

Enfermedades autoinmunes relacionadas con el síndrome metabólico

ARTURO RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) supone la asociación de varias alteraciones que conducen a la diabetes tipo 2, la principal de las cuales es la obesidad, que mundialmente está experimentando un crecimiento exponencial. El mayor conocimiento del tejido adiposo nos ha permitido saber que éste se comporta como un órgano multifactorial y desempeña un importante papel en la cascada de la inflamación. En la obesidad el tejido adiposo sufre una importante transformación, por hiperplasia, pero también por hipertrofia, ya que esta lleva a la liberación de adipocitocinas, responsables de la producción de una inflamación crónica de bajo grado, la denominada lipoinflamación, que tiene importantes repercusiones en el organismo: favorece las enfermedades cardiovasculares, responsables del aumento de la morbilidad asociada al SM, pero también la aparición o el curso más activo de muchas enfermedades autoinmunes.

Palabras clave: *Lipoinflamación. Adipocitocinas. Síndrome metabólico. Enfermedades autoinmunes.*

ABSTRACT

Metabolic syndrome involves the association of several alterations that lead to type 2 diabetes, the main one of which is obesity, which is experiencing exponential growth worldwide. The greater knowledge of adipose tissue has allowed us to know that it behaves as a multifactorial organ and plays an important role in the cascade of inflammation. In obesity the adipose tissue undergoes an important transformation, by hyperplasia, but also by hypertrophy, and this leads to the release of adipocytokines, responsible for the production of a chronic low-grade inflammation, the so-called lipoinflammation, which has important repercussions in the body, promoting cardiovascular diseases, responsible for the increase in morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome, but also the appearance or the most active course of many autoimmune diseases. (DOLOR. 2019;34:35-41)

Key words: *Lipoinflammation. Adipocytokines. Metabolic syndrome. Autoimmune diseases.*

Corresponding author: Arturo Rodríguez de la Serna, arturojj@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Han tenido que pasar muchos años para que el tejido adiposo pueda ser apreciado no solo como un depósito de energía, sino también como un regulador del metabolismo y un regulador importante en la función inmunológica.

La investigación en el campo de la reumatología implica a las células grasas en la búsqueda de mecanismos que puedan ser utilizados para el tratamiento de procesos osteoarticulares. La dieta juega dentro de este contexto un papel fundamental, y se ha podido medir y valorar su importancia gracias al descubrimiento de la leptina¹.

Recientemente, un grupo internacional de investigadores observó que los ratones con una dieta occidental alta en grasas y con alto contenido de glucosa mostraban una respuesta más agresiva a la estimulación con lipopolisacáridos, comparados con ratones de control con una dieta normal, y que esta respuesta se mantuvo semanas después de que los ratones recibieran de nuevo una dieta normal. Esta respuesta duradera debe significar que la dieta occidental induce un cambio fundamental en los ratones, cambios que deben ser epigenómicos transcritómicos para que realmente tengan efectos duraderos en la respuesta de las células inmunitarias. Esta relación entre la dieta y la respuesta inmunitaria es también relevante para muchos trastornos reumatoides, y para los avances terapéuticos cuando se rompe la relación entre el tejido graso y la función inmunológica².

La obesidad lleva a una condición inflamatoria que está directamente implicada en la etiología de enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus* del tipo 2 y ciertos tipos de cáncer. La respuesta inflamatoria clásica es una reacción aguda a las infecciones o a las lesiones tisulares, y en su desarrollo tiende a la resolución y la homeostasis. Sin embargo, el proceso inflamatorio que se observó en individuos afectados por la obesidad y el síndrome metabólico (SM) difiere de la respuesta inflamatoria clásica en ciertos aspectos. Este proceso inflamatorio se manifiesta sistémicamente y se caracteriza por una reacción crónica de baja intensidad. La vía de señalización *Toll-like* del receptor 4 (TLR4) se reconoce como uno de los mecanismos de inicio principales de la respuesta inflamatoria inducida por la obesidad, y los estudios indican que los ácidos grasos saturados pueden inducir la inflamación activando la vía de señalización TLR4. Por el contrario, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, como el ácido eicosapentaenoico y

el ácido docosahexaenoico, ejercen acciones antiinflamatorias mediante la atenuación de la activación de la vía de señalización TLR4³.

