

# UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



## TESIS DOCTORAL

### **RESISTENCIA A LA INSULINA Y NIVELES CIRCULANTES DE ADIPONECTINA, LEPTINA, RESISTINA Y VISFATINA EN PACIENTES NO DIABÉTICOS CON HIDRADENITIS SUPURATIVA.**

Realizada por: Iosune Arrigorriá Vilanova Urdániz

Dirigida por: Marcos Antonio González López

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria  
Santander 2020



## AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar, al Dr. Marcos A. González López, director e impulsor de esta tesis. Quiero agradecerle su confianza y apoyo, por estar siempre disponible a pesar de sus innumerables tareas y funciones. Por su total dedicación a esta tesis, mi eterno agradecimiento.
- A todos los que forman o formaron parte del Servicio de Dermatología y a mis compañeros y amigos del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander que de alguna forma han colaborado con este trabajo de investigación.
- Al Dr. Ricardo Blanco Alonso por su colaboración en el proyecto. Al Dr. José Luis Hernández Hernández por su orientación y contribución con el análisis estadístico, así como al Dr. Javier Gonzalo Ocejo Viñals por su contribución con los resultados analíticos.
- A Doña Virginia Portilla y a Patricia Fuentevilla por su ayuda y dedicación en la recogida de datos de los pacientes.
- Y por supuesto, a toda mi familia y amigos, en especial a Julián, a Mar, a Marina y a mis padres. Agradecerles su apoyo incondicional, estímulo, cariño y paciencia.



## RESISTENCIA A LA INSULINA Y NIVELES CIRCULANTES DE ADIPONECTINA, LEPTINA, RESISTINA Y VISFATINA EN PACIENTES NO DIABÉTICOS CON HIDRADENITIS SUPURATIVA

### Resumen

**Justificación.** La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente que se origina en el infundíbulo folicular. En los últimos años, se ha demostrado una importante asociación entre las enfermedades inflamatorias crónicas y diversos trastornos metabólicos, como el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina (RI), así como el desarrollo prematuro de arteriosclerosis subclínica.

**Objetivos.** Los principales objetivos de este estudio fueron determinar si los pacientes no diabéticos con HS presentan una prevalencia incrementada de RI en comparación con los sujetos control, así como analizar los niveles plasmáticos de las principales adipoquinas (adiponectina, leptina, resistina y visfatina) en estos pacientes y comprobar si existen diferencias significativas con respecto a los valores detectados en los controles. Asimismo, otros objetivos fueron investigar si existe asociación entre la gravedad de la HS, la RI y las concentraciones plasmáticas de las adipoquinas estudiadas y evaluar si existe relación entre la RI y los valores séricos de las adipoquinas en este grupo de pacientes.

**Pacientes y métodos.** Se realizó un estudio transversal de casos y controles en el que se incluyeron 76 pacientes no diabéticos con HS y 61 controles sanos emparejados por edad y sexo. El estudio fue realizado en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), en Santander (Cantabria), entre febrero del año 2014 y marzo del año 2017.

En todos los participantes se recogieron los datos demográficos y antropométricos. La gravedad de la HS se evaluó mediante la escala de Hurley y el *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment* (HS-PGA). La RI se determinó mediante la valoración del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR), considerando como RI un valor de HOMA-IR mayor o igual a 2,5. Asimismo, las concentraciones plasmáticas de la adiponectina, leptina, resistina y visfatina fueron determinadas en todos los participantes.

**Resultados.** Los valores de HOMA-IR en los pacientes con HS fueron significativamente más elevados que los detectados en el grupo control. La prevalencia de RI fue, asimismo, estadísticamente superior en el grupo de pacientes con HS comparado con los controles sanos. El análisis de regresión lineal multivariable demostró que los valores de HOMA-IR permanecían siendo significativamente más elevados en el grupo de pacientes con HS que en los controles incluso después de ajustar por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). El grupo de pacientes con HS presentó niveles plasmáticos significativamente más elevados de leptina, resistina y visfatina, pero significativamente más bajos de adiponectina que el grupo control. Estas diferencias en los niveles de adipoquinas continuaban siendo estadísticamente significativas tras realizar el ajuste por variables demográficas y el IMC, excepto en el caso de la leptina. En el grupo de pacientes con HS, se observó una correlación negativa y estadísticamente significativamente entre los valores de HOMA-IR y los niveles plasmáticos de adiponectina. Por otra parte, observamos una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores de HOMA-IR y los niveles séricos de la leptina y la resistina. Además, los niveles séricos elevados de resistina y visfatina se relacionaron con un aumento en el riesgo de desarrollar HS. La RI y las alteraciones en los niveles séricos de las adipoquinas no se correlacionaron con la gravedad de la HS en pacientes no diabéticos con esta enfermedad.

