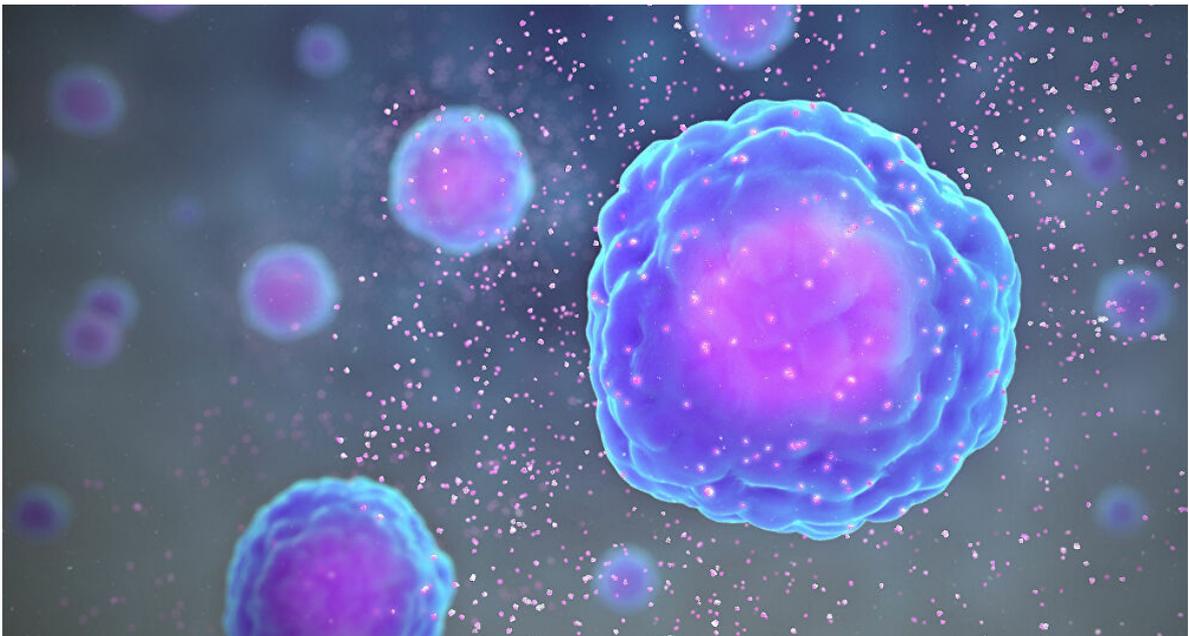




PSORIASIS Y OBESIDAD



MARINA RODRÍGUEZ LARA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA



PSORIASIS Y OBESIDAD

TRABAJO FIN DE GRADO
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN FARMACIA
SEVILLA, JULIO 2020
DEPARTAMENTO DE FISOLOGÍA
TUTOR: MERCEDES CANO RODRÍGUEZ

MARINA RODRÍGUEZ LARA

RESUMEN:

La psoriasis es una enfermedad crónica que se manifiesta con lesiones cutáneas y que implica células de la piel y del sistema inmune. La etiología de esta patología es bastante compleja implicando factores de riesgo como obesidad, estrés o nutrición. Es una enfermedad inflamatoria de la piel que esta mediada por linfocitos T, siendo los más importantes los linfocitos T helper 1, 17 y 22. Estos linfocitos producen una serie de sustancias que regulan la respuesta inflamatoria e inmunitaria llamadas citoquinas como son el TNF- α o IL-22, formando parte de la patogenia de esta enfermedad. Por otro lado, la obesidad es una enfermedad multifactorial de carácter crónico que se caracteriza por la acumulación excesiva de tejido adiposo. Los factores de riesgos son muy diversos, destacando la nutrición, la genética y la inactividad física. Las células principales del tejido adiposo son los adipocitos, células que almacenan grasa y que son capaces de secretar unas citoquinas a las que se les llama adipocinas, como por ejemplo leptina, adiponectina u omentina.

En ambas enfermedades se encuentran disminuidas las citoquinas y adipocinas antiinflamatorias, mientras que las proinflamatorias están elevadas, haciendo tanto a la psoriasis como a la obesidad enfermedades de carácter inflamatorias. Varias intervenciones como hacer ejercicio o tener una dieta equilibrada hacen que se invierta la tendencia inflamatoria de ambas enfermedades y aumenten los niveles de citoquinas y adipocinas antiinflamatoria y disminuyan los de las proinflamatorias.

Actualmente el nexo entre la obesidad y psoriasis no está bien definido, de hecho, aún no se conoce si ambas enfermedades son causa una de la otra o si poseen una fisiopatología común, pero lo que sí sabemos es que tienen un carácter inflamatorio, con una alta liberación de citoquinas proinflamatorias en ambas enfermedades y como consecuencia una interacción entre las mismas.

Palabras clave: psoriasis, obesity, citokines, adipokines, immunology.

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. PSORIASIS.....	5
➤ DEFINICIÓN.....	5
➤ FACTORES DE RIESGO DE LA PSORIASIS.....	8
1.2. OBESIDAD.....	9
➤ DEFINICIÓN.....	9
➤ FACTORES DE RIESGO DE LA OBESIDAD.....	10
➤ TEJIDO ADIPOSO (TA): TIPOS Y COMPONENTES.....	11
1.3. RELACIÓN PSORIASIS-OBESIDAD.....	16
2. OBJETIVOS.....	18
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	20
4.1. CITOQUINAS Y ADIPOQUINAS EN OBESIDAD Y PSORIASIS.....	20
➤ TNF- α	20
➤ IL-6.....	21
➤ IL-1 β	22
➤ Leptina.....	22
➤ Adiponectina.....	23
➤ Quemerina.....	24
➤ Visfatina.....	24
➤ Omentina.....	25
➤ RBP4.....	26
➤ Fetuina-A.....	26
➤ Lipocalina-2.....	27
4.2. INTERVENCIONES CON POTENCIAL TERAPÉUTICO EN PSORIASIS Y OBESIDAD.....	28
5. CONCLUSIÓN.....	31
6. BIBLIORAFÍA.....	32

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. PSORIASIS.

➤ DEFINICIÓN:

La psoriasis es una enfermedad crónica de carácter autoinmune con predisposición genética que se manifiesta con lesiones cutáneas y que afecta al 2-5% de la población mundial. Posee una etiología compleja que implica células de la piel como los queratinocitos y a varios componentes del sistema inmune como células dendríticas inflamatorias, neutrófilos, mastocitos y linfocitos T. La relación entre estos componentes da lugar a lesiones psoriásicas (figura 1), las cuales se caracterizan por presentar una distribución simétrica a lo largo del cuerpo y tener un borde delimitado, eritematoso y con placas escamosas (Rodríguez-Cerdeira et al., 2019; Wong et al., 2019).



Figura 1. Lesión psoriásica común.

Las lesiones se encuentran distribuidas preferentemente en los codos, rodillas, región glútea sacra, cuero cabelludo, zona genital y perianal o incluso pueden encontrarse en palmas de manos, plantas de los pies y en las uñas de ambas partes (figura 2). Uno de los sitios más infrecuentes es la zona facial, aunque puede estar afectada cuando la psoriasis es resistente al tratamiento. En ocasiones solo se encuentran en una zona determinada o puede encontrarse en varias obteniéndose una psoriasis generalizada (Wolff et al., 2014).

El índice de severidad y del área de psoriasis (PASI) es un elemento importante para la evaluación de la gravedad de la enfermedad, ya que tiene una buena correlación con la gravedad de esta. Se evalúa el grado de eritema, infiltrado y descamación de las lesiones

psoriásicas con relación al porcentaje del área comprometida en el individuo, obteniéndose una puntuación de 0 a 72, siendo leve cuando el índice es menor a 20, moderado de 21 a 50 y severo de 51 a 72. Es un índice que aporta una gran ayuda a la hora de tomar una decisión sobre el tratamiento y en controles posteriores (Gutiérrez Ylave, 2003; Gutiérrez et al., 2009).

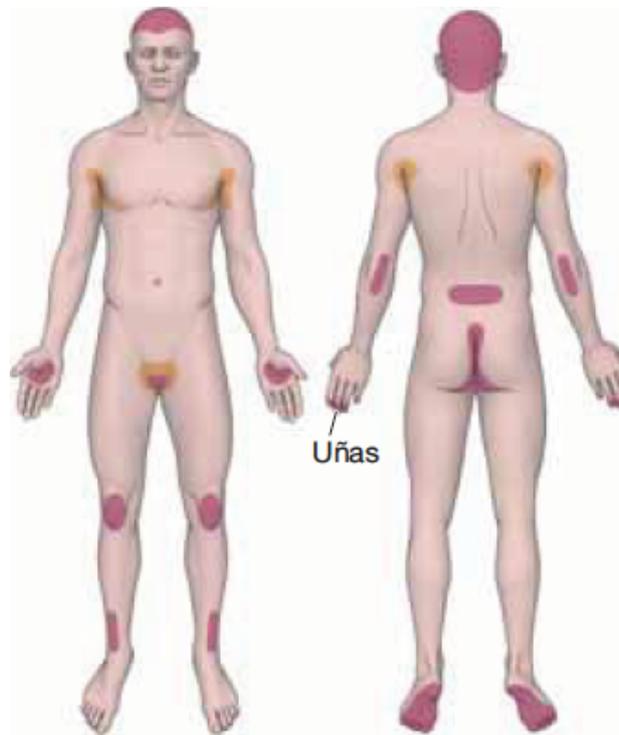


Figura 2. Zonas de afección preferentes en la psoriasis (Wolff et al., 2014).