El tejido adiposo se considera uno de los órganos endocrinos más grandes del cuerpo, así como un tejido activo para las reacciones celulares y la homeostasis metabólica, en lugar de un tejido inerte para el almacenamiento de energía. El pleiotropismo funcional del tejido adiposo depende de su capacidad para sintetizar y liberar un gran número de hormonas, citocinas, proteínas de la matriz extracelular y factores de crecimiento y vasoactivos, denominados colectivamente adipocinas, que influyen en una variedad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

En el estado obeso, la acumulación excesiva de grasa visceral causa disfuncionalidad del tejido adiposo, lo que contribuye fuertemente a la aparición de comorbilidades relacionadas con la obesidad. Los mecanismos subyacentes a la disfunción del tejido adiposo incluyen hipertrofia e hiperplasia de adipocitos, aumento de la inflamación, alteración de la remodelación de la matriz extracelular y fibrosis, junto con una secreción alterada de adipocinas.

Se considera que un 35% de la población de EE.UU. sufre SM y su patogénesis permanece desconocida, no existiendo tampoco una forma de determinar su presencia de forma preventiva ni un tratamiento curativo; de ahí el interés en buscar biomarcadores, como metabolitos que permitan dicho diagnóstico temprano. Numerosos estudios han caracterizado al SM como un trastorno que produce inflamación, por lo que se trata de relacionar estos biomarcadores con los responsables de inducir inflamación. Dentro de este grupo de sustancias se encuentran: aminas biogénicas, aminoácidos, aminas aromáticas, fosfatidilcolina y otras moléculas varias.

Los pacientes con SM presentan un incremento del riesgo de padecer aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. La inflamación desempeña un papel crucial en el proceso de la aterosclerosis. Varios estudios han demostrado que existe relación entre la elevación de los valores de ferritina y cada uno de los componentes del SM. En un estudio de cohorte, transversal, con 598 individuos con sobrepeso u obesidad, se estudió la composición corporal y los parámetros analíticos: glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y ferritina; la resistencia a la insulina se valoró por el método *Homeostatic Model Assessment* (HOMA). Para definir el SM se emplearon los criterios del ATP III (Tabla 1). Se observaron unos valores de ferritina significativamente más altos en

los pacientes con valores elevados de triglicéridos (124,6 frente a 65 ng/ml; $p = 0,001$) o glucosa (105,9 frente a 78,6 ng/ml; $p = 0,023$), así como que el número de criterios del SM se incrementa al aumentar los valores de ferritina. Los pacientes con resistencia a la insulina presentan valores superiores de ferritina (119,27 frente a 79,05 ng/ml; $p = 0,001$), con un área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) de 0,678. El hecho de utilizar parámetros inflamatorios como la ferritina podría resultar útil en la práctica clínica diaria como marcador temprano del proceso inflamatorio subclínico crónico⁴⁻⁶.

LIPOINFLAMACIÓN

El tejido adiposo es una estructura compleja y muy activa, con un número importante de funciones fisiológicas (Tabla 2), y además desempeña un importante papel en la cascada de la inflamación^{7,8}.

En condiciones patológicas como la obesidad se ha podido establecer un remodelado del tejido adiposo, estructural y funcional, que produce una reacción inflamatoria considerada de baja intensidad. Dicha reacción con frecuencia no se resuelve y se produce una inflamación crónica, al no desaparecer los factores que la producen, lo que condiciona una repercusión generalizada sobre el resto del organismo denominada lipoinflamación⁹.