**Conclusiones.** Nuestros resultados demuestran que los pacientes no diabéticos con HS tienen una prevalencia significativamente mayor de RI que los sujetos del grupo control independientemente de variables demográficas y antropométricas. Asimismo, en estos pacientes con HS, las concentraciones séricas de resistina y visfatina son significativamente más altas mientras que las de adiponectina son significativamente menores que las detectadas en los sujetos del grupo control. Los niveles circulantes reducidos de adiponectina y elevados de resistina podrían considerarse como biomarcadores de insulino-resistencia en pacientes no diabéticos con HS. Por otra parte, los niveles plasmáticos elevados de resistina y visfatina se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar HS, lo que sugiere que estas dos adipoquinas podrían estar implicadas en la patogenia de la HS. Finalmente, no se ha observado relación entre la gravedad de la HS, la RI y los niveles plasmáticos de las adipoquinas.

**Palabras clave:** Hidradenitis supurativa, adiponectina, leptina, resistina, visfatina, resistencia a la insulina.

# INSULIN RESISTANCE AND CIRCULATING LEVELS OF ADIPONECTIN, LEPTIN, RESISTIN AND VISFATIN IN NON-DIABETIC PATIENTS WITH HIDRADENITIS SUPPURATIVA

## Abstract

**Background.** Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic and recurrent inflammatory disease of the hair follicle. Recently, an important association has been demonstrated between chronic inflammatory diseases and several metabolic disorders, such as metabolic syndrome and insulin resistance (IR), as well as the premature development of subclinical atherosclerosis.

**Objectives.** The main objectives of this study were to determine whether non-diabetic patients with HS have an increased prevalence of IR compared to control subjects, as well as to analyze plasma levels of major adipokines (adiponectin, leptin, resistin and visfatin) and check for significant differences from the values detected in the controls. Moreover, other objectives were to investigate whether there is an association between the severity of HS, IR and the plasma concentrations of the adipokines and to assess whether a relationship exists between IR and serum adipokines levels in this group of patients.

**Patients and methods.** This cross-sectional case-control study included 76 non-diabetic patients with HS and 61 age- and gender-matched controls. The study was carried out at the Marques de Valdecilla University Hospital, in Santander (Cantabria), between February 2014 and March 2017. Demographic and anthropometric data were collected in all participants. The severity of HS was assessed by the Hurley classification and the Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA). IR was determined by the evaluation of the homeostatic model assessment for IR (HOMA-IR). Thus, IR was defined as a HOMA-IR value equal or greater than 2.5. In addition, plasma concentrations of adiponectin, leptin, resistin and visfatin were measured in all participants.

**Results.** HOMA-IR value in HS patients was significantly higher than in control group. The prevalence of IR was also statistically higher in HS group compared with controls.

The multivariable linear regression analysis showed that HOMA-IR values remained significantly higher in the group of patients with HS than in controls after adjusting for age, sex and body mass index (BMI). Serum concentrations of leptin, resistin and visfatin were found to be significantly higher and adiponectin levels were significantly lower in HS-patients than in controls. These differences remained significant even after adjusting for age, sex and BMI, except for leptin. In HS patients, a negative and statistically significant correlation was observed between the values of HOMA-IR and the plasma levels of adiponectin. On the other hand, we observed a positive and statistically significant correlation between HOMA-IR values and serum levels of leptin and resistin. Furthermore, increased serum levels of resistin and visfatin were associated to an increased risk for HS development. We did not find any association between IR and serum adipokine concentrations and the severity of HS in non-diabetic patients with this disease.

**Conclusions.** Our results demonstrate that non-diabetic patients with HS have a significantly higher prevalence of IR than control group regardless of demographic and anthropometric variables. In HS patients, serum concentrations of resistin and visfatin are significantly higher while plasma adiponectin levels are significantly lower than those detected in control group. Reduced adiponectin and increased resistin serum levels may be surrogate biomarkers for IR in patients with HS. Moreover, resistin and visfatin might be independent risk factors for the development of HS, suggesting that these two adipokines may be involved in HS pathogenesis. Finally, no relationship has been observed between the severity of HS, IR and dysregulated adipokines.