Al observar una histología de la biopsia de una piel sana y una piel psoriásica podemos ver varios cambios significativos (figura 3), como la aparición de un adelgazamiento de la capa granulosa (hipogranulosis), queratinización anormal en la que las células del estrato corneo conservan su núcleo (paraqueratosis), incremento del grosor de la epidermis (acantosis), una notable dilatación de los vasos sanguíneos en la dermis papilar e infiltración de células T, células dendríticas y monocitos (Michalak-Stoma et al., 2011; Panzeri, 2009; Sánchez Yus and Simón, 2002; Urbina et al., 2014).

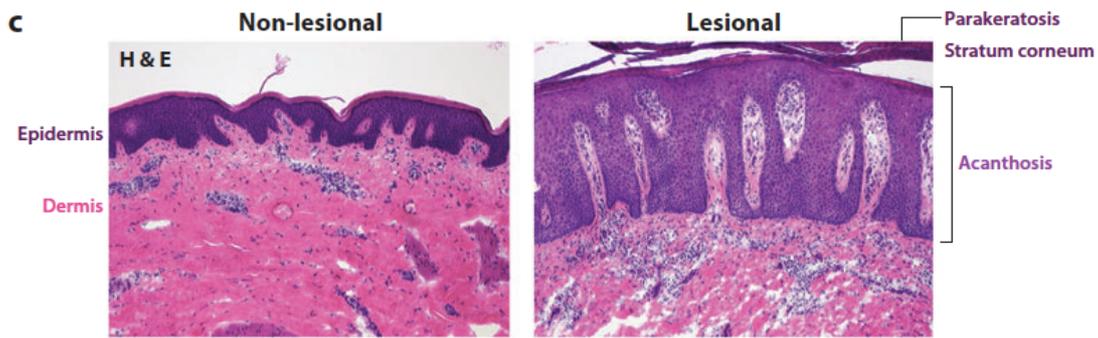


Figura 3. Histología de la biopsia de piel no lesionada y lesionada teñida con hematoxilina y eosina (Lowe et al., 2014).

Ciertos estudios clínicos y modelos experimentales respaldan la evidencia del concepto de psoriasis al describirla como una enfermedad inflamatoria de la piel mediada por células T, siendo las más importantes las células T helper (Th1, Th17 y Th22) por tener un papel fundamental en la patogénesis (Kagami et al., 2010).

Para que dé comienzo la diferenciación de las células T partiendo de la célula nativa (Th0) se necesita una serie de condiciones inmunes específicas (figura 4). Las células T producen una sustancia llamada citoquinas, las cuales son un grupo de proteínas y glicoproteínas cuya función principal es regular la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Así, las Th1 producen el interferón gamma (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), al igual que las células Th17 producen la IL-17, IL-17A, IL-22, IL-26 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o las células Th22 son las encargadas de producir las citoquinas IL-22, IL-26 y IL-13 (Filella et al., 2002; Michalak-Stoma et al., 2011).

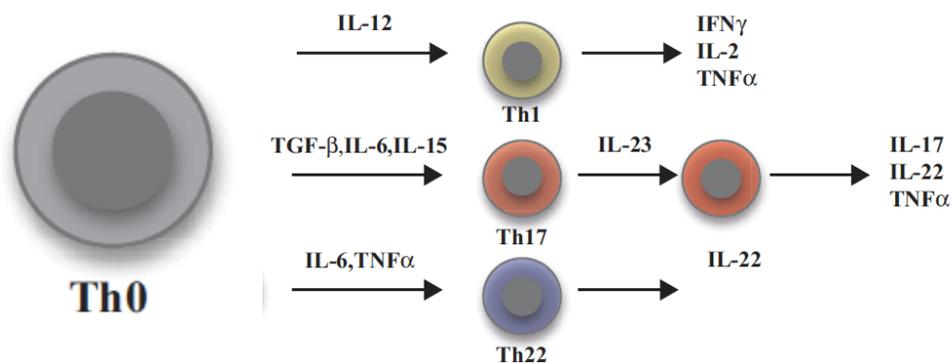


Figura 4. Principales citoquinas involucradas en la diferenciación de la célula T nativa en Th1, Th17 y Th22 (adaptada de Michalak-Stoma et al., 2011).

Todas las citoquinas anteriormente citadas se encuentran elevadas en suero y en la piel lesionada de una persona con psoriasis y, como se muestra en la figura 5, están implicadas en la patogenia de la enfermedad (Michalak-Stoma et al., 2011).

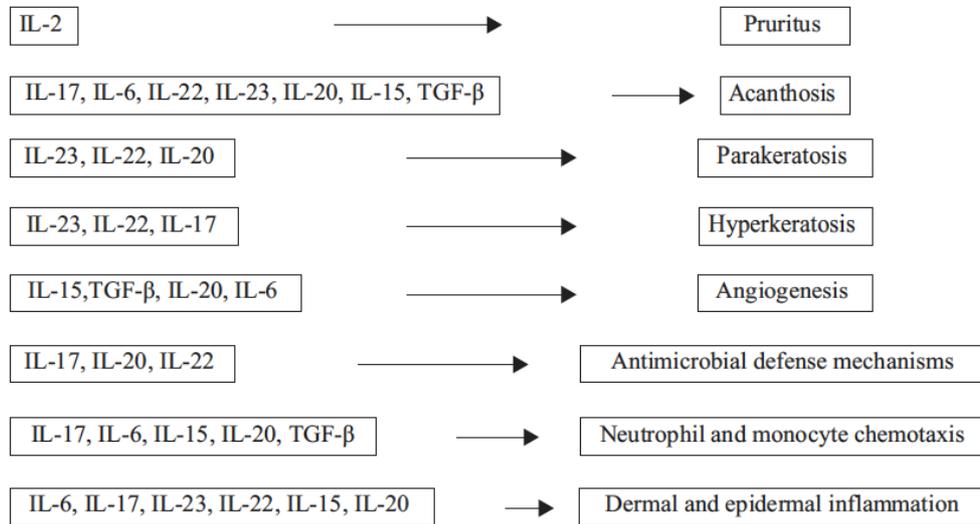


Figura 5. Citoquinas que influyen principalmente en la psoriasis (Michalak-Stoma et al., 2011).

➤ FACTORES DE RIESGO DE LA PSORIASIS:

El factor genético es el determinante de la enfermedad, esta afirmación ha sido documentada en numerosos estudios familiares, donde se ha demostrado que la incidencia de psoriasis es mayor en familiares de pacientes con la enfermedad que en la población general (Chandran, 2010). A pesar de esto, hay factores de riesgo que parece que desencadenan y agravan la enfermedad (Treloar, 2010):

- Alcohol: Se realizó un estudio finlandés donde se llegó a la conclusión de que la ingesta de alcohol producía un aumento de la aparición de psoriasis debido a que beber en exceso tiene unos efectos metabólicos e inmunológicos que pueden contribuir al inicio o brotes de psoriasis. Uno de los efectos inmunológicos más característicos de la ingesta de alcohol es el incremento de la concentración del TNF- α a nivel plasmático (Poikolainen et al., 1990).
- Tabaco: Se ha constatado que fumar puede aumentar el riesgo de desarrollar psoriasis, al igual que en pacientes diagnosticados disminuye la mejora de la enfermedad (Behnam et al., 2005).

- **Obesidad:** Existe un mayor riesgo de desarrollar psoriasis si la persona es obesa al tener elevados los niveles séricos de distintas sustancias proinflamatorias, favoreciendo la inflamación (Setty et al., 2007).
- **Estrés:** Numerosos estudios han correlacionado la gravedad de los síntomas de la psoriasis con situación de estrés y con niveles de hormonas del estrés altas. De hecho, pacientes con psoriasis que practican ejercicio de relajación presentan mejoría de los síntomas.
- **Sueño:** La privación del sueño hace que aumente la producción de la hormona del estrés y esta a su vez puede alterar los patrones de sueño. Una alteración del sueño provoca la disminución de la barrera cutánea, la función de recuperación de la misma y el aumento de los niveles de TNF- α en plasma sanguíneo.
- **Nutrición:** Hay una gran variabilidad individual en este ámbito, pero se ha comprobado que es más común la aparición de psoriasis en personas con altos niveles de insulina o con resistencia a la misma, por ello las dietas con alto índice glucémico o personas que no tienen dietas equilibradas para mantener los niveles adecuados de glucemia, son más propensas a tener psoriasis o a empeorarla en el caso de que ya la tuvieran.
- **Ejercicio:** Una vida sedentaria afecta negativamente a la psoriasis ya que gracias al ejercicio físico se mejora el sueño y ayuda al control de la insulina y del peso. No es aconsejable practicar ejercicio intenso porque este se traduce en estrés oxidativo y daño celular, por lo que se recomienda una vida activa haciendo deporte con moderación.
- **Comorbilidades:** enfermedades cardíacas, diabetes, síndrome metabólico, depresión, anormalidades lipídicas y trastornos gastrointestinales son las enfermedades comórbidas más comunes asociadas a la psoriasis.