Curiosamente esto ocurre en un 70 a 80% de los individuos obesos y al restante 30% que no presenta este fenómeno se les denomina «obesos metabólicamente sanos». No obstante, el riesgo de morbimortalidad en relación con la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares se mantiene¹⁰.

La inflamación crónica representa uno de los mecanismos fisiológicos clave, que relaciona la obesidad con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, además de estar asociada con el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica y enfermedades cardiovasculares. Otras patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal, el asma, la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad periodontal, presentan las mismas repercusiones cardiovasculares, lo que las relaciona con el estado inflamatorio crónico^{11,12}.

El tejido adiposo está compuesto por adipocitos, preadipocitos, células endoteliales, pericitos, fibroblastos, mastocitos y células inmunitarias (macrófagos y linfocitos T), y ejerce funciones autocrinas, endocrinas y paracrinas sobre el resto de órganos por medio de la secreción de una gran variedad de enzimas,

Tabla 1. Definición ATP III

El diagnóstico del síndrome metabólico se realiza cuando tres o más de los siguientes factores de riesgo están presentes:
– Circunferencia abdominal > 102 cm (> 40 in) en hombres y > 88 cm (> 35 in) en mujeres
– Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l)
– Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg
– Colesterol HDL < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) en hombres y < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) en mujeres
– Glucosa de ayunas 110 a 126 mg/dl (6,1 a 7,0 mmol/l) (100 mg/dl [$\geq 5,6$ mmol/l] también puede ser apropiado)

Adaptada de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001²⁸.

Tabla 2. Funciones del tejido adiposo

– Mantenimiento del balance energético
– Termorregulación
– Metabolismo de lípidos y glucosa
– Modulación de la función hormonal y reproductiva
– Regulación de la presión arterial
– Coagulación sanguínea
– Inflamación

factores de crecimiento, hormonas y también interleucinas (IL), que inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas, en lo que sería la puesta en marcha de la respuesta del sistema inmunológico (Fig. 1). Las IL implicadas en la modulación de las respuestas fisiológicas a cargo del tejido adiposo se denominan adipocitocinas y de estas las más importantes son: leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) e inhibidor del activador del plasminógeno¹³⁻¹⁶.

Cuando el balance energético procedente de la ingesta alimentaria es positivo, el excedente energético se acumula en el tejido adiposo subcutáneo. Este va aumentando por hiperplasia, a partir de la proliferación y diferenciación de los preadipocitos. Cuando el tejido adiposo subcutáneo es incapaz de almacenar apropiadamente el exceso de energía o se ha rebasado el umbral de almacenamiento, aumentan

