

*Opšti pregledi/
General reviews*

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK
PSORIJAZE

Correspondence to:

Prof. dr Slavenka Janković

Institut za epidemiologiju
Medicinski fakultet, Univerzitet u
Beogradu
Višegradska 26, 11000 Beograd
Srbija

Tel: +381 11 3607 121;
Fax: +381 11 3607 062
Mob. +381637189940
E-mail: slavenka@eunet.rs

RISK FACTORS FOR PSORIASIS

Milena Ražnatović¹, Slavenka Janković²

¹ Klinički Centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

² Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u
Beogradu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Key words

psoriasis, risk factors, stressful life
events, smoking, alcohol use

Ključne reči

psorijaza, faktori rizika,
stresni životni događaji, pušenje,
konzumiranje alkohola

Psorijaza je hronična inflamatorna bolest, recidivirajuće dermatološko oboljenje čija je etiopatogeneza kompleksna i uključuje genetske faktore i faktore spoljašnje sredine. Pretpostavlja se da su neki geni, kao p53, uključeni u patogenezu ove bolesti. Različite navike i stilovi života (kao što su pušenje, konzumiranje alkohola, gojaznost i stres) su udruženi sa psorijazom. Značajna uloga pripisuje se stresnim životnim događajima. Ovaj pregledni rad će se fokusirati na faktore rizika za nastanak psorijaze, kao i na faktore rizika za nastanak recidiva ove bolesti.

UVOD

Psorijaza je hronična kožna inflamatorna i hiperproliferativna bolest koja se karakteriše nepredvidljivim periodima remisije i egzacerbacije, tj. recidiva bolesti. Ova bolest može značajno da utiče na kvalitet života obolelih, na šta su ukazale brojne studije⁽¹⁻⁷⁾. Kao posledica može nastati invaliditet sličan invaliditetu udruženom sa teškim bolestima, kao što su dijabetes, reumatoidni artritis, depresija i rak⁽⁸⁻¹⁰⁾. Takođe su evidentni i veliki ekonomski troškovi kao posledica bolesti⁽¹¹⁾.

U spektru kliničke slike psorijaze razlikuju se akutni eruptivni, hronični stacionarni i pustulozni oblici psorijaze. Akutni eruptivni oblik (*Psoriasis guttata*) se obično javlja u detinjstvu, adolescenciji i kod mladih osoba i ima bolju prognozu u odnosu na druge oblike psorijaze. Hronični stacionarni oblik (*Psoriasis vulgaris*) je najčešći oblik psorijaze i javlja se u 90% svih slučajeva. Pustulozna psorijaza se može javiti u dva oblika: generalizovanom i lokalizovanom. Generalizovana pustulozna psorijaza ima najtežu prognozu. Sem pomenutih kliničkih formi psorijaze treba pomenuti i psorijazu noktiju, kao i psorijazni artritis⁽¹²⁾.

Procenjuje se da od psorijaze boluje oko 2% svetske populacije⁽¹³⁾. Raspon prevalencije se kreće od 0,6 do 4,8%⁽¹⁴⁾. Razlike u procenama postoje u zavisnosti od definicije prevalencije, načina postavljanja dijagnoze bolesti (samoizveštavanje pacijenata ili dijagnoza koju je postavio lekar) i karakteristika ispitivane populacije. Prevalencija psorijaze varira u zavisnosti od uzrasta, etničke pripadnosti i geografske lokacije⁽¹⁴⁾.

Psorijaza može nastati u svakom životnom dobu, počev od rođenja pa do duboke starosti. Epidemiološke studije su ukazale na bimodalnu distribuciju uzrasta u kome počinje ova bolest, sa jednim vrhom u ranom odraslom dobu (13–20 godina) i drugim vrhom u kasnijem odraslom dobu (50–60 godina). Prema mnogim autorima ta bimodalna distribucija predstavlja dva klinička oblika psorijaze: tip I koji nastaje do 40. godine života i koji čini 75% svih slučajeva psorijaze i tip II koji nastaje posle 40. godine života^(12, 15). Bolesnici koji imaju tip I oblik psorijaze imaju težu bolest i više obolelih rođaka u odnosu na bolesnike sa tipom II psorijaze^(16, 17).

