinomi i oportunističke infekcije

Postoji nekoliko studija koje su istraživale pojavnost i učestalost malignih bolesti i oportunističkih infekcija u PsA. Najveća među njima bila je kohortna studija

provedena u Velikoj Britaniji u razdoblju od 1988. do 2012. god. koja je pokazala veću pojavnost hematoloških tumora i oportunističkih infekcija u bolesnika sa PsA u usporedbi s bolesnicima bez dijagnoze PsA (IRR 1,52; 95%-tni CI 1,10 – 2,10), dok to nije dokazano za solidne tumore i nemelanomske tumore kože (IRR 1,01; 95%-tni CI 0,90 – 1,13; IRR 0,97; 95%-tni CI 0,82 – 1,14). U liječenih bolesnika sa PsA bila je viša stopa svih karcinoma, neovisno o vrsti liječenja (DMARDs, biološka terapija, imunosupresivna terapija i glukokortikoidi). Bolesnici izloženi sustavnom liječenju imali su višu stopu oportunističkih infekcija naspram neliječenih bolesnika, s tim da je stopa infekcija najviša bila u onih na terapiji GK u usporedbi s DMARDs-ima, biološkom terapijom i imunosupresivima. Međutim, navedena je studija pokazala da je stopa oportunističkih infekcija u neliječenih bolesnika sa PsA bila viša nego u ispitanika bez PsA (36). Rezultati ove velike studije podudaraju se s rezultatima nekoliko ostalih studija u kojima je također zabilježena viša incidencija svih karcinoma u usporedbi s općom populacijom, posebno karcinoma dojke, limfoma, solidnih tumora, ostalih hematoloških tumora te nemelanomskih karcinoma kože (37, 38).

Upalna bolest crijeva

Upalne crijevne bolesti (engl. *inflammatory bowel disease* – IBD) pokazale su se kao važan komorbiditet u PsA. Postoji nekoliko studija koje su pokazale povišenu incidenciju Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u bolesnika sa PsA u usporedbi sa zdravom populacijom (39) te ispitanicima koji nemaju PsA (40). Druge su, pak, studije pokazale povišen rizik od Crohnove bolesti, međutim, ne i od ulceroznog kolitisa (41). Zanimljiva je povezanost i ostalih bolesti probavnog sustava i PsA. Primjerice, u literaturi je zabilježena i povezanost refluksnog ezofagitisa, ulkusne bolesti te sindroma iritabilnog crijeva i PsA (40). Do sada nije utvrđena povezanost između celijakije i PsA iako je jedna kanadska studija s 590 ispitanika koji boluju od celijakije pokazala povezanost između celijakije i psorijaze (OR 1,7; 95%-tni CI 1,54 – 1,92), ali ne i celijakije i PsA i SpA (42). To su potvrdile i ostale studije, međutim, nijedna do sada objavljena nije potvrdila izravnu povezanost celijakije i PsA (43). Iako se za liječenje PsA i IBD-a primjenjuju iste skupine lijekova, za sada nema dostatnih podataka o zajedničkoj terapiji za istodobne PsA i IBD u istog bolesnika unatoč dobrim iskustvima s monoklonskim protutjelima na TNF- α u obje bolesti. Solubilni receptor na TNF- α – etanercept nije se pokazao učinkovit u liječenju IBD-a (3).

Autoimunosna upala oka

Bolesnici sa PsA često razvijaju upalne promjene oka. Najčešće se prezentiraju konjunktivitisom, uvei-

tisom i keratokonjunktivitisom. Autoimunosna bolest oka obično prethodi pojavi PsA ili napreduje neovisno o adekvatnom liječenju PsA (44). Iako su istraživanja pokazala da je najčešća očna manifestacija u PsA uveitis, takva incidencija nije zabilježena u velikoj presječnoj studiji u Brazilu u kojoj je najčešći zabilježeni očni poremećaj bio keratokonjunktivitis, uz također pojavnost katarakte, glaukoma i blefaritisa (45).

