



Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis

Valdés-Solís E¹, Lozano-Nuevo JJ²

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se distingue por hiperproliferación recidivante de la piel, de causa y patogénesis multifactoriales. Afecta aproximadamente a 1-3% de la población en general. Durante los últimos diez años, en diversos estudios se ha encontrado que los pacientes con psoriasis tienen prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, esos estudios también sugieren una relación entre el síndrome metabólico y la psoriasis. El síndrome metabólico comprende una serie de condiciones fisiopatológicas relacionadas principalmente con aspectos metabólicos, como la resistencia y señalización a la insulina y leptina (Sx Met-RI-Lep). Es un grupo de factores de riesgo que incluye obesidad central, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial sistémica e intolerancia a la glucosa. Su importancia se debe a que duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, y aumenta la mortalidad incluso más que sus componentes por separado. La prevalencia mundial del síndrome varía en función del país y de los criterios utilizados para medirla; varía entre 15 y 47% de la población general. Las prevalencias publicadas también varían de acuerdo con las organizaciones que las emiten; tal es el caso de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que indican que la prevalencia en México es de 14%, y al aplicar los criterios ATP-III asciende a 27%. Existen, por tanto, 6.7 y 14.3 millones de mexicanos afectados, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y los ATP-III, respectivamente. La asociación de la psoriasis con otras enfermedades sistémicas podría deberse a diversas causas, como predisposición genética, factores ambientales (tabaco, alcohol, vida sedentaria) o tratamientos sistémicos prescritos. Cada vez son más los estudios que relacionan el síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina con la psoriasis. En esta revisión bibliográfica se pretende sintetizar los mecanismos fisiopatológicos compartidos por ambos padecimientos, así como insistir en el cribado de los factores de riesgo cardiovasculares y del síndrome metabólico para prevenir o mejorar el tratamiento y pronóstico de los pacientes con psoriasis.

PALABRAS CLAVE: resistencia a la insulina-leptina, psoriasis, síndrome metabólico.

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Internista. Doctor en Ciencias.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Recibido: 5 de septiembre 2016

Aceptado: diciembre 2016

Correspondencia

Dr. José Juan Lozano Nuevo
memaxa@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Valdés-Solís E, Lozano-Nuevo JJ. Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):218-225.



Med Int Méx. 2017 March;33(2):218-225.

Inflammation and metabolic syndrome due to insulin-leptin resistance in psoriatic patients.

Valdés-Solís E¹, Lozano-Nuevo JJ²

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by relapsing skin hyperproliferation, with multifactorial pathogenesis and causes. It affects approximately 1% to 3% of the general population. During the past ten years, several studies have found that patients with psoriasis have a high prevalence of cardiovascular risk factors. Likewise, such studies also suggest a link between metabolic syndrome and psoriasis. Metabolic syndrome comprises a number of pathophysiological conditions that mainly involves the metabolic aspects concerning insulin-leptin resistance and signaling (Sx Met_RI-Lep). It is a group of risk factors including central obesity, atherogenic dyslipidemia, systemic hypertension and glucose intolerance. Its importance is due to its presence doubles the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus and increases mortality higher than its separate components. The worldwide prevalence of the syndrome varies depending on the country and the criteria used; between 15% and 47% of the general population. The prevalence published also vary according to the organizations that issue; such is the case of the criteria of the World Health Organization (WHO) to handle a prevalence in Mexico of 14% and applying the criteria ATP-III rises to 27%, so there are 6.7 and 14.3 million Mexicans affected, according to the criteria of the World Health Organization and the ATP-III, respectively. The association of psoriasis with other systemic diseases may be due to various causes such as genetic predisposition, environmental factors (smoking, alcohol, sedentary lifestyle) or be influenced by systemic treatments used against psoriasis. More and more studies link the Sx Met_RI-Lep with psoriasis. This paper summarizes the pathophysiological mechanisms shared by both pathologies, as well as emphasizes screening for cardiovascular risk factors and metabolic syndrome to improve treatment and prognosis of psoriasis.

KEYWORDS: insulin-leptin resistance; psoriasis; metabolic syndrome

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Internista. Doctor en Ciencias. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Correspondence

Dr. José Juan Lozano Nuevo
memaxa@yahoo.com

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se distingue por alteraciones en la

diferenciación y crecimiento epidérmico, además de alteraciones bioquímicas, inmunitarias y vasculares. El síndrome metabólico comprende una serie de condiciones fisiopatológicas que

principalmente implica aspectos metabólicos concernientes a la resistencia y señalización a la insulina y leptina, por ello se designa como síndrome metabólico por resistencia la insulina-leptina (Sx Met_RI-Lep).