1.2. OBESIDAD.

➤ DEFINICIÓN:

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que se caracteriza por la acumulación excesiva de tejido graso. Se produce cuando la ingesta de alimento es

superior al gasto energético que tiene la persona, provocando un desequilibrio que se expresa como un aumento del peso corporal.

Actualmente se está observando un incremento de nuevos casos lo cual indica que podemos categorizarla como una epidemia. En España la prevalencia de la obesidad es del 21,6% (22,8% varones y el 20,5% mujeres) destacando como comunidad autónoma con mayor prevalencia Asturias (25,7%) y de menor las Islas Baleares (10,5%).

Existen varios indicadores de obesidad, como son el perímetro de la cintura, índice de cintura- cadera o el porcentaje de masa grasa, pero el más usado actualmente es el índice de masa corporal (IMC), valor que se obtiene al dividir el peso en kilogramos (Kg) y la altura al cuadrado en metros (m). Se considera que una persona tiene obesidad cuando su IMC es mayor o igual a 30 Kg/m², partiendo de esa cifra se puede clasificar en obesidad leve o de clase uno (30-34,9 Kg/m²), obesidad moderada o de clase dos (35-39,9 Kg/m²) y por último, obesidad grave o de clase tres (≥ 40 Kg/m²) (Lecube et al., 2016; Rodrigo-Cano et al., 2017).

➤ **FACTORES DE RIESGO DE LA OBESIDAD:**

Los factores que aumentan el riesgo de obesidad pueden ser varios (figura 6) (García Milian and Creus García, 2016; Rodrigo-Cano et al., 2017; Sanz et al., 2009):

- Inactividad física: una vida sedentaria puede aumentar el riesgo de tener obesidad ya que el gasto energético puede ser inferior a la ingesta calórica.
- Nutrición: una dieta alta en calorías, consumir alimentos procesados o comida rápida, tomar bebidas azucaradas, comer porciones más grandes de las necesarias; todo influye en el aumento del peso.
- Factores genéticos: la genética de una persona puede afectar a la hora de almacenar y distribuir la grasa en su organismo, además puede influir en como el cuerpo humano convierte los alimentos en energía de manera correcta y como el organismo quema las calorías mientras se realiza ejercicio.
- Ambientes obesogénicos: nuestro ambiente familiar puede estar condicionado por diferentes hábitos alimentarios, estilo de vida y actividades, viéndose aumentada la probabilidad de ser obeso si alguna persona de nuestro entorno familiar lo es, como por ejemplo alguno de los padres.
- Condiciones Sociales y económicas: ciertas condiciones sociales y económicas pueden relacionarse con la obesidad como, por ejemplo, la maternidad a edades

tempranas, no tener acceso a áreas seguras para poder realizar ejercicio o no tener suficiente dinero para comprar alimentos frescos como frutas o verduras.

- Sueño: cuando se altera nuestro ciclo circadiano se ve suprimido el ritmo de la secreción de leptina y adiponectina, hormonas necesarias en el metabolismo energético.
- Microbiota intestinal: actualmente se está considerando a la microbiota presente en el intestino humano un factor muy importante en el desarrollo de la obesidad por su influencia en las funciones metabólicas e inmunológicas del hospedador.
- Condiciones perinatales: se ha podido observar que un insuficiente aporte calórico los primeros dos trimestres de embarazo, la ausencia de la lactancia materna o un hábito tabáquico durante la gestación puede contribuir al desarrollo de obesidad tanto en el gestante como en el futuro individuo.
- Enfermedades endocrinas: alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis o de la hormona del crecimiento pueden provocar desajustes hormonales y como consecuencia obesidad.



Figura 6. Posibles factores que afectan a la obesidad (Rodrigo-Cano et al., 2017).

➤ **TEJIDO ADIPOSO (TA): TIPOS Y COMPONENTES**

El tejido adiposo está considerado como un órgano endocrino capaz de proporcionarnos protección, calor y energía. Es reconocido por tener funciones inmunológicas, ya que produce una serie de sustancias relacionadas estrechamente con la respuesta inmune y es

la causa primaria de la inflamación en la obesidad (Vega-Robledo and Rico-Rosillo, 2019).

En nuestro organismo encontramos dos tipos de tejido adiposo que están distribuidos de manera heterogénea (figura 7) (Manzur et al., 2010; Suárez-Carmona et al., 2017):

- Tejido adiposo pardo (TAP): es el encargado principalmente de la termogénesis, expresándose únicamente en mamíferos. Actualmente sabemos de la presencia de este tipo de tejido en el individuo adulto, a pesar de que originalmente se pensaba que era característico de recién nacidos y niños.
- Tejido adiposo blanco (TAB): es el tejido adiposo más abundante en un individuo adulto y por lo tanto el mayor reservorio energético del mismo pudiendo almacenar 200.000-300.000 kilocalorías (Kcal) en un adulto no obeso. Debido a su amplia distribución, es un buen aislante térmico al igual que juega un papel importante en el mantenimiento de la temperatura corporal, considerándolo el principal sistema amortiguador del balance energético.

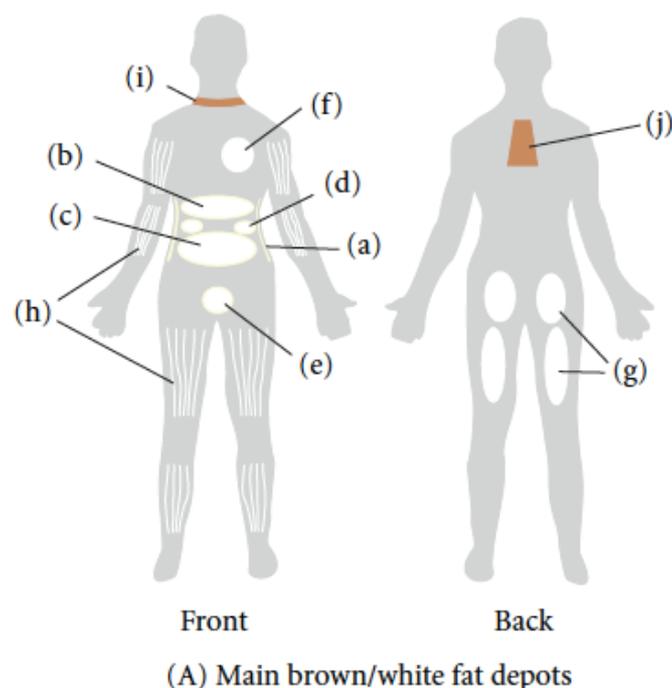


Figura 7. Distribución del TAP y TAB en el cuerpo humano adulto. Tejido adiposo subcutáneo (a y g) y tejido adiposo visceral (b, c, d, e y f) son los principales dentro del TAB, aunque también se puede encontrar intramuscularmente (h). El TAP se encuentra principalmente en la clavícula (i) y en la zona subescapular (j) (Bjørndal et al., 2011).

Los adipocitos son las células principales del TA (figura 8), están especializadas en almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos y los libera cuando existe una situación de necesidad energética (Suárez-Carmona et al., 2017).

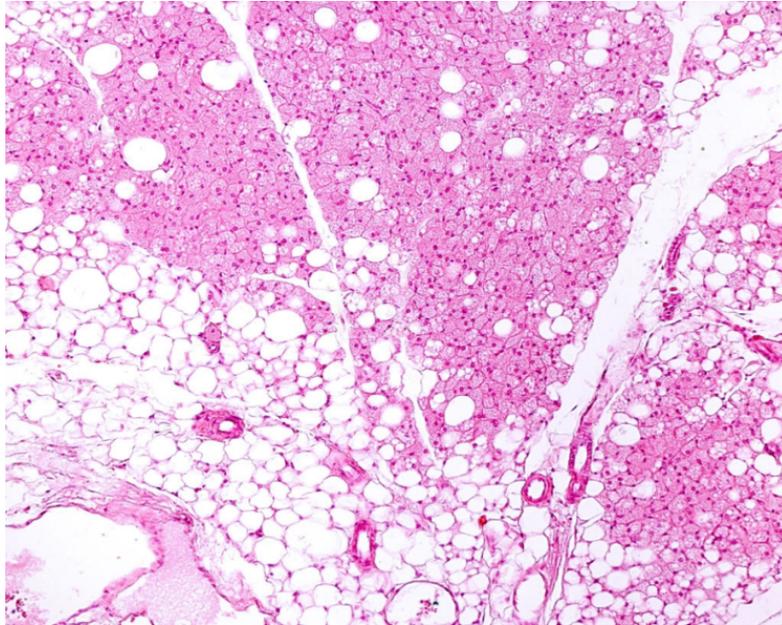


Figura 8. Adipocitos procedentes del TAB (inferior) y del TAP (superior).