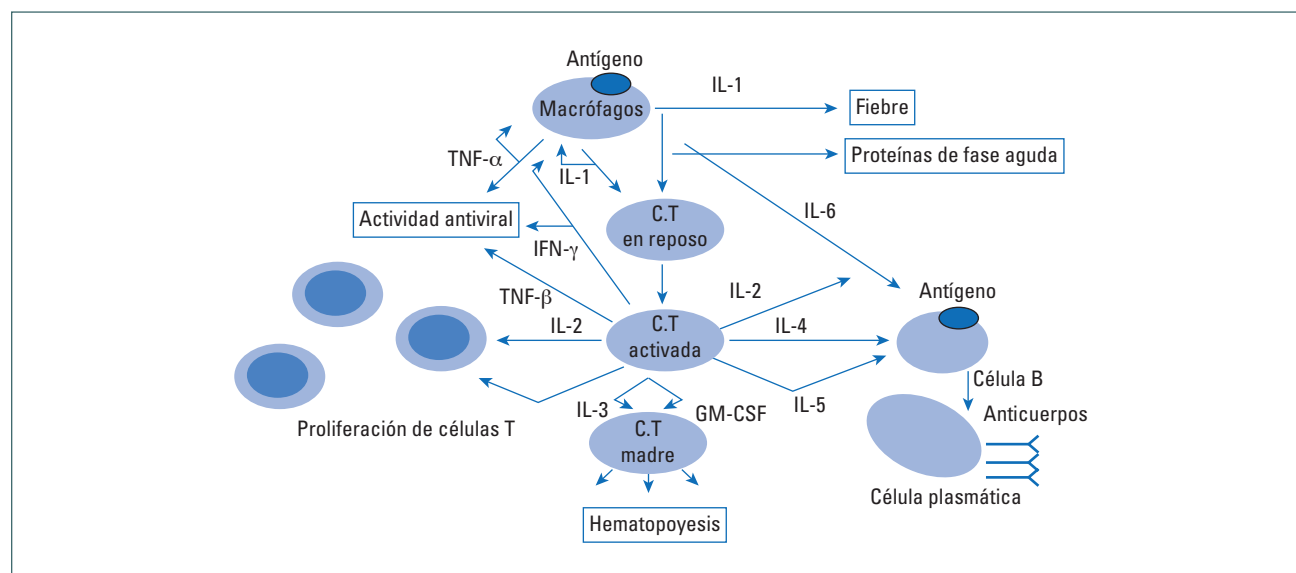


Figura 1. Activación del sistema inmunológico y acciones de diferentes interleucinas: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6. IFN: interferón; TNF: factor de necrosis tumoral; GM-CSF: factor de crecimiento de granulocitos-macrófagos.

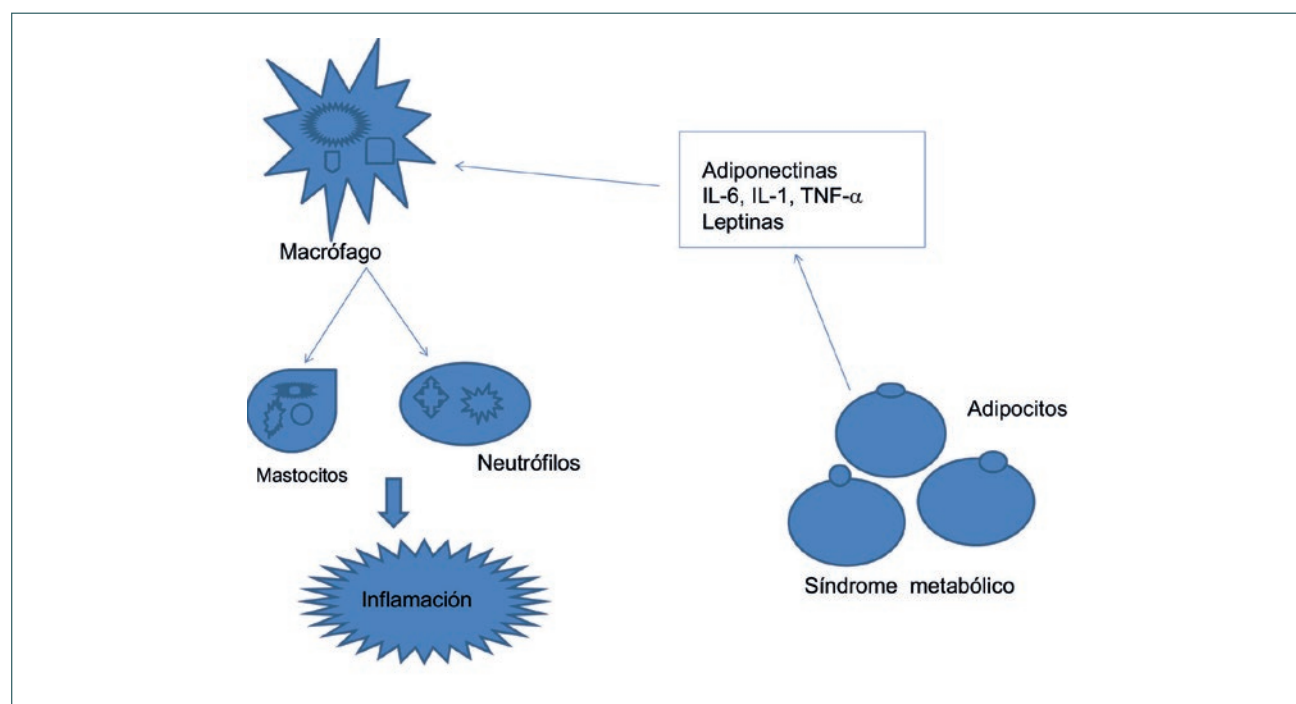


Figura 2. Producción de inflamación, inducida por la liberación de citocinas procedentes de los adipocitos alterados por el síndrome metabólico. IL: interleucina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