Epidemiología

La psoriasis afecta aproximadamente 1-3% de la población general, aunque hay pocos estudios acerca de su incidencia y con resultados muy dispares. Los estudios realizados en África revelan una prevalencia mayor en los países del este (2%) que en los del oeste (0.3%); en tanto que es de 2.5% en americanos blancos, la mayoría originarios de países occidentales. La prevalencia parece ser menor en países asiáticos (0.3%), y en las poblaciones andinas de Sudamérica y Samoa no se ha reportado ningún caso.

En México, alrededor de 2% de la población general está afectada; esto es, 2.5 millones, de los que 25 a 30% (500 mil a 600 mil) pueden experimentar un cuadro clínico moderado a severo; aunque existen pocos estudios que corroboren esto. No hay diferencia de género en la prevalencia o en las características clínicas, aunque en algunos estudios se ha registrado una edad de comienzo más temprana en las mujeres. Las lesiones iniciales sobrevienen en la tercera década de la vida en la mayoría de los pacientes, con manifestación leve en aproximadamente 42% de la población; moderada en 24% y severa en 9%.

Etiopatogenia

La psoriasis muestra elevada frecuencia de antecedentes familiares, un tercio de pacientes con psoriasis en placas tiene un familiar de primer grado afectado. El riesgo de padecer psoriasis es de 41% si ambos padres están enfermos; de 14% si sólo uno de ellos lo está y de 6% si se trata de uno de los hermanos.

Se han identificado 10 locus cromosómicos vinculados con la psoriasis (PSORS1-10); el de mayor importancia es PSORS1, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la región HLA, responsable de 50% de la carga genética de la psoriasis. En esta región se encuentra el alelo HLA-Cw6, que incrementa 10 a 20 veces el riesgo de padecerla y está en 90% de los pacientes con psoriasis de comienzo temprano y en 50% de los de comienzo tardío, frente a 7% de la población control.

Los estudios en gemelos demuestran concordancia de 67% en monocigóticos y de 18% en dicigóticos. La concordancia en gemelos monocigóticos no es de 100%, lo que sugiere causalidad multifactorial, con interacción entre factores genéticos y ambientales.

Factores ambientales: numerosos factores ambientales se han implicado en el desencadenamiento y agravamiento de la psoriasis.

Infecciones: las infecciones estreptocócicas del aparato aerodigestivo superior desencadenan y agravan la psoriasis, especialmente la forma en gotas en niños y adolescentes. Los pacientes con VIH tienen una prevalencia similar a la de la población general, aunque de comienzo más brusco, mayor afectación palmo-plantar, ungueal y de los pliegues y mayor frecuencia de formas pustulosas y artropáticas graves.

Factores psicológicos: el estrés psicológico se relaciona con la aparición o empeoramiento de la psoriasis y, a la inversa, ésta se ha vinculado con la alteración de la calidad de vida y considerable efecto psicológico en los pacientes.

Tabaquismo: el tabaquismo confiere mayor riesgo de padecer psoriasis, especialmente de formas pustulosas; la supresión de este hábito se correlaciona con alivio de la pustulosis palmo-plantar.



Alcohol: el consumo excesivo de alcohol se asocia con mayor riesgo de padecer psoriasis, mayor gravedad de la misma y falta de respuesta al tratamiento.

Dieta: los estudios respecto a la influencia de la dieta en la psoriasis no son concluyentes. Se considera que la dieta vegetariana, de bajo contenido calórico y rica en ácidos grasos poliinsaturados puede resultar beneficiosa.

Fármacos: los betabloqueadores, litio, antiinflamatorios no esteroides, antipalúdicos, tetraciclinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, clonidina, antagonistas del calcio, etc. se han relacionado con la inducción o exacerbación de la psoriasis. Puede ocurrir rebote con ciclosporina o efalizumab (30% de casos).

Traumatismos: la cuarta parte de los pacientes con psoriasis experimenta fenómeno de Koebner, especialmente los pacientes con enfermedad activa.

Inmunopatogenia

La psoriasis ha dejado de considerarse sólo un trastorno primario de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, para interpretarse como una enfermedad de la respuesta inmuno-lógica innata (células dendríticas, neutrófilos, macrófagos, células NK y queratinocitos) y adaptativa (linfocitos T CD4 y CD8+) para el inicio y mantenimiento de las placas de psoriasis.