El aumento de la cantidad de TA se puede dar por dos procesos; por un lado, tenemos la hipertrofia de los adipocitos que significa el aumento de tamaño de los mismos, y por otro, la hiperplasia que es el incremento del número de adipocitos (figura 9) que se realiza a partir de células adiposas indiferenciadas (preadipocitos mesenquimáticos) (Manzur et al., 2010).

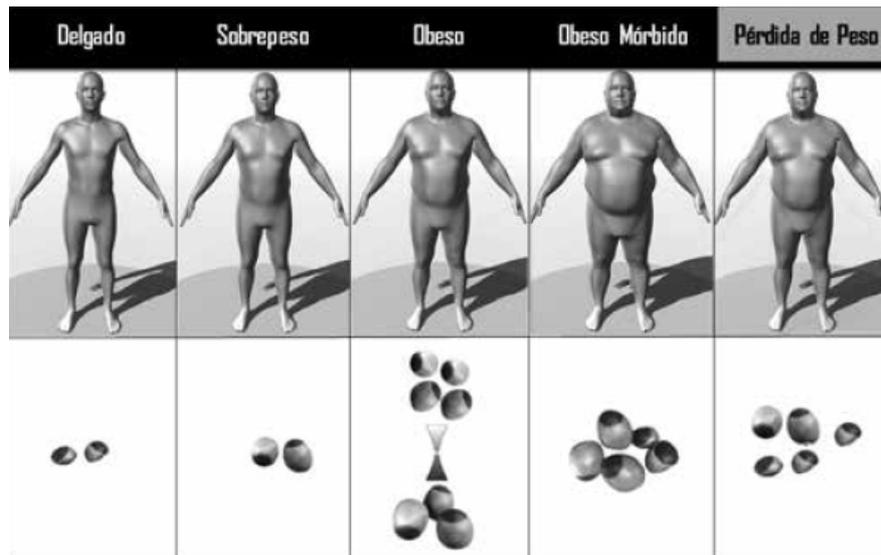


Figura 9. Evolución del TA en la ganancia y pérdida de peso. Proceso de hiperplasia (obeso) e hipertrofia (sobrepeso, obeso y obeso mórbido). En la pérdida de peso se observa una disminución del volumen de los adipocitos pero se mantiene el número de los mismos (Suárez-Carmona et al., 2017).

En la actualidad se ha descubierto que los adipocitos tienen la capacidad de secretar unas sustancias llamadas adipoquinas, son las citoquinas emitidas por el TA. Esto lo categoriza, además de como un tejido capaz de almacenar y movilizar la energía, en un tejido dinámico que puede regular el metabolismo central. El TAB es el que principalmente libera estas adipoquinas, las cuales poseen propiedades proinflamatorias, vasoactivas y trombóticas, además de una acción auto, para y endocrina (Farías et al., 2011; Manzur et al., 2010).

Junto con los adipocitos, el TA está compuesto por estroma (tejido conectivo reticular que le proporciona soporte, vascularización e inervación a los adipocitos), otras células como fibroblastos, preadipocitos, células madre mesenquimales o células de carácter inmunitario, destacando a los macrófagos y las células T. Estas células también son capaces de secretar sustancias relacionadas con la inflamación, sobre todo los macrófagos M1, los cuales son atraídos al TA por el descenso de los niveles de adiponectina, citoquina con poder antiinflamatorio, como se observa en la obesidad (Farías et al., 2011; Suárez-Carmona et al., 2017).

En la figura 10 se muestran las citoquinas secretadas por los adipocitos y los macrófagos en el tejido adiposo humano. Algunas de estas moléculas son comunes entre adipocitos y macrófagos. Estas son: leptina, adiponectina, ácidos grasos libres, quemerina, IL-1, IL-6, TNF- α , resistina, angiotensinógeno, endotelinas, prostaglandinas, inhibidor del activador

del plasminógeno 1 (PAI-1), proteína C reactiva (CRP), visfatina, proteína de unión a retinol 4 (RBP4), omentina, lipocalina, hormona estimuladora de melanocitos α (α -MSH), apelina, vaspina, lipocalina 2 (LCN2) y fetuina A (Carrascosa et al., 2014; Kong et al., 2019). Entre las que podemos destacar la adiponectina por ser una molécula con efectos beneficiosos para el organismo y que como se ha comentado está disminuida en la obesidad.

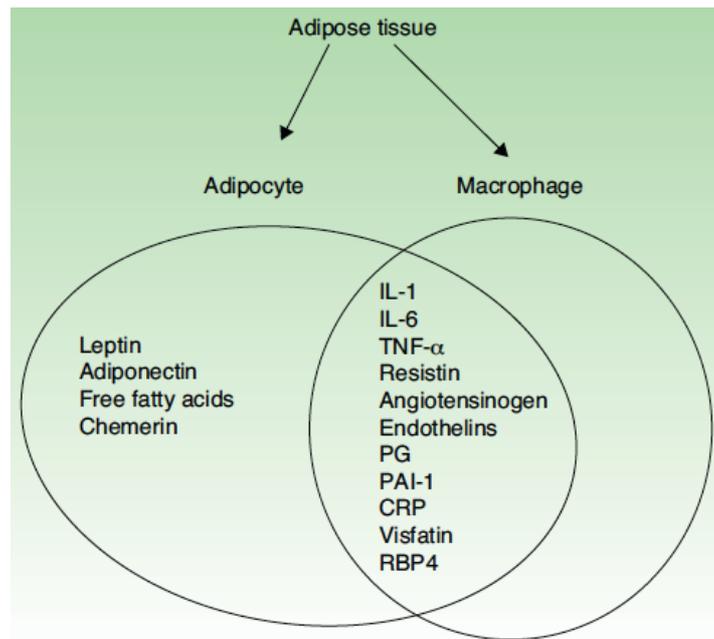


Figura 10: Citoquinas secretadas por adipocitos y/o macrófagos en el tejido adiposo humano (Carrascosa et al., 2014).

Una vez que los macrófagos se encuentran dentro del TA estos mantienen la liberación de las citoquinas, dando lugar a una respuesta inflamatoria local (figura 11). Posteriormente las citoquinas estimulan la producción de más proteínas inflamatorias en el hígado obteniendo como consecuencia el estado de bajo estado inflamatorio a nivel sistémico característico de esta enfermedad.

Otra acción relacionada con las citoquinas es el aumento de la lipólisis, lo que desencadena en una liberación constante de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo a la circulación periférica. Los ácidos grasos libres se relacionan con la inflamación crónica que produce el tejido adiposo porque provocan un aumento del estrés oxidativo siendo otra razón del estado de inflamación a nivel sistémico que presenta el individuo obeso (Farías et al., 2011).

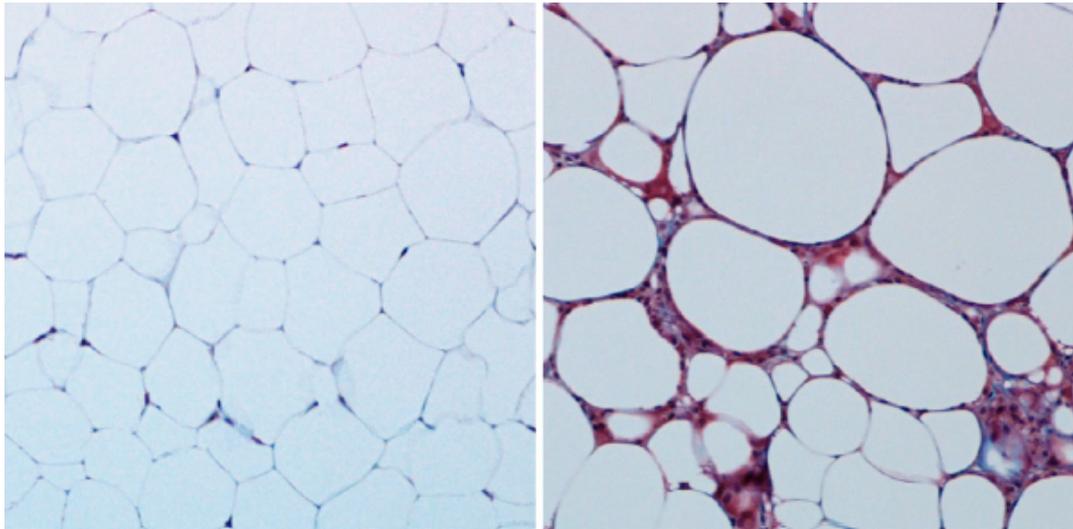


Figura 11. Corte histológico de tejido adiposo blanco de ratón sano con una matriz extracelular dispersa (izquierda). Tejido adiposo inflamado con una matriz extracelular densa de un ratón alimentado con una dieta rica en grasas (derecha) (Rutkowski et al., 2015).

1.3. RELACIÓN PSORIASIS-OBESIDAD.

Como hemos citado anteriormente, la obesidad causa una inflamación crónica y asintomática del tejido adiposo que produce citoquinas, provocando un estado proinflamatorio sistémico. Esto sugiere que pueden aumentar las tendencias inflamatorias en otros tejidos, como por ejemplo la piel, lo que indica que puede haber una interacción entre las moléculas inflamatorias que se producen en tejido adiposos y la psoriasis, dando lugar a que inflamaciones de distintas causas se agravan entre sí por la liberación de citoquinas (Reich, 2012; Rolla, 2012).