Incidencija psorijaze opada sa uzrastom, a uzrok još uvek nije poznat. Moguće je da kod starijih nastaje

remisija bolesti, da za sve obolele starije osobe nema podataka o bolesti jer se ne javljaju lekaru, ili da je opadanje prevalencije psorijaze kod starijih u vezi sa njihovom višom stopom mortaliteta od udruženih komorbiditeta⁽¹⁴⁾.

Na osnovu rezultata većine studija psorijaza je neznatno učestalija kod muškaraca⁽¹⁸⁾. Neki autori navode podjednaku učestalost kod osoba oba pola⁽¹³⁾. Međutim, među obolelima mlađim od 20 godina, bolest je češća kod žena, sugerišući da kod njih bolest počinje u mlađem uzrastu u odnosu na muškarce⁽¹⁵⁾. Ovakvi nalazi mogu biti rezultat interakcije između pola, uzrasta i predispozicije za razvoj psorijaze.

Cilj ovog preglednog rada je da se na osnovu relevantnih literaturnih podataka prikažu najčešći faktori rizika za nastanak psorijaze. Mada se uzrok bolesti još uvek ne zna, činjenice govore da se radi o kompleksnom poremećaju zdravlja nastalom kao interakcija multiplih gena, imunog sistema i faktora spoljašne sredine^(19, 20).

NAJČEŠĆI FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK PSORIJAZE I POJAVU RECIDIVA

Psorijaza je multifaktorijalna nasledna bolest u čijoj osnovi je T-limfocitna imunopatogeneza^(21, 22). Najznačajniji faktor rizika za njen nastanak je genetska predispozicija^(23, 24). Ostali potencijalni faktori rizika („okidači“) su pušenje^(24, 25), konzumiranje alkohola^(24, 25), emocionalni stres⁽²⁶⁾, infekcija⁽¹⁸⁾, prekomerna telesna težina⁽²⁷⁾, fizička trauma⁽²⁸⁾ i dr.

Porodična istorija psorijaze i genetska predispozicija

Prema današnjem shvatanju, psorijaza je kompleksni genetski poremećaj izazvan uzajamnim dejstvom različitih gena⁽²⁹⁾. Smatra se da su neki geni kandidati, kao što je p53, uključeni u patogenezu bolesti⁽³⁰⁾.

Dokazano je da je porodična istorija bolesti najvažniji faktor rizika za nastanak psorijaze⁽³¹⁾.

Više autora potvrdilo je povezanost psorijaze sa porodičnim grupisanjem slučajeva ove bolesti^(31-34, 14), što zajedno sa visokom konkordantnom stopom među monozigotnim blizancima (70%) sugeriše postojanje genetske komponente bolesti^(29, 35). Uprkos ovim nalazima rizik za nastanak bolesti kod braće i sestara obolelih od psorijaze je relativno nizak. Ukoliko oba roditelja imaju psorijazu deca će je dobiti u 50% slučajeva, ukoliko samo jedan roditelj ima bolest rizik se smanjuje na 16%, a ukoliko nijedan roditelj nema bolest, a imaju je brat ili sestra rizik će biti samo 8%⁽¹⁴⁾.

Psorijaza, međutim nije povezana samo sa genetskim faktorima, već i sa faktorima spoljašne sredine. Rezultati nedavno publikovane studije slučajeva i kontrola sugerišu da kombinovani efekt HLA-Cw6 i stresnih životnih događaja ili pušenja može imati važnu ulogu u razvoju psorijaze u kineskoj populaciji⁽³⁶⁾. Međutim, mehanizam ovog uzajamnog dejstva nije jasan.

Pušenje

Dobro je poznato da je psorijaza autoimuna bolest i da nikotin izaziva širok opseg promena imunološke funkcije, uključujući urođene i adaptivne imune odgovore⁽³⁷⁾. Dodatno je dokazano da nikotinski acetilholinski receptori utiču na keratocitozu stimulišući priliv kalcijuma i ubrzavajući ćelijsku diferencijaciju⁽³⁸⁾. Ovo sugerira da pušenje može izazvati nastanak ili egzacerbaciju psorijaze preko procesa posredovanih nikotinskim receptorima.

Uloga pušenja kao faktora rizika pokazana je u mnogim studijama sprovedenim u različitim zemljama, mada patogeni mehanizam ove veze do sada nije rasvetljen^(39, 27, 40-42). Međutim, ima i studija u kojima nije pronađena statistički značajna veza između pušenja i psorijaze^(43, 34). Nedavno je saopšteno da su prenatalna ekspozicija pasivnom pušenju, kao i ekspozicija pasivnom pušenju u detinjstvu, takođe, udružene sa povećanim rizikom za nastanak psorijaze^(42, 44).

