

Psoriasis, artritis psoriásica, obesidad y diabetes tipo 2

Arturo R. Rolla

Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

La psoriasis y la artritis psoriásica tienen una incidencia aumentada de obesidad y diabetes tipo 2 cuya etiopatogenia no ha sido totalmente dilucidada¹⁻⁹. Si bien ambas enfermedades son relativamente comunes en la población general, numerosos estudios epidemiológicos han encontrado un aumento en su relación. Esta asociación es importante de reconocer en la práctica no solamente para sus diagnósticos sino también por las interacciones que sus respectivos tratamientos puedan tener. El ejemplo más práctico de interacción terapéutica es el uso de glucocorticoides para tratar la psoriasis y/o su artritis que tiende a aumentar el peso corporal y a alterar el control glucémico.

En los últimos años se ha determinado que la obesidad causa una inflamación crónica y totalmente asintomática del tejido adiposo (“Adipositis”) que exporta citoquinas y un estado inflamatorio sistémico con aumento de marcadores séricos como la Proteína C Reactiva. La inflamación del tejido adiposo con liberación paracrina de citoquinas aumenta también la liberación de ácidos grasos desde los adipocitos que se “traslocan” al músculo esquelético y al hígado donde producen a su vez una inflamación crónica, especialmente hepática (hígado graso y esteatohepatitis). El estado proinflamatorio sistémico causado por la obesidad podría aumentar las tendencias inflamatorias en otros tejidos, como ser la piel, las articulaciones y en el proceso de arteriosclerosis. El vínculo interactivo entonces entre la psoriasis y su artritis con la obesidad y la diabetes tipo 2, y con la enfermedad y mortalidad cardiovascular, tendría como base la inflamación que producen cada una de estas enfermedades y que se exporta en forma sistémica, en especial a otros procesos inflamatorios³. Lo que hemos aprendido en los últimos años es que inflamaciones de distintas causas se agravan entre sí por la liberación sistémica de citoquinas –y tal vez por otros mecanismos no conocidos– creando un estado proinflamatorio sistémico. Así podríamos decir que “Cualquier inflamación inflama otras

inflamaciones” y su corolario “El tratamiento de una inflamación desinflama otras inflamaciones” (Figura 1).

Recordemos acá que la psoriasis y la artritis psoriásica tienen también un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo (hipertensión y dislipidemia)¹⁰⁻¹⁵. El efecto de la psoriasis sobre el riesgo cardiovascular aumenta aún más si los pacientes tienen también diabetes y/o hipertensión, lo que sugiere un efecto de suma de los procesos inflamatorios⁸. La arteriosclerosis es también un proceso inflamatorio de las arterias y esto explica en parte la asociación que tienen estas enfermedades y otras formas de artritis crónica como la reumatoidea con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular^{1-3 y 10-15}. Inflamaciones crónicas, por otro lado, tienden a aumentar la resistencia a la insulina y de esa manera conducen a un aumento en la incidencia de la diabetes tipo 2³. El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF alfa) en particular es una de las citoquinas inflamatorias que más interfiere con el efecto de la insulina en las células efectoras¹⁶. La interrelación entre estas enfermedades tiene aún más importancia si se considera que los tratamientos de cada una podrían empeorar o mejorar la evolución, tratamientos y complicaciones de las otras^{17,18}. Finalmente, digamos al pasar que otra enfermedad con incidencia aumentada, tanto en psoriasis como en la diabetes tipo 2, es la depresión que si bien podría ser explicada por ser ambas enfermedades crónicas que afectan el estilo de vida también podrían tener una patogénesis biológica común todavía no dilucidada.