Como se ha descrito, la psoriasis está caracterizada por la expresión de linfocitos T helper 1, 17 y 22, dando lugar a la producción de mediadores proinflamatorios como TNF- α , IL-6, IL-17 y IL-22. Por otro lado, actualmente se conoce que los adipocitos también secretan una amplia variedad de mediadores, entre ellos tenemos también al TNF- α o a la IL-6, lo podría contribuir al estado inflamatorio de la psoriasis. Además, se ha demostrado altos niveles de leptina y resistina (dos adipoquinas potencialmente elevadas en personas obesas) en pacientes psoriásicos, estando ambas correlacionadas con la gravedad de la enfermedad. De hecho, ambas adipoquinas promueven la producción de citoquinas involucradas en la patogenicidad de la psoriasis como es el TNF- α . Por último, se destaca

que los niveles de leptina, se encuentran elevados en la piel de los pacientes de psoriasis e inducen la secreción de citoquinas proinflamatorias a los queratinocitos humanos in vitro (Versini et al., 2014).

2. OBJETIVOS:

El objetivo general del trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre lo que se conoce actualmente de la psoriasis y la influencia de la obesidad sobre la misma.

Para ello los objetivos específicos del presente trabajo fueron:

- Describir las citoquinas y adipoquinas más influyentes en ambas enfermedades y establecer la relación o influencia entre estas alteraciones y qué determinan la gravedad y la comorbilidad de ambas enfermedades.
- Indicar algunas pautas para la mejora de las dos patologías, con el fin de establecer el posible potencial terapéutico de estas intervenciones en la mejora de ambas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS:

Para la búsqueda de información se ha utilizado:

- PubMed
- SciELO
- Dialnet
- Medline
- Science Direct
- Biblioteca de Sevilla online
- Página web de NIH (National Institutes of Health)
- Página web de NCBI (National Center for Biotechnology Information)

Para la búsqueda de información se introdujeron las siguientes palabras clave: psoriasis, obesity, citokines, adipokines, immunology, etc. Las búsquedas se realizaron de febrero de 2020 a junio de 2020.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

La asociación entre obesidad y psoriasis ha sido el objetivo de varios artículos de revisión y es un tema que recibe cada vez más atención. La primera vez que se mencionó esta relación fue en un estudio sueco de unas 159.200 personas que fueron seguidas durante 10 años, en el cual los autores encontraron una relación directa entre psoriasis y obesidad en mujeres (Lindegård, 1986).

Más reciente en 2006, los autores de un estudio determinaron que existía una correlación positiva entre el incremento del IMC y el PASI (Neimann et al., 2006)

Esta asociación también ha sido confirmada en investigaciones con animales en la cual se indujo una dermatitis psoriásica a ratones obesos y no obesos, y se halló que los obesos tenían unos niveles séricos de indicadores de psoriasis más elevados y presentaban una mayor gravedad de la enfermedad (Kanemaru et al., 2015).

En general, estos estudios sugieren que existe una correlación positiva entre el peso corporal y la psoriasis, aunque debemos de tener en cuenta que ambas enfermedades también podrían desarrollarse de forma independiente aunque tengan factores de riesgos compartidos como son la genética o el estilo de vida (Kong et al., 2019).

4.1. CITOQUINAS Y ADIPOQUINAS EN OBESIDAD Y PSORIASIS.

A continuación, se describen las citoquinas y adipoquinas más importantes que parecen tener relación entre la obesidad y la psoriasis (figura 12):

- **TNF- α :** El factor de necrosis tumoral es una molécula proinflamatoria producida por varias células como monocitos, macrófagos, linfocitos, mastocitos o células natural killer. En la obesidad se ha observado que los macrófagos del estroma perteneciente al TA son los encargados de producir este factor (Carrascosa et al., 2014).

Un estudio ha demostrado que la expresión del ARN mensajero (ARNm) del TNF- α extraída de diferentes tejidos de ratones era entre cinco y diez veces mayor en los ratones obesos en comparación con los ratones no obesos control (Hotamisligil et al., 1993).

Por otro lado, se ha apreciado un descenso de la expresión del TNF- α de pacientes obesos en proceso de pérdida de peso (Hotamisligil et al., 1995).

Otros estudios indican que los receptores de TNF- α están elevados en la obesidad, pero no se han observado niveles altos en plasma sanguíneo, indicando que el efecto proadipogénico que posee esta molécula puede ser el resultado de las acciones autocrinas o paracrinas que ocurren en el propio TA. Así, el TNF- α aumenta su propia producción al igual que incrementa la producción de IL-6, resistina, visfatina y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y, por el contrario, disminuye los niveles de adiponectina y leptina producidas por los adipocitos (Carrascosa et al., 2014). En la psoriasis el TNF- α es crucial para la proliferación de los linfocitos T y los queratinocitos en las lesiones psoriásicas, además facilita la producción de citoquinas proinflamatorias por parte de los linfocitos T y de los macrófagos. Algunos investigadores han observado un aumento de los niveles de TNF- α en pacientes con psoriasis lo que hace que se pueda correlacionar positivamente con el PASI (Kong et al., 2019).

Podemos observar que el TNF- α es un factor común en ambas patologías y que por tanto puede desempeñar un papel fundamental tanto en la obesidad como en la psoriasis.

- **IL-6:** la interleucina 6 es uno de los mediadores inflamatorios más importantes con acción proinflamatoria producida por fibroblastos, células endoteliales, monocitos y adipocitos. Aproximadamente el 30% de la IL-6 que se encuentra circulando en nuestro organismo es originaria del estroma del TA, encontrándose muy elevada en personas obesas (Carrascosa et al., 2014). Además, estudios en ratones han reflejado que una dieta rica en ácidos grasos libres induce un aumento de la IL-6 secretada por el TA (Sabio et al., 2008). Por otro lado, en la psoriasis esta molécula se encuentra elevada, posee una relación directa con el PASI y tiene la capacidad de mediar la activación de los linfocitos T y la proliferación de queratinocitos (Kong et al., 2019). En un estudio que se realizó con dos grupos, donde uno de ellos eran individuos con normopeso y psoriasis y el otro obesos con psoriasis, se describió que los niveles de IL-6 estaban significativamente elevados en el grupo de los obesos, mientras que en el grupo de normopeso el incremento de esta citoquina no fue relevante (Kaur et al., 2008).

- **IL-1 β** : es una de las dos formas en las que se puede sintetizar la IL-1, siendo la más predominante respecto a la IL-1 α en el espacio extracelular. Es una molécula producida por un gran número de células nucleadas como monocitos, macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, células natural killers..., aunque la principal fuente fisiológica de producción son los macrófagos (Castrillón et al., 2007; Filella et al., 2002). Es una citoquina con acción proinflamatoria que se encuentra aumentada en pacientes obesos por lo que se relaciona con el IMC.

En psoriasis también se encuentran elevados sus niveles, promoviendo la enfermedad mediante la activación de los queratinocitos.

Se han realizado varios estudios donde se observó como el nivel más alto de IL-1 β se encontraba en pacientes con psoriasis en fase activa, mientras que, en pacientes con psoriasis tratada, se halló un descenso de los niveles de esta molécula. Por último, se ha comprobado la correlación entre la IL-1 β y el PASI en pacientes con psoriasis antes y después de ser tratados, lo que implica que el IL-1 β podría ser un importante mediador del comienzo y del mantenimiento de psoriasis (Kong et al., 2019).

Un estudio realizado a personas obesas las cuales se dividían en dos grupos, psoriásicos y no psoriásicos (control), demostró que los niveles de IL-1 β en suero estaban considerablemente elevados en el grupo obeso psoriásico comparado con el grupo control (Johnston et al., 2008)

- **Leptina**: es la primera adipoquina descubierta en 1994 cuya función principal es provocar saciedad en el individuo haciendo posible la regulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético, coordinando con ello el equilibrio energético y el estado nutricional de la persona. Es una sustancia producida principalmente por adipocitos del TAB, siendo los adipocitos de gran tamaño los que producen más. El nivel plasmático de leptina se encuentra elevado tanto en obesos como personas con psoriasis, observándose una correlación positiva con los resultados de IMC y PASI, lo que significa que la leptina puede ser una sustancia vinculada a la psoriasis y a la obesidad. Esta idea es reforzada por un estudio con ratones con déficit de leptina a los que se les indujo psoriasis, observándose que tenían atenuados los signos clínicos de esta enfermedad. Sin embargo, tras la administración farmacológica de leptina se

descubrió que los linfocitos T aislados de esos ratones tenían una mayor probabilidad de polarizarse en linfocitos Th1 junto con un aumento de la secreción de varios factores proinflamatorios como IL-6 o TNF- α . y favoreciendo la proliferación de queratinocitos (Xue et al., 2013).