Konzumiranje alkohola

Podaci o alkoholu kao faktoru rizika za nastanak psorijaze su kontradiktorni.

Finski autori koji su sprovedeli studiju slučajeva i kontrola pronašli su da je alkohol faktor rizika za psorijazu, ali samo kod mlađih i sredovečnih muškaraca⁽⁴³⁾. Italijanski autori su prikazali slične rezultate. Pokazano je da rizik od nastanka psorijaze varira u zavisnosti od pola, i da postoji umerena povezanost između konzumiranja alkohola i psorijaze samo kod muškaraca⁽⁴⁵⁾. Međutim, kineska studija je ukazala na postojanje veze između alkohola i psorijaze kod osoba oba pola⁽⁴⁶⁾. U jednoj od retkih studija sprovedenih na ovim prostorima (u Crnoj Gori) pokazano je da je alkohol faktor rizika za nastanak psorijaze⁽³⁴⁾.

Dokazano je da je alkohol povezan sa pogoršanjem psorijaze i da je značajan faktor rizika za umiranje obolelih sa srednje teškom i teškom formom psorijaze⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Nije sasvim jasno da li su pušenje i konzumiranje alkohola kauzalno povezani sa teškom formom psorijaze ili su posledica beznadežnosti obolelih⁽⁵⁰⁾.

Moguće je da konzumiranje alkohola utiče na ekspresiju psorijaze i njen klinički tok, ali je teško

zaključiti da li alkohol doprinosi morbiditetu ili utiče na terapiju ili pacijentovu odluku da se leči⁽¹⁸⁾.

Nedavno publikovane studije ukazuju na štetan uticaj alkohola na patogenezu psorijaze, ali mehanizam nije rasvetljen⁽⁵¹⁾. Postoje brojne teškoće u proceni korelacije između psorijaze, pušenja cigareta i konzumiranja alkohola, kao i u ustanovljavanju uzročne povezanosti između njih. Veza je evidentna, kao i njen uticaj na zdravlje pacijenata sa psorijazom⁽⁵¹⁾. Potrebno je sprovesti dobro dizajnirane epidemiološke studije kako bi se bolje odredilo da li su pušenje, konzumiranje alkohola i stres faktori rizika za nastanak psorijaze ili za njeno pogoršanje.

Stresni životni događaji

Uloga psihološkog stresa u etiologiji i egzacerbaciji psorijaze je kontroverzna, mada je široko rasprostranjeno mišljenje da stres ima značajnu ulogu u nastanku ove bolesti i da su u mehanizam nastanka psorijaze i njene egzacerbacije uključeni nervni, endokrini i imuni sistemi⁽⁵²⁾. Psihološki stres može da modelira imuni odgovor⁽⁵³⁾, a ima dokaza da neadekvatni neuroendokrini odgovori na stres mogu da igraju ulogu u patogenezi hroničnih autoimunih bolesti⁽⁵⁴⁾. Izgleda da kod nekih pacijenata sa psorijazom postoji nenormalan odgovor hipotalamus-adrenalne ose na akutni stres. Postoje dokazi da je imuni sistem uključen u ekspresiju bolesti, što može dovesti do oštećenja homeostatskih mehanizama koji kontrolišu epidermalnu proliferaciju, glavnu karakteristiku psorijaze. Nedavno je pokazano da neuropeptidi koje luče završeci nervnih ćelija mogu uticati na imune ćelije u koži i keratocitnu funkciju⁽⁵⁵⁾.

Kod pacijenata sa genetskom predispozicijom za psorijazu stres može da igra značajnu ulogu u nastanku bolesti. Ulogu stresa je teško dokazati, zbog problema definisanja ovog entiteta, kao i činjenice da različite stresne situacije pogađaju osobe na različite načine u zavisnosti od karakteristika njihovih ličnosti.

Hipoteza o uzročnoj vezi između stresnih životnih događaja i psorijaze uočena je davno i potvrđena u više studija. Nadli i saradnici su prvi objavili vezu između gutatne psorijaze i stresnih životnih događaja i potvrdili da su oni nezavisno povezani sa nastankom psorijaze^(33, 27). Njihovi nalazi su važni jer se baziraju na incidentnim slučajevima, što smanjuje informacionu pristrasnost i mogućnost da je stres posledica hroničnog toka psorijaze. I neke druge studije ukazale su na povezanost stresa i psorijaze^(56, 57).