Fibromialgija

Umor je jedan od vodećih simptoma PsA. Fibromialgija pridružena upalnim artritisa vrlo se često naziva sekundarnom i povezuje s upalnim zbivanjem u podlozi. U izvješću američkih autora prevalencija fibromialgije u PsA iznosila je čak 53,3% u usporedbi s pojavom fibromialgije od 4,54% u skupini zdravih pojedinaca, zbog čega se prije početka liječenja preporučuje testiranje na fibromialgiju svih pacijenata sa PsA (46). Rezultati svih testova za procjenu aktivnosti bolesti koji se rabe pri evaluaciji PsA lošiji su kod onih bolesnika koji imaju fibromialgiju, uključujući: *Health Assessment Questionnaire* – HAQ, *the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI, *the Dermatology Life Quality Index* – DLQI, *the Leeds Enthesitis Index* – LEI, *Composite Psoriatic Disease Activity Index* – CPDAI, *Minimal Disease Activity* – MDA i *the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* – DAPSA (47). Slični su rezultati nedavno objavljeni i za populaciju sa PsA iz danskog registra (DANBIO). Naime, u toj velikoj presječnoj studiji utvrđeno je da 63% bolesnika pati od umjerenog do teškog umora koji se može objasniti upalnom aktivnošću bolesti, njezinim kroničnim tijekom, ali i boli koja je prisutna bez simptoma upale (48). Bolesnici vjeruju da je umor povezan s aktivnošću bolesti, poremećajima spavanja, zahvaćenošću zglobova i općim lošim osjećanjem. Također smatraju da je umor puno važniji i od same zglobne zahvaćenosti (48).

Nealkoholna masna bolest jetre

Bolest jetre, osobito nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD), ima visoku prevalenciju u bolesnika sa psorijazom, dok su izvješća o pojavnosti bolesti jetre u PsA oskudna. Ova visoka pojavnost NAFLD-a u psorijazi etiološki se povezuje s metaboličkim sindromom, hiperkolesterolemijom i hipertrigliceridemijom, pretilošću, težinom psorijaze i PsA (49). Pojedini lijekovi, osobito NSAR, DMARDs-i, pa i TNF-inhibitori mogu uzrokovati porast jetrenih transaminaza i hepatotoksičnost. Viša stopa nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) zabilježena je u bolesnika sa PsA liječenih metotreksatom naspram bolesnika s RA na istoj terapiji. Osim toga, poremećaj jetrenih transaminaza sličan je ili blago veći u bolesnika sa PsA. Studije sa psorijazom pokazale su da

je NASH/NAFLD koji se razvije u bolesnika na dugotrajnom liječenju metotreksatom povezan s kumulativnom dozom metotreksata, prisutnošću dijabetesa i pretilosti (50). Zato u bolesnika sa PsA redovito treba kontrolirati funkcionalne jetrene testove, a slijepu biopsiju jetre planirati ovisno o prisutnosti ostalih hepatotoksičnih čimbenika rizika i kumulativnoj dozi metotreksata (3).

Zaključak

U ovome preglednom članku istaknuli smo važne komorbiditete u PsA koji utječu na ukupni ishod liječenja, zbrinjavanje bolesnika, terapijske odluke, kvalitetu života i smrtnost bolesnika. Rano prepoznavanje i zbrinjavanje navedenih komorbiditeta znatno bi popravilo kvalitetu života, aktivnost bolesti i terapijski odgovor. Stoga pristup bolesniku sa PsA mora biti multidisciplinarni i obuhvatiti opsežniju evaluaciju od same kožne i zglobne bolesti.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

DECLARATION ON CONFLICT OF INTEREST: The authors have no conflict of interest.