La relación patogénica entre psoriasis y obesidad no es bien conocida y tiene las características de “huevo o gallina”¹. Los pacientes con artritis psoriásica tienden a ser más obesos que los pacientes con artritis reumatoidea¹⁹. En el Estudio de las Enfermeras de Harvard encontraron que un aumento de peso con los años se asoció con un aumento en la incidencia de psoriasis sugiriendo la posibilidad de una causa-efecto o la posibilidad de que la obesidad agra-

Correspondencia

Dr. Arturo R. Rolla

E-mail: arturo_rolla@hms.harvard.edu

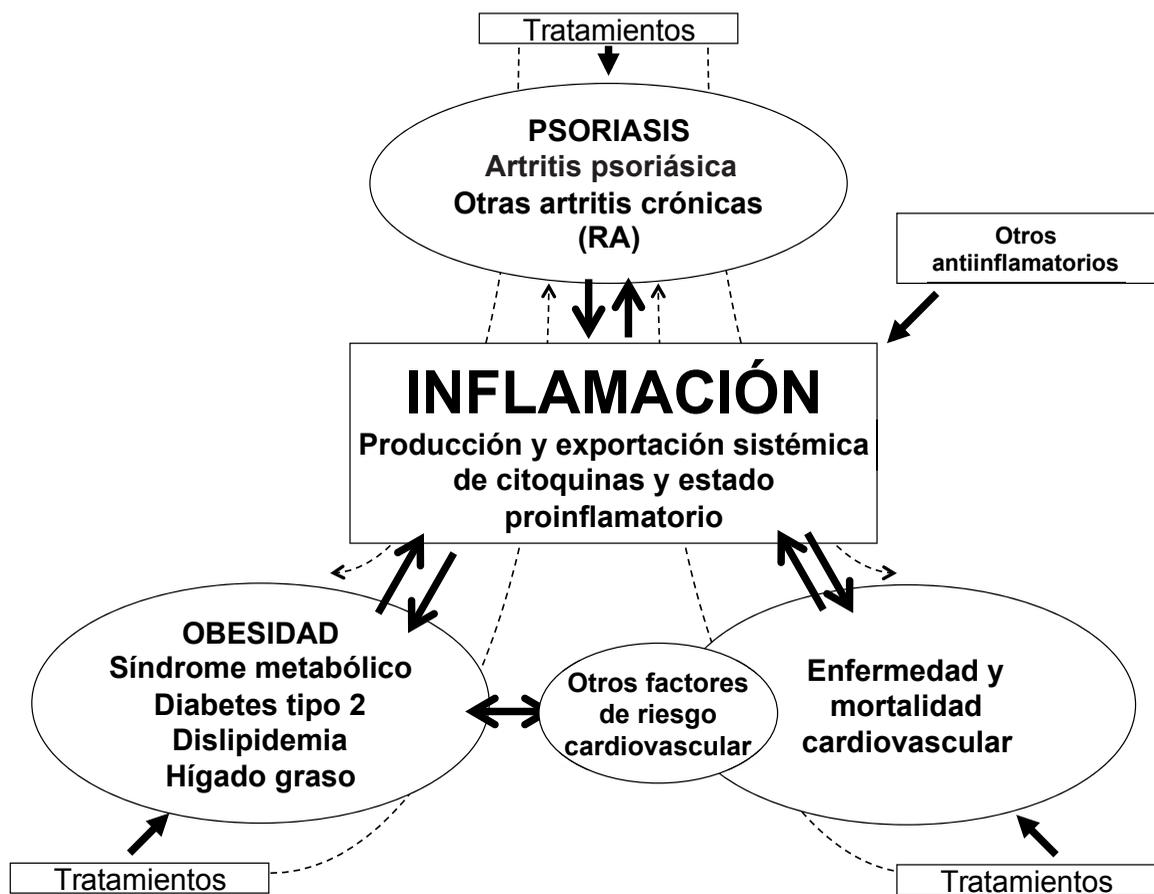


Figura 1.

ve la tendencia a la psoriasis o una psoriasis preexistente²⁰. Esta relación se refuerza con el hecho de que la severidad de la psoriasis parece estar relacionado con la severidad de la obesidad^{21,22} y que los pacientes más obesos no responden tan bien a los tratamientos sistémicos de la psoriasis²³. Además una marcada pérdida de peso después de un bypass gástrico tiende a mejorar la psoriasis²⁴⁻²⁶. La inflamación adiposa causada por la obesidad podría aumentar el proceso inflamatorio de la psoriasis, en forma sistémica o en forma local desde el tejido subcutáneo.