los depósitos de grasa visceral, que al tener menor capacidad adipogénica crecen por hipertrofia, es decir, por aumento del tamaño de los adipocitos. En condiciones de obesidad el aumento por hiperplasia y principalmente por hipertrofia de los adipocitos se asocia a la desregulación del tejido adiposo, que

conlleva un remodelado de su estructura y posterior inflamación, con repercusiones locales y sistémicas (Fig. 2). Hasta el momento se han descrito varios procesos directamente relacionados con la hipertrofia de los adipocitos. Estudios en animales y también en humanos han demostrado que en las primeras etapas

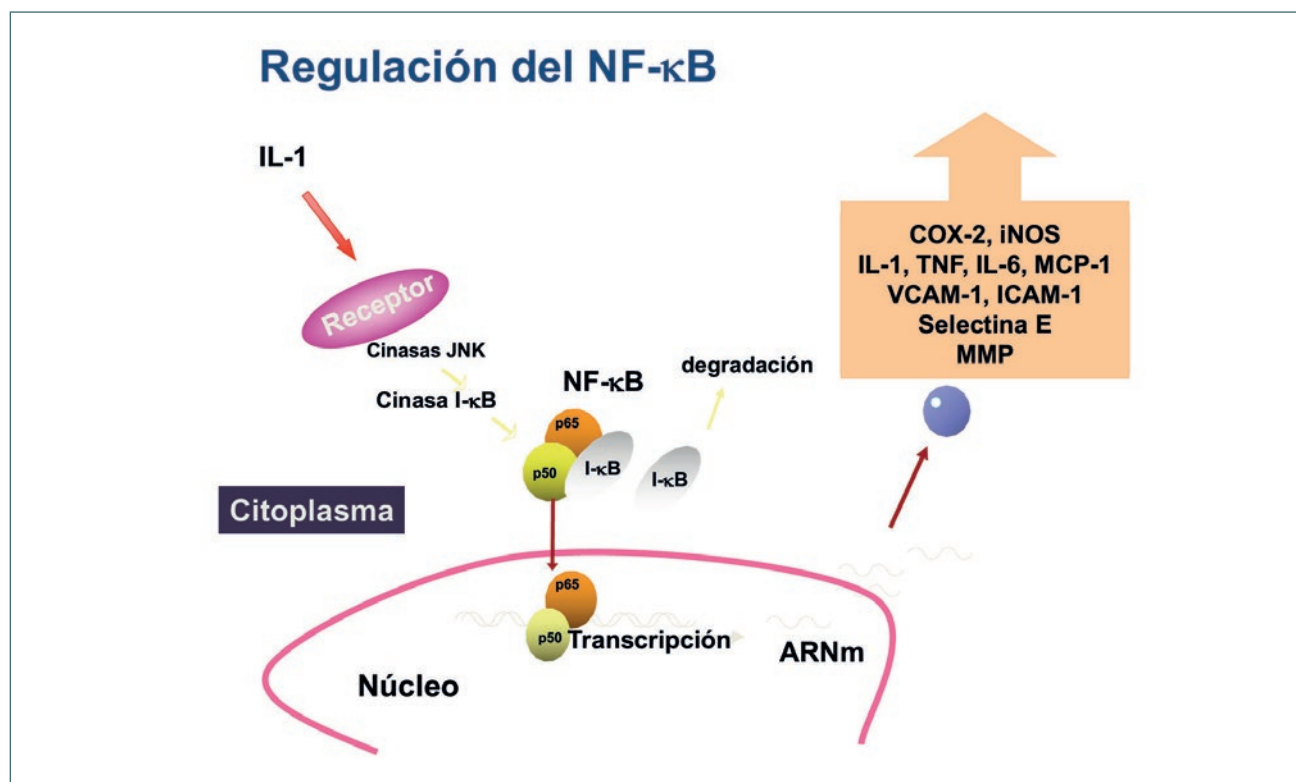


Figura 3. Regulación de la liberación del NF- κ B y posterior estimulación de este para la producción de MCP-1. El NF- κ B se encuentra flotando en el citoplasma celular con un inhibidor que lo mantiene inactivo. Al recibir la membrana celular una activación externa del receptor, mediante la IL-1, que se produce al activarse el sistema inmunológico (Fig. 1), se libera una cinasa que es capaz de inactivar al inhibidor del NF- κ B, con lo cual este queda activado, penetra en el núcleo e induce la transcripción nuclear de la proteína mensajera, que condiciona la liberación de diferentes sustancias proinflamatorias, entre ellas el MCP-1. IL: interleucina; NF- κ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1.

de expansión del tejido adiposo por hipertrofia aparecen zonas de hipoxia, en las cuales hay un aumento de secreción de adipocitocinas proinflamatorias, a la vez que la escasez de oxígeno provoca la muerte celular de los adipocitos más periféricos, lo que induce un aumento de la reacción inflamatoria^{17,18}.