LITERATURA

- Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:569–79.
- Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Atelaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128:791–7.
- Haddad A, Zisman D. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Rambam Maimonides Med J.* 2017;8:e0004. doi: 10.5041/RMMJ.10279.
- Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015(2);27:118–26.
- Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol.* 2010;146:721–6.
- Ogden C, Carroll MD, Kit B, Flegal K. Prevalence of overweight, obesity, extreme obesity among adults: United States, trends 1960–1962 through 2009–2010. *NHANES.* 2012;82:1–8.
- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13:981–1000.
- Toussiroit É, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between adipose tissue and psoriasis, with or without arthritis. *Front Immunol.* 2014;5:368.
- Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol.* 2014;41:1357–65.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356–9.
- Haroon M, Rafiq Chaudhry A, FitzGerald O. Higher prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: a comparison with a control group of non-inflammatory rheumatologic conditions. *J Rheumatol.* 2016;43:463–4.
- Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatol (Oxford).* 2014;53:346–52.
- Solomon D, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *J Am Med Assoc.* 2011;305:2525–31.
- Han C, Robinson DWJ, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006; 33:2167–72.
- Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nur-mohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72:211–216.
- Favarato MH, Mease P, Goncalves CR, Goncalves Saad C, Sampaio-Barros PD, Goldenstein-Schainberg C. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014. 32:182–7.
- Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:12–29.
- Gulati AM, et al. On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:819–24.
- Mok CC, Ko GT, Ho LY, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:195–202.
- Popescu C, Pintilie AM, Bojinca V, Balanescu A, Ionescu R. Cardiovascular Risk in Psoriatic Arthritis – a Cross-Sectional Study. *Maedica (Buchar).* 2014;9:19–24.
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:287–93.
- Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6:194–203.
- Ogdie A, Yu Y, Haynes K, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:326–32.
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76: 17–28.
- Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:138–43.
- Borman P, Babaoglu S, Gur G, Bingol S, Bodur H. Bone mineral density and bone turnover in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:443–7.
- Hofbauer LC, Schoppet M, Christ M, Teichmann J, Lange U. Tumour necrosis factor related apoptosis-inducing ligand and osteoprotegerin serum levels in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1218–22.

28. Pedreira PG, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. Bone mineral density and body composition in postmenopausal women with psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R16.
29. Grazio S, Cvijetić S, Vlasković T, et al. Osteoporosis in psoriatic arthritis: Is there any? *Wien Klin Wochenschr*. 2011;123(23–24):743–50.
30. Chandran S, Aldeia A, Johnson SR, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:174–82.
31. Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T*. 2010;35:680–9.
32. McDonough E, Ayearst R, Eder L, et al. Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*. 2014;41:887–96.
33. Rosen CF, Mussani F, Chandran V, et al. Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:571–6.
34. Gezer O, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Sleep quality in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1111/756-185X.12505.
35. Bergman M, Lundholm A. Mitigation of disease- and treatment-related risks in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:63.
36. Hagberg KW, Lin Li, Peng M, et al. Rates of cancers and opportunistic infections in patients with psoriatic arthritis compared with patients without psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2016;22:241–7.
37. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, et al. Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and risk of malignant lymphoma: a cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1282–90.
38. Gross RL, Schwartzman-Morris JS, Krathen M, et al. A comparison of the malignancy incidence among patients with psoriatic arthritis and patients with rheumatoid arthritis in a large US cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1472–81.
39. Makredes M, Robinson D, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:405–10.
40. Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:2679–84.
41. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1200–5.
42. Iqbal T, Zaidi MA, Wells GA, Karsh J. Celiac disease arthropathy and autoimmunity study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:99–105.
43. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune associated conditions. *Biomed Res Int*. 2013. doi:10.1155/2013/127589.
44. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterization of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:67–70.
45. Lima FB, Abalem MF, Ruiz DG, et al. Prevalence of eye disease in Brazilian patients with psoriatic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:249–53.
46. Magrey MN, Antonelli M, James N, Khan MA. High frequency of fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: a pilot study. *Arthritis*. 2013;2013:762921.
47. Brikman S, Furer V, Wollman J, et al. The effect of the presence of fibromyalgia on common clinical disease activity indices in patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2016;43:1749–54.
48. Skougaard M, Jørgensen TS, Røfberg-Madsen S, et al. In psoriatic arthritis fatigue is driven by inflammation, disease duration, and chronic pain: An observational DANBIO registry study. *EULAR* 2017. OP0112. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3487.
49. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:43–7.
50. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:778–86.