Tanto la psoriasis como la artritis psoriásica tienen un aumento en el riesgo de diabetes tipo 2 que se incrementa con el peso corporal, y la duración y severidad de la psoriasis^{7,27}. El hígado graso no alcohólico, componente frecuente del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, es más frecuente en los pacientes con psoriasis que en controles de un mismo peso^{28,29}. Las pruebas hepáticas anormales causadas por el hígado graso en estas circunstancias interfieren con la investigación de complicaciones de ciertos tratamientos de la psoriasis y su artritis, como por ejemplo con metotrexato.

Efecto de los tratamientos de la psoriasis y la artritis psoriásica sobre la diabetes tipo 2

Los tratamientos de la psoriasis y su artritis pueden interferir con la evolución de la obesidad y la diabetes tipo 2. Ya mencionamos el uso de glucocorticoides sistémicos, pero también debemos recordar que la administración prolongada de esteroides tópicos potentes sobre superficies extensas de psoriasis pueden ser absorbidos y tener consecuencias sistémicas (Cushing exógeno y supresión suprarrenal al suspender el tratamiento)³⁰. El hallazgo de un hígado graso en pacientes con psoriasis y su artritis puede inicialmente contraindicar el tratamiento con metotrexato o confundir su hepatotoxicidad durante el tratamiento. Finalmente, obesidad y diabetes tipo 2 aumentan la tendencia a la fibrosis hepática del tratamiento con metotrexato^{31,32}. La toxicidad hepática del metotrexato es mayor en pacientes con artritis psoriásica que en pacientes con artritis reumatoidea³³, y esta diferencia podría deberse a su asociación más frecuente con obesidad, diabetes tipo 2 e hígado graso. Por esta razón, en el momento de elegir un tratamiento de segunda línea en

la artritis psoriásica, como el metotrexato, se deben tener en cuenta estas alteraciones metabólicas y hepáticas. Las mismas precauciones se deben tener en cuenta si se va a tratar con leflunomida que también puede causar alteraciones hepáticas, y aún más cuando se la asocia con metotrexato³⁴. Por otro lado, los inhibidores del TNF alfa rara vez causan elevación en las enzimas hepáticas³⁵. La administración sistémica del retinoide Acitretin puede agravar la hipertrigliceridemia de la obesidad y de la diabetes tipo 2⁴.

Ciclosporina es usada en artritis psoriásica con menos frecuencia y en dosis menores que en trasplantes, pero puede aumentar la incidencia y la severidad de la diabetes tipo 2^{29,36}. Por otra parte, otro tratamiento que no se usa más con tanta frecuencia, los antimaláricos como la hidroxicloroquina, disminuyen la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 ("incidente") y mejoran el control glucémico en pacientes con artritis psoriásica y reumatoidea³⁷⁻⁴⁰. En el caso de la hidroxicloroquina, la disminución de las glucemias no sería solamente por una disminución del estado proinflamatorio sino también por un aumento en el número de receptores insulínicos en las células dianas debido a una disminución de su catabolismo en los lisosomas^{37,39}.

Algunos de los inhibidores del TNF tienen menor efecto anti-psoriático en pacientes obesos⁴. Por otro lado, los inhibidores del TNF alfa disminuyen la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 al disminuir la resistencia insulínica causada por la inflamación, y es posible también que disminuyan la inflamación en los islotes de Langerhans con una mejoría de la secreción de insulina^{37,38,41,42} que se ha visto también con otro agente biológico antiinflamatorio que es antagonista de los receptores de interleuquina-1⁴³. La mejoría de la resistencia insulínica no se debe a una disminución de peso, pues los tratamientos con los inhibidores del TNF alfa no se acompañan de una pérdida de peso sino que pueden aumentarlo⁴⁴⁻⁴⁵. Hay una relación directa entre la mejoría de la psoriasis con tratamientos sistémicos y la mejoría de la resistencia insulínica⁴⁶. Hay varios casos en la literatura en los que pacientes diabéticos tratados que comenzaron a usar inhibidores del TNF alfa sufrieron hipoglucemias severas⁴⁷⁻⁵⁰. La mejoría de la diabetes puede desaparecer con la suspensión de los tratamientos para la psoriasis⁵¹⁻⁵³. Por otra parte, los cambios glucémicos de los inhibidores del TNF alfa no son tan evidentes en pacientes euglucémicos sin mayor tendencia a la diabetes⁵⁴.