Así mismo, aunque el adipocito es el elemento clave de los cambios y remodelado del tejido adiposo, los macrófagos, presentes en el tejido adiposo de los obesos, desempeñan también un papel fundamental. Estos muestran una notable heterogeneidad en sus actividades y funciones que permite diferenciarlos en dos clases basadas en la expresión de antígenos específicos. En estados de obesidad se ha descrito el fenómeno de «cambio fenotípico», definido como una transformación en el estado de polarización de los macrófagos, que pasan de un estado antiinflamatorio M2, la forma predominante durante el balance negativo de energía, a una forma M1, más proinflamatoria. Varios estudios demuestran que en la obesidad el tejido adiposo presenta

una infiltración masiva de macrófagos M1 secundaria al incremento de la secreción de la MCP-1 que juega un papel crucial en la respuesta inflamatoria de la obesidad, siendo el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) uno de los mayores inductores de la expresión de esta adipocitocina. El NF- κ B se encuentra flotando en el citoplasma celular con un inhibidor que lo mantiene inactivo. Al recibir la membrana celular una activación externa del receptor, mediante la IL-1, que se produce al activarse el sistema inmunológico (Fig. 1), se libera una cinasa que es capaz de inactivar al inhibidor del NF- κ B, con lo cual este queda activado, penetra en el núcleo e induce la transcripción nuclear de la proteína mensajera, que condiciona la liberación de diferentes sustancias proinflamatorias, entre ellas el MCP-1 (Fig. 3). La secreción de otras sustancias proinflamatorias, y concretamente del TNF- α desde el tejido adiposo, juega un importante papel en la resistencia a la insulina, al inhibir la acción de la insulina en los adipocitos¹⁹.

SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En las últimas décadas ha habido un gran aumento en los artículos relacionados con la inmunología del tejido adiposo, la inflamación del tejido adiposo y el metabolismo inmunitario.