Međutim, ima i publikovanih studija u kojima nije uočena slična veza ili je ona neznatna^(58, 59, 26).

Prema rezultatima studije sprovedene u Crnoj Gori pacijenti sa psorijazom su u poređenju sa kontrolama imali veći broj svih stresnih životnih događaja

zajedno, kao i prvih 25 životnih događaja na Pajkelovoj skali. Oboleli su češće navodili i sledeća četiri stresna životna događaja u godini koja je prethodila bolesti: smrt člana porodice, razvod, smrt bliskog prijatelja i promenu uslova rada. Posle kontrole na potencijalne konfaundinge, statistički značajna razlika između grupa bila je evidentna samo za prvih 25 životnih događaja i životni događaj promena uslova rada (novo radno mesto, novi šef ili velika reorganizacija)^(34, 60). Nedavno je u multicentričnoj studiji slučajeva i kontrola pokazano da stresni životni događaji mogu uticati na nastanak psorijaze i kod dece⁽⁴⁴⁾.

Visoke stope stresnih životnih događaja koji su prethodili nastanku psorijaze, a koje su prijavili oboleli od psorijaze u nekim studijama bez kontrolne grupe, bile su uslovljene samopercepcijom i informativnom pristrasnošću. Na primer, u studiji preseka sprovedenoj u Velikoj Britaniji verovanje da je stres uzročni faktor povezano je sa nižim nivoom psihološkog blagostanja (engl. *psychological well-being*) intervjuisanih pacijenata sa dijagnozom psorijaze⁽⁵²⁾. Većina pacijenata koja je izvestila da su epizode psorijaze izazvane stresom objašnjava stres povezan sa bolešću kao posledicu neprivlačnog izgleda i socijalne stigme koju sa sobom nosi psorijaza⁽⁶¹⁾.

Mada nisu uspeli da pronađu vezu između stresnih životnih događaja i egzacerbacije psorijaze Pikardi i saradnici⁽²⁶⁾ su saopštili da njihovi nalazi ne negiraju postojanje veze između stresa i psorijaze, navodeći za takav svoj stav nekoliko mogućih razloga: (1) u njihovoj studiji nisu procenjavani drugi važni izvori stresa, kao što su hronične stresne situacije; (2) u studiju su bili uključeni samo pacijenti sa difuznom plak psorijazom, mada je moguće da su drugi klinički oblici psorijaze osetljiviji na stres; (3) izborom kontrolne grupe sačinjene od pacijenata sa drugim kožnim bolestima (umesto zdravih osoba), potcenjena je uloga stresnih životnih događaja u psorijatičnih pacijenata.

S druge strane, uticaj psorijaze na kvalitet života može dovesti do hroničnog stresa, a on dalje do egzacerbacije nekih vrsta psorijaze⁽⁶²⁾.

Psihosomatski faktori

Postoji veliki broj radova o kompleksnoj uzajamnoj vezi između psihosocijalnih faktora i psorijaze^(26, 63, 64).

Poznato je da je psorijaza multifaktorski uslovljena bolest sa genetskom komponentom, udružena sa značajnim psihološkim poremećajem^(65, 48), socijalnom stigmatizacijom^(66, 67) i psihijatrijskim morbiditetom^(61, 65).

U percepciji određenih događaja kao stresnih i reakcijama na njih postoje velike individualne razlike u zavisnosti od osobina ličnosti i socijalnog konteksta

u kojem se stresna situacija javila. Osim što stres može imati važnu ulogu u etiopatogenezi psorijaze, postoji i uticaj u suprotnom smeru: pojava ili pogoršanje bolesti mogu dovesti do anksioznih i depresivnih reakcija. Uticaj bolesti će se pritom razlikovati u zavisnosti od osobina pojedinaca, odnosno njihove ličnosti i stila afektivne vezanosti⁽⁶⁷⁾.

Infekcija

U slučaju gutatne psorijaze skorašnja faringealna infekcija može uticati na njenu pojavu⁽³³⁾. Kineski autori su dokazali da pacijenti sa dijagnozom akutne gutatne psorijaze imaju visoku incidenciju *Streptococcus hemolyticus*-a u grlu i povišeni titar antistreptokoknog M6 proteina u serumu⁽⁶⁸⁾.