Por último, se debe de tener en cuenta varios metaanálisis realizados, donde se han evaluado las concentraciones de adipoquinas relevantes y se han descubierto que las concentraciones de leptina son elevadas en pacientes no obesos con psoriasis, lo que indica que el aumento de los niveles de esta molécula en pacientes psoriásicos podría deberse a los queratinocitos y células endoteliales y no solo a los adipocitos. Por lo tanto, se especula que la leptina puede actuar como un puente entre la psoriasis y la obesidad a través del proceso inflamatorio (Kong et al., 2019; Wong et al., 2019).

- **Adiponectina:** es una adipoquina exclusiva de los adipocitos del TAB con acción antiinflamatoria y un papel importante en la protección al inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias como es el TNF- α , IL-6 o IL-17 y por inducir el aumento de otras sustancias antiinflamatorias como la IL-10. En humanos y animales obesos se encuentra disminuida y están correlacionados negativamente con el IMC (Kong et al., 2019). También se ha evaluado que los niveles de adiponectina están reducidos significativamente en pacientes con psoriasis (Bai et al., 2018). La adiponectina puede estar presente en la circulación en forma de dímero-trímero o como un complejo proteico de gran peso molecular, siendo este último la forma más común en la que podemos encontrarla en nuestro organismo. Particularmente, se ha confirmado que el complejo de adiponectina, es el marcador más sensible en obesidad y psoriasis (Kong et al., 2019; Dominguez Reyes, 2007).

El mecanismo que relaciona a la adiponectina con la obesidad y la psoriasis se debe potencialmente a la acción reguladora de la adiponectina en la inflamación de la piel, especialmente centrándose en la IL-17 (Kong et al., 2019). De acuerdo con esta hipótesis, se realizó un estudio con ratones con déficit de adiponectina observándose una psoriasis severa y una inflamación en la piel con una mayor infiltración de IL-17, revelando que la adiponectina podría actuar directamente sobre la supresión de la síntesis de IL-17 (Kong et

al., 2019; Shibata et al., 2015). Además, debemos destacar que la adiponectina también inhibe la producción de IL-17 producida por las células T de nuestro organismo, siendo esta una de las claves de la patogenia de la psoriasis (Kong et al., 2019; Wong et al., 2019). En estudios posteriores, se ha descrito que la adiponectina podría inhibir la adipogénesis de los adipocitos, sugiriendo la implicación es esta adipoquina en la relación entre la obesidad y la psoriasis (Kong et al., 2019).

- **Quemerina:** molécula proinflamatoria que se descubrió por primera vez en 2007 (Flores-Le Roux et al., 2011). Es una sustancia secretada por adipocitos, células endoteliales y queratinocitos de la piel.

Se ha demostrado que los niveles de quemerina en paciente con psoriasis están aumentados, ya que esta sustancia tiene una actividad importante dentro de los queratinocitos provocando la respuesta inflamatoria en la epidermis. Para reforzar esta idea, se realizó un estudio en el que se seleccionaron queratinocitos humanos primarios que fueron tratados con quemerina, observándose que esta citoquina facilitaba la secreción de factores inflamatorios como TNF- α o IL-1 β .

En la obesidad se ha observado que los niveles de quemerina también se encuentran elevados. De hecho, los estudios han demostrado que, durante la diferenciación celular de los preadipocitos, el nivel de expresión de la quemerina aumenta significativamente y el aumento de esta adipoquina podría a su vez estimular la adipogénesis, dando lugar a los procesos de hiperplasia e hipertrofia de los adipocitos maduros. Este concepto hace que se defina como una adipoquina con un papel crucial en la formación del tejido adiposo tanto en condiciones normales como en patologías como la obesidad (Kong et al., 2019).

Como podemos ver en ambas enfermedades se ha observado una correlación positiva entre la quemerina el IMC y PASI.

- **Visfatina:** se identificó por primera vez en 2005 descubriendo que era una adipoquina secretada principalmente por los adipocitos que formaban parte de la grasa visceral, estando correlacionados positivamente los niveles plasmáticos de esta molécula con los depósitos de grasa viscerales (Moreno-

Aliaga et al., 2008). Su acción es proinflamatoria y también regula la producción de elementos proinflamatorios en monocitos (TNF- α , IL-1 β e IL-6), al igual que aumenta la activación de los linfocitos T (Kong et al., 2019). En un estudio de 40 pacientes psoriásicos se demostró que el nivel plasmático de visfatina era mayor que en los individuos control sanos (Imai et al., 2017). Investigaciones posteriores han hallado que la visfatina podría tener un efecto sobre los queratinocitos y amplificar el estado inflamatorio, provocando con ello un aumento de la gravedad de la psoriasis (Kong et al., 2019).

Por otro lado, en la obesidad se han detectado que los preadipocitos secretan visfatina, pero lo que se ha observado notablemente es que este nivel de visfatina es mayor cuando estos se diferencian en adipocitos maduros, lo cual sugiere la posibilidad de que la visfatina tenga una implicación en el desarrollo y diferenciación de adipocitos y por tanto, en el control de la adiposidad (Moreno-Aliaga et al., 2008).

Todo ello sugiere que la visfatina tiene una posible correlación positiva con la obesidad abdominal y la psoriasis.

- **Omentina:** la omentina es una adipoquina con acción antiinflamatoria ya que disminuye la actividad inflamatoria que ejerce el TNF- α y IL-1 β . Es una molécula sintetizada principalmente en las células del estroma que forma parte del tejido adiposo visceral, específicamente el tejido adiposo omental (tejido adiposo blanco que conforma el omento, es el encargado de cubrir y conectar al bazo, estomago, páncreas y colon) (Hernández-Díaz et al., 2016; Kong et al., 2019; Vega-Robledo and Rico-Rosillo, 2019). Existen dos tipos de omentina en la circulación humana, omentina-1 y omentina-2 ambas producidas por el tejido adiposo omental pero no por el tejido adiposo subcutáneo. Debemos destacar que la omentina-1 está positivamente relacionada con la adiponectina e inversamente correlacionada con el IMC, lo que implica que es un modulador en la patogénesis de la obesidad (Kong et al., 2019). Interesantemente, un estudio independiente ha demostrado que los pacientes con psoriasis tienen niveles significativamente más bajo de omentina-1 en suero en comparación con los controles sanos, al igual que se descubrió que existe una correlación negativa con el PASI (Zhang et al., 2015).

A pesar de los estudios realizados, existen pocas investigaciones centradas en los mecanismos por los que la omentina está vinculada a la psoriasis y a la obesidad (Kong et al., 2019).

Recientemente, se han encontrado otras adipoquinas que podrían ser importantes mediadoras de la psoriasis y la obesidad, a pesar de la falta de evidencia experimental que respalde directamente los mecanismos específicos (Kong et al., 2019).

- **RBP4:** La proteína de unión al retinol 4 es una adipoquina secretada principalmente por adipocitos (especialmente adipocitos del tejido adiposo visceral), macrófagos y hepatocitos, que se descubrió en 2005 por primera vez (Kong et al., 2019). Investigaciones recientes han descrito que esta adipoquina está relacionada positivamente con los niveles circulantes de factores de la inflamación como el TNF- α y la IL-6 (Romaní et al., 2013). Actualmente, se ha prestado bastante atención al vínculo entre RBP4 en la obesidad y la psoriasis. En consecuencia, las pruebas han indicado que existe un aumento de los niveles de esta molécula en la obesidad, correlacionándose positivamente con el IMC. Además, se ha hallado un aumento de RBP4 en pacientes obesos con psoriasis viéndose que también aumentaba el PASI comparándose con pacientes psoriasis no obesos (Kong et al., 2019).

- **Fetuna-A:** es una molécula producida por los adipocitos, queratinocitos y hepatocitos. Se ha observado como después de un tratamiento de pérdida de peso en pacientes obesos, los niveles séricos de fetuna A se redujeron significativamente, lo que indica que está asociada con la obesidad. En los últimos años, los estudios se han centrado en la función de la fetuna A en la patogénesis de la inflamación, tanto en la sistémica como en la específica de los tejidos. Se ha descrito que la fetuna A puede inducir la síntesis y la secreción de adipoquinas proinflamatorias especialmente en macrófagos. Además, cuando esta adipoquina es secretada por los adipocitos se ha observado como esta muestra un efecto sobre la transformación de los macrófagos antiinflamatorios (M2) en proinflamatorios (M1), promoviendo con ello el proceso inflamatorio en el individuo. Tras estos resultados, se sugiere que la fetuna A influye en el proceso de inflamación y como la

psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, podemos decir que esta molécula también podría participar en la patogénesis de esta enfermedad (Kong et al., 2019). De hecho, se han realizado estudios que muestran el aumento de esta adipoquina en el suero de pacientes psoriásicos, al igual que se ha descubierto que existe una correlación positiva con el PASI (Genc et al., 2017).

A pesar de todos los estudios realizados, no se ha definido un mecanismo directo en el que se observe con claridad el papel que tiene la fetuina A en la obesidad y psoriasis (Kong et al., 2019).