Una investigación realizada en 100 pacientes con esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), comparados con 30 controles, evaluó tres tipos de adipocitocinas: quimerina, leptina y adiponectina. Se halló que los tres tipos se encontraban reducidas en los pacientes con esclerodermia y que sus niveles se correlacionaban directamente con un patrón más agresivo en la videocapilaroscopia con pliegues. Además, se observó que los pacientes con mayor capacidad pulmonar (un nivel de difusión de monóxido de carbono de al menos un 50%) tenían niveles más altos de adiponectina que los pacientes con una capacidad pulmonar por debajo de ese umbral. La regulación a la baja de las adipocitocinas en el contexto de una enfermedad más grave sugiere un posible papel de la leptina y la adiponectina en la angiogénesis alterada y en el desarrollo de la vasculopatía de los pacientes con esclerodermia^{20,21}.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se distingue por proliferación aumentada y mantenida de la piel, de causa y patogénesis multifactoriales. Afecta aproximadamente al 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 SM y la psoriasis. La asociación de la psoriasis con otras enfermedades sistémicas puede deberse a diferentes causas, como predisposición genética, factores ambientales (tabaco, alcohol, vida sedentaria) o tratamientos sistémicos prescritos. Cada vez son más los estudios que relacionan el SM por resistencia a la insulina-leptina con la psoriasis²².

En un estudio con 97 pacientes con psoriasis se valoró la presencia de SM y se compararon con 97 controles. En los pacientes se valoró el tipo de psoriasis, la afectación ungueal y la extensión medida por el *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), y en todo el grupo la presencia de infarto de miocardio previo, angina y accidentes cerebrovasculares. El SM se detectó en el 49,4% de los pacientes, comparado con el 35% de los controles. Los pacientes presentaron valores de índice de masa corporal

(IMC), tensión arterial, niveles de glucemia, circunferencia abdominal y episodios previos de angina más elevados que los controles, pero sin ser las diferencias estadísticamente significativas; los niveles de c-HDL fueron más bajos. No se pudo establecer una relación directa entre el síndrome SM y la psoriasis²³.

La AR, especialmente la enfermedad activa, se asocia con cambios considerables que implican a los lípidos, adipocitocinas y la sensibilidad a la insulina. Los cambios metabólicos, como el aumento del colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos, ocurren incluso en la AR preclínica, y también la inflamación sistémica subyacente de la AR es un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares²⁴.

Asimismo, se ha valorado la relación entre la AR y la artritis reumatoide juvenil (AIJ) y el SM en adultos que presentaban historia de ambas, para lo cual se utilizaron los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) y como controles pacientes sin artritis. Se valoraron los resultados por análisis de regresión, controlados por edad, raza y sexo. Se encontró que la obesidad estaba aumentada en los pacientes con AIJ (67%) con un IMC superior a 30 kg/m² comparado con un 55% de los que no presentaban artritis, datos que permanecían después de ajustar los grupos por edad, raza y sexo ($p = 0,001$), ocurriendo lo mismo para los pacientes con AR ($p = 0,001$)²⁵.

Por otro lado, se ha establecido que la inflamación de bajo grado que se produce con la obesidad amplifica la respuesta inmunitaria de las enfermedades autoinmunes y se asocia con mayores comorbilidades, especialmente enfermedades cardiovasculares. Así, la AR y la artritis psoriásica (AP), que se presenta en más del 10% de los pacientes con psoriasis, están relacionadas con un aumento del IMC, de causa multifactorial, pero en el que influye la limitación de la capacidad funcional y por ello se favorece un mayor sedentarismo, que conduce a un proceso de resistencia a la insulina y la aparición de diabetes tipo 2, lo que predispone a estos pacientes a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. Además el SM afecta a la respuesta terapéutica. Se ha podido establecer una conexión entre la obesidad y la AR, la AP, el lupus eritematoso generalizado y el síndrome de Sjögren²⁶.

En las últimas décadas las enfermedades autoinmunes han experimentado un aumento importante en el mundo occidental, habiéndose sospechado que los factores ambientales juegan un papel determi-

nante en este aumento, todo y que dicho aumento se puede atribuir a causas multifactoriales, entre las cuales hay que valorar un diagnóstico más temprano y preciso; curiosamente la obesidad ha experimentado un aumento similar en el mismo periodo. Al conocerse mejor las propiedades secretorias del tejido adiposo, como hemos expuesto anteriormente, en lo que se ha llamado la lipoinflamación, ha crecido el interés por relacionar ésta con las enfermedades autoinmunes.