El papel de los linfocitos T se divide en tres procesos:

Activación de las células T

La activación de los linfocitos T requiere una secuencia de dos pasos: la presentación del antígeno por parte del complejo mayor de his-

tocompatibilidad (CMH) al receptor del linfocito T y la coestimulación, sin la que se produciría anergia o apoptosis del linfocito T. Este segundo paso consiste en la interacción entre moléculas localizadas en la superficie de la célula presentadora de antígeno y el linfocito T. Las células presentadoras de antígeno, principalmente células de Langerhans en la epidermis, y células dendríticas y macrófagos en la dermis, incorporan un antígeno (queratina, antígeno bacteriano) mediante la unión al complejo mayor de histocompatibilidad en su superficie y migran a los ganglios linfáticos.

La molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el antígeno de función linfocitaria 3 (LFA-3) de la célula presentadora de antígeno interaccionan con el LFA-1 y CD2 de la célula T y el CD80 y CD86 de la célula presentadora de antígeno se unen al CD28 de la célula T.

Las células T pueden diferenciarse hacia Th1, Th2, Th17 o células T reguladoras, en función de las señales de estimulación, coestimulación y de las citocinas liberadas por las células presentadoras de antígeno.

La psoriasis se ha considerado una enfermedad Th1, con predominio de células T CD4 en la dermis y CD8 en la epidermis; sin embargo, también se ha implicado otro tipo de linfocitos T CD4+ conocidos como Th17.

Migración a la piel

Los linfocitos T activados entran en el sistema circulatorio mediante interacciones moleculares con las selectinas P y E de las células endoteliales para migrar a la piel.

Efectos de las citocinas

Una vez en la piel, los linfocitos T se encuentran con el antígeno desencadenante y liberan cito-

cinas Th1, principalmente IFN- γ , IL-2 y TNF- α , mientras que las células Th17, en respuesta a la IL-23 producida por células dendríticas, macrófagos y queratinocitos, liberan citocinas Th17, como IL-6, IL-17, TNF- α , IL-22 e IL-26.

El IFN- γ promueve la proliferación de los queratinocitos al inhibir la apoptosis, e induce la liberación de TNF- α al aumentar la respuesta inflamatoria. El TNF- α incrementa la síntesis de otras citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, factor nuclear kB), la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, el factor de crecimiento endotelial vascular y la proliferación de queratinocitos.

Los queratinocitos producen IL-6, IL-8, factor de crecimiento transformante α (TGF- α) y TGF- β . La IL-8 causa quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos T y promueve hiperproliferación epidérmica y angiogénesis. La IL-6 y el TGF- α estimulan la proliferación de queratinocitos. Además, el TGF- α estimula la producción del factor de crecimiento endotelial vascular por los queratinocitos, y aumenta la angiogénesis y la permeabilidad vascular.

Comorbilidades

La psoriasis ha dejado de ser una enfermedad exclusivamente cutánea para convertirse en una enfermedad inflamatoria crónica con manifestaciones sistémicas. Por lo general, se trata de padecimientos con bases patogénicas comunes. De manera habitual, las comorbilidades se manifiestan años después del comienzo de la psoriasis y afectan sobre todo a pacientes con psoriasis grave.

Las que se asocian con mayor frecuencia con la psoriasis son: síndrome metabólico (incluida la obesidad), riesgo cardiovascular (aterosclerosis, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular), enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

alteraciones hepáticas, artropatía, enfermedad de Crohn, neoplasias, alteraciones psicológicas y de la calidad de vida y hábitos tóxicos.

Síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina

Es un grupo de factores de riesgo que incluye obesidad central, dislipidemia aterogénica, hipertensión e intolerancia a la glucosa. Su importancia se debe a que duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2, y aumenta la mortalidad más que sus componentes por separado.

La prevalencia mundial del síndrome varía de 15 a 47% de la población general en función del país y de los criterios utilizados. Las prevalencias publicadas también varían de acuerdo con las organizaciones que las emiten; tal es el caso de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que indican una prevalencia en México de 14%, pero al aplicar los criterios ATP-III asciende a 27%, por tanto, existen 6.7 o 14.3 millones de mexicanos afectados, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud y los ATP-III, respectivamente.

El síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina podría constituir un factor de riesgo de determinados tipos de cáncer, como el de colon.

Los criterios más utilizados en el diagnóstico son los del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (ATP III), por su facilidad de aplicación en la clínica y su mayor correlación con la enfermedad cardiovascular. Estudios recientes vinculan la psoriasis, sobre todo las formas moderadas o graves, con mayor prevalencia del síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina o con alguno de sus componentes. Esta asociación comienza entre la cuarta y quinta décadas de la vida y se incrementa con la edad.