**Key words:** Hidradenitis suppurativa; Adiponectin; Leptin; Resistin; Visfatin; Insulin resistance.



## ABREVIATURAS

**ACV:** accidente cerebrovascular

**AGL:** ácidos grasos libres

**AR:** artritis reumatoide

**CU:** colitis ulcerosa

**CV:** cardiovascular

$\chi^2$ : chi-cuadrado

**DE:** desviación estándar

**DLQI:** *Dermatology Life Quality Index*

**DM:** diabetes mellitus

**EA:** espondilitis anquilosante

**EC:** enfermedad de Crohn

**ECV:** enfermedad cardiovascular

**EHSF:** *European Hidradenitis Suppurativa Foundation*

**EHGNA:** enfermedad hepática grasa no alcohólica

**EII:** enfermedad inflamatoria intestinal

**FG:** filtrado glomerular

**FRCV:** factores de riesgo cardiovascular

**GIM-c:** grosor íntima-media de la arteria carótida

**$\gamma$ -secretasa:** gamma secretasa

**HbA1:** hemoglobina glicosilada

**HDL-colesterol:** colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

**HiSCR:** respuesta clínica en HS/ *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*

**HLA:** antígeno leucocitario humano

**HOMA:** *Homeostatic Model Assessment*

**HS:** hidradenitis supurativa

**HS-PGA:** evaluación global efectuada por el facultativo/*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment*

**HSSI:** índice de severidad de la HS/ *Hidradenitis Suppurativa Severity Index*

**HTA:** hipertensión arterial

**HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**IHS4:** *Hidradenitis Suppurativa Severity Score System*

**IAM:** infarto agudo de miocardio

**IL:** interleuquina

**IL-1RA:** antagonista del receptor de la IL-1

**IMC:** índice de masa corporal

**IQR:** rango intercuartílico

**IV:** intravenosa

**LDL- colesterol:** colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

**LES:** lupus eritematoso sistémico

**MCP-1:** proteína quimioatrayente de los monocitos

**mTOR:** molécula diana de la rapamicina en mamíferos

**NCEP-ATPIII:** *National Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III*

**NCSTN:** nicastina

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**ON:** óxido nítrico

**PA:** perímetro abdominal

**PAI-1:** inhibidor del activador del plasminógeno-1

**PCR:** proteína C reactiva

**PSEN 1:** presenilina 1

**PSENEN:** potenciador de la presenilina 1

**RCV:** riesgo cardiovascular

**RI:** resistencia a la insulina

**RNA<sub>m</sub>:** ácido ribonucleico mensajero

**SCORE:** *Systemic Coronary Risk Evaluation*

**sIL-6R:** receptor soluble de interleuquina 6

**SM:** síndrome metabólico

**SOP:** síndrome del ovario poliquístico

**SOCS-3:** proteína supresora de la señalización por citoquinas-3

**SRAA:** sistema renina angiotensina aldosterona

**TA:** tensión arterial

**TAB:** tejido adiposo blanco

**TNF- $\alpha$** : factor de necrosis tumoral alfa

**VCAM-1**: *Vascular Cellular Adhesion Protein 1*

**VSG**: velocidad de sedimentación globular



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Estadificación de Hurley.....	36
<b>Tabla 2.</b> Evaluación global efectuada por el facultativo/Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA).....	38
<b>Tabla 3.</b> Índice de severidad de la HS/ Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI).....	38
<b>Tabla 4.</b> International HS4 (IHS4).....	39
<b>Tabla 5.</b> Comorbilidades y factores de riesgo de la HS.....	46
<b>Tabla 6.</b> Asociación FRCV con HS.....	50
<b>Tabla 7.</b> Características demográficas y antropométricas de los pacientes con HS y del grupo control.....	81
<b>Tabla 8.</b> Datos analíticos generales de los pacientes con HS y el grupo control.....	85
<b>Tabla 9.</b> Prevalencia de cada uno de los criterios del SM en los pacientes con HS y en los controles.....	86
<b>Tabla 10.</b> Valores de glucemia, insulina, HOMA-IR así como prevalencia de RI.....	88
<b>Tabla 11.</b> Valores de las adipoquinas estudiadas.....	91
<b>Tabla 12.</b> Diferencias en los niveles de adipoquinas según el sexo.....	93
<b>Tabla 13.</b> Correlación de las adipoquinas con el IMC, PA y HOMA-IR.....	95
<b>Tabla 14.</b> Parámetros del estudio en función de la gravedad de la enfermedad en el grupo de pacientes con HS.....	99
<b>Tabla 15.</b> Factores de riesgo ajustados para el desarrollo de HS.....	100
<b>Tabla 16.</b> Estudios publicados sobre la relación entre RI y la HS.....	104
<b>Tabla 17.</b> Niveles plasmáticos de las adipoquinas e IMC en los diferentes grupos del estudio de Malara <i>et al.</i> .....	111