Efecto de los tratamientos de la diabetes tipo 2 sobre psoriasis y la artritis psoriásica

Los tratamientos de la diabetes también pueden modificar la evolución o la respuesta terapéutica de la psoriasis y su artritis. El tratamiento crónico de la diabetes tipo 2 con metformina (el tratamiento oral más usado) puede disminuir los niveles plasmáticos de vitamina B12⁵⁵, lo que puede agravar las complicaciones hematológicas del metotrexato, especialmente si no se lo administra concomitantemente con folatos.

El tratamiento antidiabético que ha producido mejorías de las psoriasis rápidas y marcadas es con los agonistas del receptor del Glucagon-Like-Peptide 1 (GLP-1) (exenatida y liraglutida). Inicialmente fueron varios casos clínicos aislados que mostraron una mejoría de la psoriasis en sólo días de tratamiento⁵⁶⁻⁵⁸, lo que sugirió la posibilidad de que se debería no sólo por la pérdida de peso producida por los análogos del GLP-1 sino que parecerían tener una función inmunomoduladora sobre la placa de psoriasis. Los análogos del GLP-1 disminuyen el número de células iNKT (Invariant Natural Killer T) en la lesiones psoriásicas⁵⁸, lo que sería una posible explicación de la rápida mejoría obtenida. Es más, las mejorías obtenidas en la psoriasis después de un bypass gástrico podrían deberse, por lo menos en parte, al aumento del GLP-1 endógeno que se ve en estos pacientes^{58,59}. Receptores de GLP-1 han sido encontrados también en numerosas células del sistema inmunitario (timocitos, esplenocitos, y células T reguladoras)⁶⁰. Por otro lado, no se han reportado hasta el momento mejorías de artritis psoriásicas con análogos del GLP-1.

Conclusiones

Al hacer el diagnóstico de psoriasis y/o de artritis psoriásica, debemos recordar su asociación con obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. En pacientes con psoriasis y su artritis con alguna de estas "comorbilidades" se deben buscar tratamientos que sean beneficiosos para las distintas entidades presentes y que no las agraven.

El tratamiento con inhibidores del TNF en pacientes con diabetes tipo 2 o con síndrome metabólico exige un control glucémico más estricto para prevenir hipoglucemias y, cuando el tratamiento se discontinúe, para prevenir empeoramiento del control. Sería importante ver los efectos de los análogos de la GLP-1 en monoterapia y en tratamiento combinado con inhibidores del TNF en pacientes con psoriasis y artritis psoriásicas con o sin diabetes tipo 2 para ver si pueden ser usados clínicamente.