De acuerdo con las nuevas guías del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) para el diagnóstico de este síndrome, deben cumplirse al menos tres de los siguientes cuatro criterios: obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia e intolerancia a la glucosa.

Se consideran criterios de diagnóstico concentraciones de glucosa basal mayores de 100 mg/dL o recibir tratamiento hipoglucemante. Numerosos estudios asocian la psoriasis (sobre todo las formas moderadas o graves) con intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina (con o sin hiperinsulinemia).

Asociación entre psoriasis y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina. Mecanismos patogénicos comunes

La asociación de la psoriasis con otras enfermedades sistémicas podría deberse a diversas causas, como predisposición genética, factores ambientales (tabaco, alcohol, vida sedentaria) y tratamientos sistémicos. Cada vez son más los estudios que relacionan este síndrome con la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, debido a mecanismos patogénicos comunes. Otra posible causa es el sesgo de Berkson (una enfermedad puede favorecer la detección de otra), como ocurre con frecuencia en estudios de pacientes hospitalizados.

Al igual que la psoriasis, el síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina se distingue por el aumento de la actividad de las células Th1 y en su aparición están implicadas las mismas citocinas que intervienen en la psoriasis. El tejido adiposo (en especial el intrabdominal) actúa como un órgano endocrino capaz de secretar ácidos grasos, citocinas inflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10), hormonas (como leptina) y factores trombóticos.

El exceso de ácidos grasos libres y citocinas inflamatorias ocasiona resistencia hepática a la insulina y produce factores inflamatorios, como proteína C reactiva. El TNF- α disminuye la sensibilidad a la insulina, aumenta la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y promueve la hipertensión, a la que contribuye la angiotensina II, debido a su efecto vasoconstrictor.

La hiperglucemia y los ácidos grasos libres constituyen el sustrato para la producción hepática de triglicéridos, que a su vez disminuyen las concentraciones circulantes de HDL.

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos, que está elevada en pacientes con obesidad y estimula la producción de citocinas Th1 por los linfocitos y el tejido adiposo.

La adiponectina es una hormona con funciones antiaterogénicas; aminora la resistencia a la insulina e inhibe la producción de TNF- α por los macrófagos. Se secreta en cantidades inferiores en el adipocito de obesos con psoriasis. Las citocinas inflamatorias originadas en la piel actuarían en el tejido adiposo promoviendo la obesidad y, a su vez, los mecanismos inflamatorios implicados en ésta y en el síndrome metabólico contribuirían a la inflamación dérmica observada en la psoriasis.

En México, Valdés-Solís y colaboradores del Hospital General Ticomán, de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizaron un estudio para evaluar la asociación entre el síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina y la severidad de la psoriasis; incluyeron 132 pacientes, de los que 73% eran obesos y 37% tenían síndrome metabólico. Se encontró significación estadística entre el síndrome y la severidad de la psoriasis ($p < 0.001$), así como con el consumo de tabaco, el tipo de tratamiento y, de manera independiente, elevación de la hemoglobina glucosilada ($p < 0.001$).

Tratamientos contra psoriasis y diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento antidiabético con agonistas del receptor del péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1, exenatida y liraglutida) ha atenuado la psoriasis. En casos clínicos se reporta mejoría tras pocos días de tratamiento, lo que sugiere que se debe no sólo a la pérdida de peso producida por los análogos del GLP-1, sino a la acción inmunomoduladora en la placa de psoriasis. Los análogos del GLP-1 disminuyen el número de células INKT (*invariant natural killer T*) en las lesiones psoriásicas, lo que es una posible explicación de la rápida mejoría. También se han encontrado receptores de GLP-1 en numerosas células del sistema inmunitario (timocitos, esplenocitos y células T reguladoras). Después de un puente gástrico el alivio que se observa en la psoriasis se debe a la pérdida de peso, pero también podría deberse al aumento del GLP-1 endógeno que ocurre en estos pacientes. No hay reportes de mejoría con análogos del GLP-1 en artritis psoriásicas.

El tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica puede interferir con la evolución de la obesidad y la diabetes tipo 2, especialmente si se basa en glucocorticoides sistémicos.