ZAKLJUČAK

Brojne studije koje su se bavile izučavanjem faktora rizika za nastanak psorijaze i njene egzacerbacije ukazale su da se radi o kompleksnom poremećaju zdravlja nastalom kao interakcija multiplih gena, imunog sistema i faktora spoljašne sredine, kao što su pušenje, konzumiranje alkohola, stres, gojaznost i dr.

Da bi se bolje rasvetlila uloga svih nabrojanih potencijalnih faktora rizika za nastanak ove bolesti neophodno su dobro dizajnirane prospektivne epidemiološke studije.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory, relapsing dermatological condition with a complex etiopathogenesis, including genetic and environmental factors. Some candidate genes like p53 are suspected of being involved in the pathogenesis of the disease. Various lifestyle factors (e.g. smoking, alcohol use, obesity and emotional stress) have been associated with psoriasis. Among risk factors, stressful life events seem to play an important role. This review paper will focus on the risk factors for psoriasis and risk factors for its exacerbation.

LITERATURA

1. Finlay AY and Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995; 132: 236-244.
2. Wahl A, Loge JH, Wiklund I, Hanestad BR. The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 803-808.
3. Krueger GG, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation (NPF) patient membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-284.
4. de Arruda LH, De Moraes AP. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol* 2001; 144 (Suppl 58): 33-36.
5. Sampogna F, Chren MM, Melchi CF, Pasquini P, Tabolli S, Abeni D. Age, gender, quality of life and psychological distress in patients hospitalized with psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 325-331.
6. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Kocev N, Tomic-Spiric V, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2011; 15, 1: 29-36.
7. Raznatovic M, Jankovic S. Kvalitet života obolelih od psorijaze. *Biomedicinska istraživanja*, 2011 (in press).
8. Saraceno R, Griffiths CEM. A European perspective on the challenges of managing psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S81-4.
9. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
10. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-7.
11. Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 850-860.
12. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II): ii18-ii23. doi: 10.1136/ard.2004.033217
13. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16-17.
14. Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2006; 1: 63-75.
15. Hensler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-456.
16. Farber EM. Epidemiology: natural history and genetics. In: *Psoriasis* (2nd ed). Roenigk HH, Maibach HI (Eds). Marcel Dekker, Inc, NY, USA, 1991, pp. 209-258.
17. Krueger GG, Eyre RW. Trigger factors in psoriasis. In: *Dermatologic Clinics*. Weinstein GD, Voorhees JJ, eds. WB Saunders Co., PA, USA, 1984, pp. 373-381.
18. Nadly L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 121-128.
19. Gotlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995; 1: 442-447.
20. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
21. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
22. Giardina E, Sinibaldi C, Novelli G. The psoriasis genetics as a model of complex disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 129-136.
23. Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis, 2000, p.167.
24. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Fornasa C, Grosso G et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 212-217.
25. Higgins EM, Peters TJ, du Vivier AW. Smoking, drinking and psoriasis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 749-50.
26. Picardi A, Mazzotti E, Gaetano P, Cattaruzza MS, Baliva G, Melchi CF, et al. Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis. *Psychosomatics* 2005; 46 :556-564.
27. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni FA, Peserico A, Vergili AR et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: result from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-67.
28. Ockenfels HM. Trigger factors for psoriasis. *Hautarzt* 2003; 54 :215-223.
29. Guilhou JJ, Moles JP. New hypotheses in the genetics of psoriasis and other 'complex' diseases. *Dermatology* 2008; 216: 87-92.