Bibliografía

1. Johnsson H et al. Cardiovascular and metabolic risk in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. *Ann Rheum Dis* 2012;71:480-483.
2. Gottlieb AB y Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med* 2009;122;1150e1-1150e9.
3. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Dermatol Venereol* 2012;26 Suppl 2:3-11.
4. Bremmer S et al. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1058-1069.
5. Solomon DH et al. The risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2114-2117.
6. Qureshi AA et al. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009;145:379-382.
7. Brauchli YB et al. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol* 2008;159:1331-1337.
8. Chen J et al. Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2012;304:119-125.
9. Cohen AD et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:585-589.
10. Gelfand JM et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-1741.
11. Shapiro J et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:629-634.
12. Dreiherr J et al. Psoriasis and Dyslipidemia: a population based study. *Acta Derm Venereol* 2008;88:561-565.
13. Mehta NN 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.
14. Altobelli E et al. Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey of socio-demographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption. *Eur J Dermatol* 2009;19:252-256.
15. Gladman DD et al. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131-1135.
16. Hotamisligil GS y Spiegelman DM. Tumor necrosis alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-1278.
17. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008;159 Suppl 2:10-17.
18. Chen YJ et al. Association between systemic anti-psoriatic drugs and cardiovascular risk in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2011 Dec 12. doi: 10.1002/art.34335. [Epub ahead of print].
19. Mok CC et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:195-202.
20. Setty AR et al. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007;167:1670-1675.
21. Bardazzi F et al. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther* 2010;23 Suppl 1:S14-19.
22. Neimann AL et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-835.
23. Naldi L et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. *Dermatology (Basel)* 2008;217:365-373.
24. Hossler EW et al. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatology* 2011;65:198-200.
25. De Menezes Ettinger JE et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg* 2006;16:94-97.
26. Higa-Sansone G et al. Psoriasis remissions after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surgery* 2004;14:1132-1134.
27. Prey S et al. cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24 Suppl 2:23-30.
28. Gisondi P et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:758-764.
29. Gisondi P 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 (Epub ahead of print).
30. Tempark T et al. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application : case report and review of the literature. *Endocrine* 2010;38:328-334.
31. Montaudié H et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 2:12-18.
32. Rosenberg P. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007;46:1111-1118.

33. Tillingh L et al. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Invest* 2006;26:55-62.
34. Toscano E et al. Hepatotoxicity induced by new immunosuppressants. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:54-65.
35. Sokolove J et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilization in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1612-1617.
36. Gane EJ. Diabetes mellitus following liver transplantation in patients with hepatitis C virus: risks and consequences. *Am J Transplant* 2012;12:531-538.
37. Bongartz T y Kudva Y. Can treatment of chronic inflammatory diseases reduce the risk of diabetes mellitus? *JAMA* 2011;305:2573-2574.
38. Solomon DH et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011;305:2525-2531.
39. Gerstein HC et al. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas – a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:209-219.
40. Wasko MCM et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007;298:187-193.
41. Gupta-Ganguli M et al. Does therapy with anti-TNF-alpha improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care* 2011;34:e121.
42. Gonzalez-Gay MA et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83-86.
43. Larsen CM et al. Interleukin-1-Receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-1526.
44. Prignano F et al. Comparison of body weight and clinical-parameter changes following the treatment of plaque psoriasis with biological therapies. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2311-2316.
45. Saraceno R et al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res* 2008;57:290-295.
46. Boehncke S et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1187-1193.
47. Cheung D y Bryer-Ash M. Persistent hypoglycemia in a patient with diabetes taking etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1032-1036.
48. Wambler CG et al. Severe hypoglycemia after initiation of anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept in a patient with generalized pustular psoriasis and type 2 diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:883-884.
49. Farrokhi F et al. Etanercept-induced hypoglycemia and improved glycemic control in a patient with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2011;17:306-307.
50. Bonilla E et al. Hypoglycemia after initiation of treatment with etanercept in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1688.
51. Ursini F et al. Sudden progression from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes after discontinuation of administration of anti-tumor necrosis alpha antibody infliximab. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:961-963.
52. Yazdani-Biuki B et al. Relapse of diabetes after interruption of chronic administration of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab: a case observation. *Diabetes Care* 2006;29:1712-1713.
53. Wu JJ y Tsai TF. Recurrent hyperglycemia during adalimumab treatment in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol* 2008;144:1403-1404.
54. Da Silva BS et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals* 2010;38:567-569.
55. De Jager J 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.
56. Buyschaert M et al. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab* 2012;38:86-88.
57. Faurschou A et al. *Acta Diabetol* 2011; Dec 13 [Epub ahead of print].
58. Hogan AE et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia* 2011;54:2745-2754.
59. Faurschou A et al. Gastric bypass surgery: improving psoriasis through a GLP-1 dependent mechanism? *Med Hypothesis* 2011;77:1098-1101.
60. Drucker DJ y Rosen CF. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists, obesity and psoriasis: diabetes meets dermatology. *Diabetologia* 2011;54:2741-2744.