Versini, et al.²⁷ han realizado un estudio revisando 329 artículos que valoraban datos clínicos y fisiopatológicos en los que se relaciona la obesidad, las adipocitocinas y diferentes enfermedades autoinmunes (AR, lupus eritematoso generalizado, psoriasis y AP, enfermedades inflamatorias intestinales, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 y tiroiditis autoinmune).

Existe una evidencia «fuerte» para el aumento del riesgo de padecer AR, psoriasis, y AP en personas obesas. También se ha sugerido un riesgo alto de padecer diabetes tipo 1 y tiroiditis autoinmune con un IMC elevado. De la misma manera, se relaciona la obesidad con un curso más complicado y una respuesta peor a los tratamientos en todas las enfermedades autoinmunes señaladas. Existen datos clínicos y modelos animales que relacionan las adipocitocinas en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, de tal forma que la obesidad parece ser el factor ambiental que más contribuye a éstas.

BIBLIOGRAFÍA

- Schipper H. Response to western diet. *Rheumatology*. 2018;12:53.
- Christ A, Gunther P, Lauterbach MAR, Duewell P, Biswas D, Pelka K, et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming. *Cell*. 2018;172:162-75.
- Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*. 2018;10:E432.
- McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;1:14-20.
- Lent-Schochet D, McLaughlin M, Ramakrishnan N, Jialal I. Exploratory metabolomics of metabolic syndrome: A status report. *W J Diabetes*. 2019;10:23-36.
- Soto Gonzalez A, Bellido Guerrero D, Buño Soto M, Martínez del Olmo M, Vidal O. Síndrome metabólico e inflamación. *Clin Invest Atherosclerosis*. 2006;18:75-115.
- Flores-Lázaro JR, Rodríguez-Martínez E, Rivas-Arancibia S. Metabolic consequences of the functional alterations of adipose tissue in obese patients. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2011;74:157-65.
- Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and an increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp*. 2009;24:415-21.
- Clarià J, Dalli J, Yaoubian S, Gao F, Serhan CN. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immunol*. 2012;189:2597-605.
- Barbarroja N, López-Pedraza R, Mayas MD, García-Fuentes E, Garrido-Sánchez L, Macías-González M, et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochemical J*. 2010;430:141-9.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11:85-97.
- Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molinad H, Comuzzie AG. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Med Mex*. 2007;143:505-12.
- Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr*. 2000;130:110-15.
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11:11-8.
- De Luis DA, González Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Castro MJ. Circulating adipocytokines in morbid obese patients, relation with cardiovascular risk factors and anthropometric parameters. *Nutr Hosp*. 2011;26:91-6.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, Ovalle HF. The serum profile of adipokines in naïve patients with diabetes mellitus type 2 and obesity. *J Clin Lab Anal*. 2011;25:409-13.
- Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011;121: 2094-101.
- Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007;56:901-11.
- Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutr Hosp*. 2015;31:2352-58.
- Bosello S, De Lorenzis E, Canestrari G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(suppl):A104.
- Cruz-Migoni S, Caamaño J. Fat-associated lymphoid clusters in inflammation and immunity. *Front Immunol*. 2016;7:612.
- Ferdinando LB, Fukumoto PK, Sanches S, Fabricio LHZ, Skare TL. Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. *Rev Ass Bras*. 2018;64:368-73.
- Valdés-Solís E, Lozano-Nuevo JJ. Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis. *Med Int Mex*. 2017;33:218-25.
- Kerekes G, Nurmohamed MT, González-Gay MA, Seres I, Paragh G, Kardos Z, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:691-6.
- Sule S, Fontaine K. Metabolic syndrome in adults with a history of juvenile arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:67-72.
- Van Raemdonck K, Umar S, Szekanecz Z, Zomorodi RK, Shahrara S. Impact of obesity on autoimmune arthritis and its cardiovascular complications. *Autoimmun Rev*. 2018;17:821-35.
- Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014;13: 981-1000.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.