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Etiopatogenia de la HS.....	30
<b>Figura 2.</b> Fisiopatología de la HS.....	31
<b>Figura 3.</b> Nódulo inflamatorio.....	34
<b>Figura 4.</b> Fístulas.....	34
<b>Figura 5.</b> Cicatrices.....	34
<b>Figura 6.</b> A) Hurley I. B) Hurley II. C) Hurley III.....	36
<b>Figura 7.</b> Algoritmo terapéutico según las Guías Europeas de Tratamiento de la HS....	45
<b>Figura 8.</b> Representación esquemática de la implicación de la leptina, adiponectina, resistina y visfatina en la aterosclerosis.....	57
<b>Figura 9.</b> Mecanismo de acción de la adiponectina.....	58
<b>Figura 10.</b> Efectos antiaterogénicos de la adiponectina.....	59
<b>Figura 11.</b> Mecanismos de acción de la leptina.....	61
<b>Figura 12.</b> Mecanismos de acción de la visfatina.....	64
<b>Figura 13.</b> Prevalencia de obesidad entre los pacientes con HS según la definición de la OMS.....	82
<b>Figura 14.</b> Porcentaje de pacientes en cada grupo según la gravedad de la HS (PGA)...	83
<b>Figura 15.</b> Porcentaje de pacientes en cada grupo según la escala Hurley.....	84
<b>Figura 16.</b> Prevalencia de SM en el grupo de los pacientes con HS y en el grupo control.....	86
<b>Figura 17.</b> Diagrama que muestra la prevalencia de cada uno de los criterios del SM en los pacientes con HS y en los controles.....	87
<b>Figura 18.</b> Diagrama de caja que refleja la media de los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS y el grupo control.....	88
<b>Figura 19.</b> Diferencias en los valores plasmáticos de insulina entre ambos sexos.....	89
<b>Figura 20.</b> Diferencias en los valores de HOMA-IR entre ambos sexos.....	90
<b>Figura 21.</b> A. Valores de la adiponectina en cada grupo. B. Valores de la adiponectina en función del IMC dentro de cada grupo.....	91
<b>Figura 22.</b> A. Valores de la resistina en cada grupo. B. Valores de la resistina en función del IMC dentro de cada grupo.....	92

<b>Figura 23.</b> A. Valores de la leptina en cada grupo. B. Valores de la leptina en función del IMC dentro de cada grupo.....	92
<b>Figura 24.</b> A. Valores de la visfatina en cada grupo. B. Valores de la visfatina en función del IMC dentro de cada grupo.....	92
<b>Figura 25.</b> Diferencias en los niveles plasmáticos de adiponectina según sexo.....	94
<b>Figura 26.</b> Diferencias en los niveles plasmáticos de leptina según sexo.....	94
<b>Figura 27.</b> Diferencias en los niveles plasmáticos de resistina según sexo.....	94
<b>Figura 28.</b> Diferencias en los niveles plasmáticos de visfatina según sexo.....	95
<b>Figura 29.</b> Correlación entre los valores plasmáticos de adiponectina y los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS.....	96
<b>Figura 30.</b> Correlación entre los valores plasmáticos de leptina y los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS.....	97
<b>Figura 31.</b> Correlación entre los valores plasmáticos de resistina y los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS.....	97
<b>Figura 32.</b> Asociación HS-SM.....	108