- **Lipocalina-2:** adipoquina que se encuentra expresada en hígado, pulmones, riñones y en el TA de los humanos, que forma parte del sistema inmunitario interviniendo en varias enfermedades inflamatorias (Kong et al., 2019). Estudios previos han descrito que los niveles séricos de lipocalina-2 en pacientes psoriásicos aumentaban en comparación con los individuos control sanos (Baran et al., 2017), y en otros estudios los estos pacientes psoriásicos han mostrado que el nivel de lipocalina-2 se correlacionaba de manera positiva con el PASI (Romaní et al., 2013). Incluso se ha descubierto que en ratones a los cuales se les indujo psoriasis presentaban un nivel de expresión del gen de la lipocalina-2 más alto, lo que indica que esta molécula puede influir en desarrollo de la psoriasis. Por otro lado, varios estudios a nivel mundial han demostrado que el nivel de lipocalina-2 está relacionado directamente con la IL-1 β , molécula que promueve la obesidad y la psoriasis, por lo tanto, se podría decir que la lipocalina-2 tiene un vínculo regulador en ambas enfermedades (Kong et al., 2019).

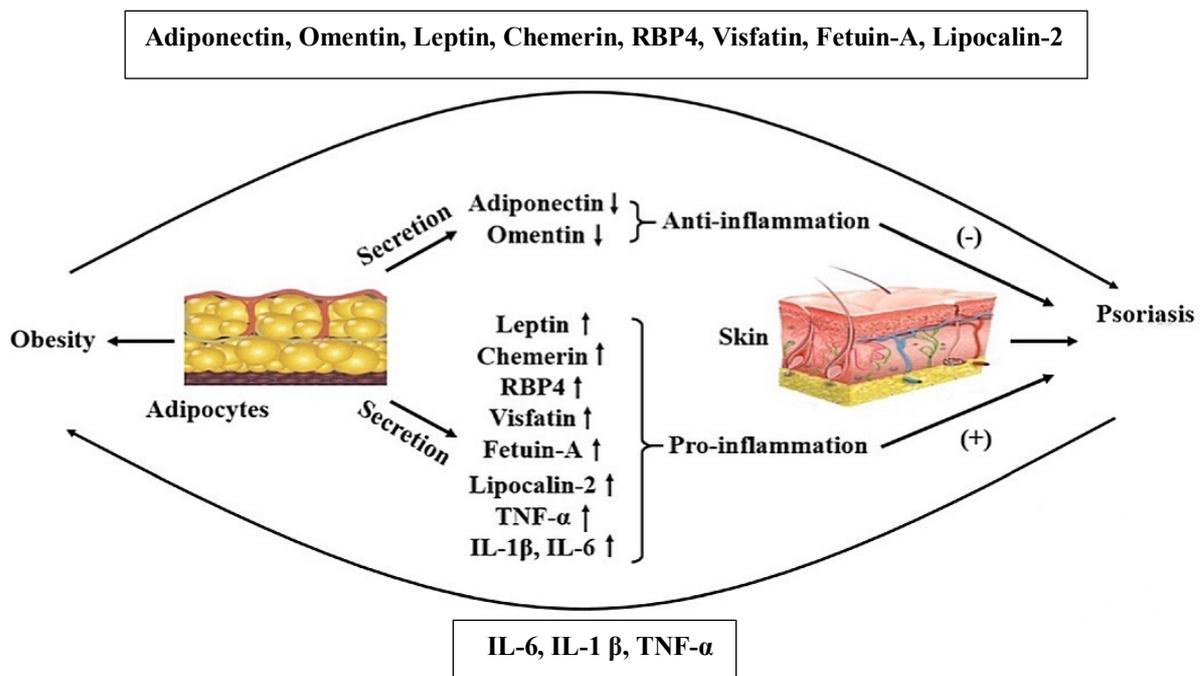


Figura 12. Descripción breve de la conexión entre las diferentes adipocinas en psoriasis y obesidad (modificado de Kong et al., 2019).

4.2. INTERVENCIONES CON POTENCIAL TERAPÉUTICO EN PSORIASIS Y OBESIDAD.

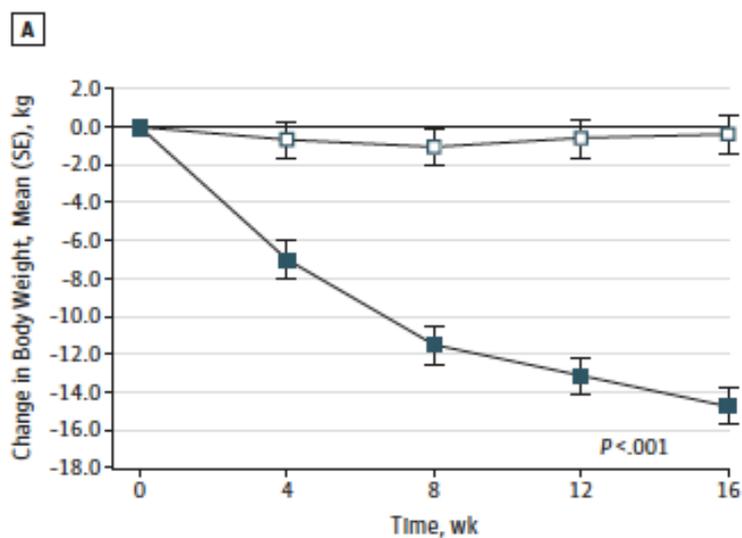
Existe muchos de tratamientos para la obesidad y la psoriasis, como el farmacológico o el quirúrgico, pero se ha demostrado que el tratamiento de la pérdida de peso en pacientes obesos puede mejorar eficazmente la patogénesis de la psoriasis.

Como se ha descrito, se conoce que la sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias tiene una importancia significativa en la patogénesis de la psoriasis y que padecer afecciones de inflamación crónica como la obesidad puede aumentar el riesgo de que una persona desarrolle psoriasis (Kong et al., 2019).

Así, se sabe que hay intervenciones clave para mejorar la patología de ambas enfermedades como son el ejercicio físico, dieta o pérdida de peso. Respecto al ejercicio físico, este puede elevar los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la adiponectina en el organismo. Además, la actividad física tiene la capacidad de reducir la inflamación crónica y concretamente, puede disminuir los niveles de las citoquinas proinflamatorias (el TNF-α e IL-6) y leptina, mostrándose estas moléculas expresadas de manera elevada tanto en obesidad como en psoriasis (Balato et al., 2015). En relación a la dieta, varios

estudios indican que una dieta baja en calorías podría reducir los niveles séricos de leptina y aumentar los de adiponectina (Kong et al., 2019). También se han observado que un aporte adecuado de calcio puede disminuir la expresión de TNF- α e IL-6 por los adipocitos, e ingerir vitamina D y ácido retinoico podría inhibir la secreción de leptina por parte del TA. Además, algunos autores destacan los beneficios de seguir una dieta mediterránea sobre el estado inflamatorio en la obesidad (Rodríguez-Rodríguez et al., 2009)

Por último, se realizó un estudio para poder relacionar la pérdida de peso con la severidad de la psoriasis (PASI) que duró 16 semanas, en el cual participaron adultos con un IMC mayor a 27 Kg/m² y con psoriasis. Durante las 8 primeras semanas, al grupo control se le proporcionó una dieta convencional y al grupo de dieta baja en energía (DBE) se le proporcionó una dieta hipocalórica de unas 800-1000 kilocalorías (Kcal) por día. Pasadas esas 8 semanas hasta acabar el estudio, al grupo DBE se le fue incrementando las calorías de su dieta hasta llegar a las 1200 Kcal diarias y al grupo control se le mantuvo en todo momento su dieta. Como se puede observar, conforme hubo un descenso considerable de peso en el grupo DBE (figura 13 A), el PASI también descendió en ese mismo grupo (figura 13 B), en comparación con el grupo control. Con estos datos, se llegó a la conclusión de que la pérdida de peso estaba relacionada directamente con el descenso de la puntuación del PASI, mejorando con ello esta patología (Jensen et al., 2013).



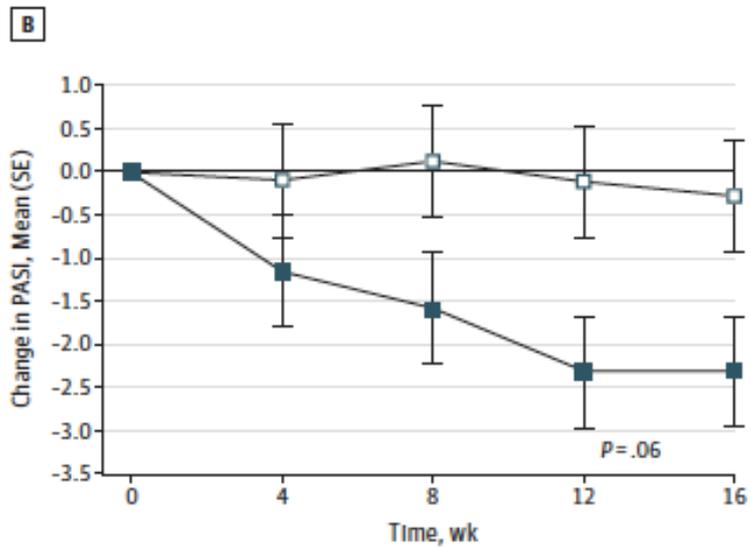


Figura 13. Cambios del peso corporal (A) y del PASI (B). Los símbolos rellenos representan al grupo DBE; los símbolos blancos, el grupo control (Jensen et al., 2013).