Los esteroides tópicos potentes crónicamente administrados sobre superficies extensas de psoriasis pueden absorberse y tener consecuencias sistémicas (síndrome de Cushing y supresión suprarrenal al suspender el tratamiento). El hígado graso en pacientes con psoriasis y artritis contraindica el metotrexato o confunde su hepatotoxicidad durante el tratamiento. Asimismo, la obesidad y la diabetes tipo 2 aumentan la tendencia a la fibrosis hepática del tratamiento con metotrexato. La toxicidad hepática del metotrexato es mayor en pacientes con artritis psoriásica que en sujetos con artritis reumatoide, y esta diferencia podría deberse a su asociación

más frecuente con obesidad, diabetes tipo 2 e hígado graso. Por esta razón, al momento de elegir un tratamiento de segunda línea contra la artritis psoriásica, como el metotrexato, deben considerarse estas alteraciones metabólicas y hepáticas. Las mismas precauciones deben tenerse en cuenta si se va a tratar con leflunomida, que también puede causar alteraciones hepáticas, aún más cuando se administra junto con metotrexato. La administración sistémica del retinóide acitretina puede agravar la hipertrigliceridemia de la obesidad y de la diabetes tipo 2.

La ciclosporina se indica en artritis psoriásica con menos frecuencia y en dosis menores que en trasplantes, pero puede aumentar la incidencia y severidad de la diabetes tipo 2. Además, los antimialáricos, como la hidroxicloroquina, disminuyen la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 (diabetes incidente), y mejoran el control glucémico en pacientes con artritis psoriásica y reumatoide. La hidroxicloroquina reduce las glucemias mediante la reducción del estado proinflamatorio y también por aumento en el número de receptores insulínicos en las células diana debido a disminución de su catabolismo lisosomal.

Algunos inhibidores del TNF- α tienen menor efecto antipsoriásico en pacientes obesos y al mismo tiempo limitan la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 al minimizar la resistencia insulínica causada por la inflamación, también es posible que disminuyan la inflamación en los islotes de Langerhans con mejoría de la secreción de insulina que se ha visto también con antagonistas de los receptores de interleucina 1. La disminución de la resistencia insulínica con los inhibidores del TNF- α no se debe a pérdida de peso. Hay una relación directa entre el alivio de la psoriasis con tratamientos sistémicos y la reducción de la resistencia insulínica, pacientes diabéticos tratados con inhibidores del TNF- α y sin ajustes en su medicación antidiabética



sufrieron hipoglucemias severas. El alivio de la diabetes obtenido con los inhibidores del TNF- α puede desaparecer con la suspensión de los tratamientos contra la psoriasis.

En conclusión, es necesaria la profilaxis o tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares (tradicionales y no tradicionales) en pacientes con psoriasis severa para mejorar su pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valdés-Solis E, Corado García, Lozano-Nuevo JJ, Rubio-Guerra AF. Asociación entre severidad de la psoriasis en placas y el síndrome metabólico. *Med Int Méx* 2016;32:190-200.
2. Gelfand JM, et al. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:24-28. doi:10.3899/jrheum.120237.
3. Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol* 2010;20:593-598.
4. Jurado SCF y col. Psoriasis y síndrome metabólico. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2013;22(2).
5. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 2009;6:813-820.
6. Leal L, Ribera M, Daudén E. Psoriasis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:753-763.
7. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, et al. Immunological effects of stress in psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:782-785.
8. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology* 2010;220:38-43.
9. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153:706-714.
10. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351-1361.
11. Morell L, Carrascosa JM, Ferrández C, García-Bustinduy M, et al; Grupo Español de Psoriasis. Clinical characteristics and disease course in patients treated with efalizumab following suspension of marketing authorization by the European medicines agency: a multicenter observational study. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:354-364.
12. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339-1350.
13. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29:3-9.
14. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, et al. Psoriasis arthritis: A systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010;13:300-317.
15. Zeichner JA, Lebwohl MG, Menter A, Bagel J, et al. Psoriasis process of care consensus panel. Optimizing topical therapies for treating psoriasis: a consensus conference. *Cutis* 2010;86(3 Suppl):5-31.
16. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010;23:114-118.
17. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;8:4-6.
18. Carrillo-Esper R, Sánchez Zúñiga MJ, Elizondo-Argueta S. Síndrome metabólico. *Rev Fac de Med UNAM* 2011;49:98-104.
19. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;1-8. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
20. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol* 2011;164:667-670.
21. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neumann AL, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-1006.
22. Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;Feb 7. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04450.x.
23. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:2181.
24. Buysschaert M, Tennstedt D, Preumont V. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab* 2012;38:86-88.
25. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1058-1069.