30. Yazici AC, Karabulut AA, Ozen O, Ekpioğlu M, Ustün H. Expression of p53 in lesions and unaffected skin of patients with plaque-type and guttate psoriasis: a quantitative comparative study. *J Dermatol* 2007; 34: 67-74.
31. Bolton GG, Daniel CR. A family outbreak of acute guttate psoriasis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1523-1524.
32. Williams RC, McKenzie AW, Roger JH, Joysey VC. HLA-A antigens in patients with guttate psoriasis. *Br J Dermatol* 1976; 95: 163-167.
33. Naldi L, Peli L, Parazzini F, Carrel CF. Psoriasis Study Group of the Italian group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: result of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 433-438.
34. Jankovic S, Rznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Maksimovic N. Risk factors for psoriasis: A case-control study. *J Dermatol* 2009; 36: 328-334.
35. Campalani E, Barker JN. The clinical genetics of psoriasis. *Current Genomics* 2005; 6: 51-60.
36. Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y, Fan X, Zhang X. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: A hospital-based case-control study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 132-7.
37. Sopori M. Effects of cigarette smoking on the immune system, *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 372-377.
38. Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 412-418.
39. Naldi L, Parazzini F, Pescerio A, Fornosa CV, Grosso G, Rossi E et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 18-21.
40. Mills CM, Srivastava ED, Harvey IM, Swift GL, Newcombe RG, Holt PJ, Rhodes J. Smoking habits in psoriasis: a case control study *Br J Dermatol* 1992; 127: 18-21.
41. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994; 130:473-477.
42. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med* 2007; 120: 953-959.
43. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Karkkainen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ* 1990; 300:780-783.
44. Ozden MG, Tekin NS, Güner MA, Akdemir D, Dođramacı C, Utaş S, Akman A, Evans SE, Bahadır S, Oztürkcan S, İkizođlu G, Sendur N, Köse O, Bek Y, Yaylı S, Cantürk T, Turanl AY. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28:306-12. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01408.x.
45. Nadli L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1479-1484.
46. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41:659-662.
47. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Dermatol* 2000; 25: 107-110.
48. Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *B J Dermatol* 2008; 158: 138-140.
49. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1541-1542.
50. O'Neill P, Kelly P. Postal questionnaire study of disability in the community associated with psoriasis. *BMJ* 1996; 313: 919-921.
51. Meyer N, Viraben R, Paul C. Addictions and psoriasis: an example of the dermatologist's implication in preventive medicine? *Ann Dermatol Venerol* 2008; 135 Suppl 4: S 259-262.
52. O'Leary CJ, Creamer D, Higgins E, Weinman J. Perceived stress, stress attributions and psychological distress in psoriasis. *J Psychosom Res* 2004; 57:465-71.
53. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21: 443-463.
54. Jorgensen C, Bresott N, Bologna C, Sany J. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary axis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol* 1995; 22: 1829-1833.
55. Kakurai M, Fujita N, Kiyosawa T, Inoue T, Ishibashi S, Furukawa Y, Demitsu T, Nakagawa H. Vasoactive intestinal peptide and cytokines enhance stem cell factor production from epidermal keratinocytes DJM-1. *Invest Dermatol* 2002; 119: 1183-1188.
56. Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 1994; 130: 199-203.
57. Manolache L, Petrescu-Seceleanu D, Benea V. Life events involvement in psoriasis onset/recurrence. *Int J Dermatol* 2010; 49: 636-41.
58. Payne RA, Rowland Payne CM, Marks R. Stress does not worsen psoriasis? A controlled study of 32 patients. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 239-245.
59. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS, Gaetano P, Baliva G, Melchi CF et al. Only limited support for a role of psychosomatic factors in psoriasis. Results from a case-control study. *J Psychosom Res* 2003; 55 (3):189-196.
60. Jankovic S, Rznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Maksimovic N, Djikanović B. Relevance of Psychosomatic Factors in Psoriasis: A Case-Control Study. *Acta Dermatovenereol* 2009; 89:364-368.
61. Levenson JL. Updates in psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry. Psychiatric issues in dermatology, part 1: Atopic dermatitis and psoriasis. *Primary Psychiatry*, 2008, 15: 35-38.
62. Gupta MA, Gupta AK, Ellis CN, Voorhees JJ. Some psychosomatic aspects of psoriasis. *Adv Dermatol* 1990; 5:21-30.
63. Evers AW, Lu Y, Duller P, van der Valk PG, Kraaijaat FW, van de Kerkhof PC. Common burden of chronic skin diseases? Contributors to psychological distress in adults with psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2005; 152:1275-1281.
64. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:846-50.
65. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puđu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol* 2000; 143: 983-991.
66. Vardy D, Besser A, Amir M, Geshalter B, Biton A, Buskila D. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 736-42.
67. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 383-392.
68. Zhao G, Feng X, Na A, Yonggiang J, Cai Q, Kong J, Ma H. Acute guttate psoriasis patients have positive streptococcus hemolyticus throat cultures and elevated antistreptococcal M6 protein titers. *J Dermatol* 2005; 32: 91-96.