5. CONCLUSIÓN:

Podemos decir que la relación entre obesidad, psoriasis y adipoquinas es algo complejo y no está aún bien definido. Según los resultados de los estudios mencionados en esta revisión, no se sabe si la psoriasis y la obesidad son causa una de la otra o si comparten una fisiopatología común. Por ello son necesarios más estudios que se centran en esta relación obesidad-psoriasis para conseguir un tratamiento más integral de la psoriasis. Así, en la intervención terapéutica de un paciente con psoriasis, parece importante considerar el peso corporal de los pacientes, evaluando no sólo el aspecto dermatológico sino también el metabólico.

Se requiere más investigación para dilucidar el papel de las adipoquinas en pacientes con psoriasis y comorbilidades relacionadas con la psoriasis como la obesidad. Siendo la evaluación de los niveles séricos de adipoquinas en una población bien fenotipada con psoriasis importante para comprender mejor la enfermedad.

Las adipoquinas pueden ser mediadores de la inflamación cutánea, lo que sugiere un papel en la patogénesis de la psoriasis y el desarrollo de la obesidad.

Las adipoquinas y citoquinas antiinflamatorias se encuentran disminuidas tanto en psoriasis como en obesidad, mientras que las proinflamatorias están elevadas, reforzando con ello la influencia de la inflamación en ambas enfermedades.

El sedentarismo y una desequilibrada nutrición son factores de riesgo comunes en psoriasis y obesidad. El ejercicio físico hace que aumenten los niveles de citoquinas antiinflamatorias como la adiponectina y disminuye los de proinflamatorias como TNF- α , provocando una disminución de la inflamación crónica del organismo.

La disminución del peso corporal junto con una ingesta hipocalórica provoca un descenso del PASI, mejorando con ello la psoriasis.

6. BIBLIOGRAFÍA:

- Bai F, Zheng W, Dong Y, Wang J, Garstka MA, Li R, et al. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018; 9(1): 1266–78.
- Balato N, Megna M, Palmisano F, Patrino C, Napolitano M, Scalvenzi M, et al. Psoriasis and sport: A new ally?. *JEADV*. 2015; 29: 515–20.
- Baran A, Świdarska M, Myśliwiec H, Flisiak I. Effect of psoriasis activity and topical treatment on serum lipocalin-2 levels. *J Dermatolog Treat*. 2017; 28: 136–40.
- Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Smoking and psoriasis. *Skinmed*. 2005; 4: 174–6.
- Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. Different adipose depots: Their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes*. 2011; 2011: ID 490650.
- Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and Psoriasis: Inflammatory Nature of Obesity, Relationship Between Psoriasis and Obesity, and Therapeutic Implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(1): 31–44.
- Castrillón Rivera LE, Macín Cabrera SA, Ramos Palma A. Participación de la interleucina 1 β (IL-1 β) en periodontitis. *Rev Odontol Mex*. 2007; 11(4): 185–200.
- Chandran V. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Indian J Dermatol*. 2010; 55: 151–6.
- Dominguez Reyes CA. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. *Rev Endocrinol y Nutr*. 2007; 15(3): 149–55.
- Farías MM, Serrano V, De La Cruz C. Psoriasis and Obesity: A Review and Practical Recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102(7): 505-9.
- Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Med Integral*. 2002; 39(2): 63–71.
- Flores-Le Roux JA, Benaiges Boix D, Botet Montoya JP. Quemerina: Una nueva adipocina. *Clin Investig Arterioscl*. 2011; 23(4): 175–82.
- García Milian AJ, Creus García ED. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2016; 32(3): 1–13.
- Genc M, Can M, Guven B, Cinar S, Buyukuysal C, Acikgoz B, et al. Evaluation

- of Serum Fetuin-A and Osteoprotegerin Levels in Patients with Psoriasis. *Ind J Clin Biochem.* 2017; 32(1): 90–4.
- Gutiérrez Ylave Z. Evaluación del índice de severidad y área de psoriasis (PASI), en 157 pacientes del club de psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, año 2001. *Dermatol Peru.* 2003; 13(3): 185–8.
 - Gutiérrez Z, Medina J, García S, Betanzos A, Leyva M, Ontón J, et al. Índice de severidad del área de psoriasis (PASI) en pacientes del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión durante el período 1996-2005. *Dermatol Peru.* 2009; 19(1): 32-5.
 - Hernández-Díaz A, Arana-Martínez JC, Carbó R, Espinosa-Cervantes R, Sánchez-Muñoz F. Omentina: papel en la resistencia a la insulina, inflamación y protección cardiovascular. *Arch Cardiol Mex.* 2016; 86(3): 233–43.
 - Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95(5): 2409–15.
 - Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87–91.
 - Imai A, Satoi K, Fujimoto E, Sato K. Inducing maternal inflammation promotes leptin production in offspring but does not improve allergic symptoms in a mouse model of allergic rhinitis. *Heliyon.* 2017; 3: e00327.
 - Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NRW, Schaadt BK, Stender S, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: A randomized clinical study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(7): 795–801.
 - Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: Leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 342–50.
 - Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010; 130(5): 1373–83.
 - Kanemaru K, Matsuyuki A, Nakamura Y, Fukami K. Obesity exacerbates imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and interleukin-17 and interleukin-22 production in mice. *Exp Dermatol.* 2015; 24: 436–42.
 - Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients

- with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 1364–7.
- Kong Y, Zhang S, Wu R, Su X, Peng D, Zhao M, et al. New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1): 1–12.
 - Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Nutr.* 2016; 64: 15–22.
 - Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica.* 1986; 172: 298–304.
 - Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014; 32: 227–55.
 - Manzur F, Alvear C, Alayón AN. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2010; 17(5): 207–13.
 - Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G. Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw.* 2011; 22 (4): 160–8.
 - Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrián S, Pérez-Echarri N, Martínez-Hernández JA. Visfatina, apelina y nuevas moléculas del síndrome metabólico. *Rev Esp Obes.* 2008; 6(4): 205–14.
 - 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(5): 829–35.
 - Panzeri RL. Interpretación del mecanismo fisiopatogénico de la psoriasis. *Rev Argent Dermatol.* 2009; 90: 118–32.
 - Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Karkkainen P. Alcohol intake: A risk factor for psoriasis in young and middle aged men?. *Br Med J.* 1990; 300: 780-3.
 - Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: Implications for disease management. *JEADV.* 2012; 26: 3–11.
 - Rodrigo-Cano S, Soriano Del Castillo JM, Merino-Torres JF. Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutr Clin Diet Hosp.* 2017; 37(4): 87–92.
 - Rodríguez-Cerdeira C, Cordeiro-Rodríguez M, Carnero-Gregorio M, López-Barcenas A, Martínez-Herrera E, Fabbrocini G, et al. Biomarkers of Inflammation

- in Obesity-Psoriatic Patients. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: ID 7353420.
- Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipocinas: Importancia de la dieta y el ejercicio físico. *Nutr Hosp.* 2009; 24(4): 415–21.
 - Rolla AR. Psoriasis, artritis psoriásica, obesidad y diabetes tipo 2. *Rev Argent Reumatol.* 2012; 23(3): 46–51.
 - Romaní J, Caixàs A, Ceperuelo-Mallafré V, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, et al. Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res.* 2013; 305: 105–12.
 - Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol.* 2015; 208(5): 501–12.
 - Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun JY, Ko HJ, et al. A Stress Signaling Pathway in Adipose Tissue Regulates Hepatic Insulin Resistance. *Science.* 2008; 322: 1539–43.
 - Sánchez Yus E, Simón RS. Variaciones cualitativas y cuantitativas de la capa córnea epidérmica: Su utilidad diagnóstica. *Actas Dermosifiliogr.* 2002; 93(1): 55–61.
 - Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67(9): 437–42.
 - Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and the Risk of Psoriasis in Women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1670–5.
 - Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, et al. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun.* 2015; 6: 1–14.
 - Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr.* 2017; 44(3): 226–33.
 - Treloar V. Integrative dermatology for psoriasis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28: 93–9.
 - Urbina F, Pérez A, Requena L, Rütten A. Hipoqueratosis circunscrita palmar o plantar. Conocimientos y controversias tras 10 años de su descripción. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(6): 574–82.

- Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Tejido adiposo: función inmune y alteraciones inducidas por obesidad. *Rev Alerg Mex.* 2019; 66(3): 340–53.
- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 981–1000.
- Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Fitzpatrick, Atlas de dermatología Clínica. 7ª ed. España: McGraw-Hill Interamericana de España; 2014.
- Wong Y, Nakamizo S, Tan KJ, Kabashima K. An update on the role of adipose tissues in psoriasis. *Front Immunol.* 2019; 10: 1507.
- Xue K, Liu H, Jian Q, Liu B, Zhu D, Zhang M, et al. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro - a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index. *Exp Dermatol.* 2013; 22: 406–10.
- Zhang C, Zhu KJ, Liu JL, Xu GX, Liu W, Jiang FX, et al. Omentin-1 plasma levels and omentin-1 expression are decreased in psoriatic lesions of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2015; 307(5): 455–9.