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1 HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	25
1.1.1 Concepto.....	25
1.1.2 Epidemiología.....	25
1.1.3 Etiopatogenia.....	26
1.1.3.1 Factores predisponentes.....	27
1.1.3.2 Factores desencadenantes /agravantes.....	28
1.1.4 Fisiopatología.....	30
1.1.5 Anatomía Patológica.....	32
1.1.6 Clínica y patrones clínicos.....	33
1.1.7 Clasificación y valoración de la gravedad.....	35
1.1.7.1 Estadificación de Hurley.....	35
1.1.7.2 Puntuación de Sartorius.....	36
1.1.7.3 Evaluación global efectuada por el facultativo/ <i>Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)</i> .....	37
1.1.7.4 Índice de severidad de la HS/ <i>Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)</i> .....	38
1.1.7.5 Respuesta clínica en HS/ <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)</i> .....	39
1.1.7.6 <i>International HS4 (IHS4)</i> .....	39
1.1.8 Diagnóstico.....	40
1.1.9 Evolución y pronóstico.....	41
1.1.10 Tratamiento.....	42
1.1.10.1 Medidas generales.....	42
1.1.10.2 Tratamiento médico local.....	42
1.1.10.3 Tratamiento médico sistémico.....	43
1.1.10.4 Tratamiento quirúrgico.....	44

1.2 LA HS COMO UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA:	
COMORBILIDADES ASOCIADAS.....	46
1.2.1 Trastornos metabólicos.....	46
1.2.2 Enfermedad inflamatoria intestinal.....	47
1.2.3 Espondiloartropatía.....	48
1.2.4 Síndromes autoinflamatorios.....	48
1.2.5 Trastornos psiquiátricos.....	49
1.3 HIDRADENITIS SUPURATIVA Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	50
1.3.1 Factores de riesgo cardiovascular.....	50
1.3.2 Síndrome metabólico.....	51
1.3.3 Enfermedad cardiovascular clínica.....	52
1.3.4 Aterosclerosis subclínica.....	53
1.4 RESISTENCIA INSULÍNICA.....	54
1.5 ADIPOQUINAS.....	56
1.5.1 Adiponectina.....	57
1.5.2 Leptina.....	60
1.5.3 Resistina.....	62
1.5.4 Visfatina.....	63
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	65
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	67
2.2 OBJETIVOS.....	68
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	69
3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	71
3.2 SUJETOS PARTICIPANTES.....	71
3.2.1 Criterios de inclusión.....	71
3.2.2 Criterios de exclusión.....	72
3.3 PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	73
3.3.1 Datos demográficos y anamnesis sobre factores de riesgo cardiovascular.....	73
3.3.2 Datos biométricos y clínicos.....	74
3.3.3 Estudios de laboratorio.....	75
3.3.4 Determinación del síndrome metabólico.....	75

---

3.3.5 Determinación de la resistencia insulínica.....	76
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	77
4. RESULTADOS.....	79
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.....	81
4.2 DATOS ANALÍTICOS GENERALES.....	84
4.3 PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES.....	85
4.4 PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA.....	87
4.5 VALORES PLASMÁTICOS DE LAS ADIPOQUINAS.....	90
4.6 RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LAS ADIPOQUINAS.....	95
4.7 RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA, LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LAS ADIPOQUINAS Y LA GRAVEDAD DE LA HS.....	98
4.8 ADIPOQUINAS PLASMÁTICAS Y RIESGO DE HS.....	100
5. DISCUSIÓN.....	101
5.1 RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	103
5.2 ADIPOQUINAS CIRCULANTES EN LA HIDRADENITIS SUPURATIVA.....	110
5.2.1 Adiponectina en la hidradenitis supurativa.....	112
5.2.2 Leptina en la hidradenitis supurativa.....	114
5.2.3 Resistina en la hidradenitis supurativa.....	115
5.2.4 Visfatina en la hidradenitis supurativa.....	117
5.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	118
6. CONCLUSIONES.....	119
7. BIBLIOGRAFÍA.....	123
8. ANEXOS.....	155
8.1 ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	157



# 1.INTRODUCCIÓN



## 1.INTRODUCCIÓN

### 1. 1 HIDRADENITIS SUPURATIVA

#### 1.1.1 Concepto

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad inflamatoria cutánea del folículo piloso, crónica, recurrente y debilitante, que habitualmente se manifiesta en la pubertad como lesiones dolorosas, profundas e inflamadas localizadas en las regiones anatómicas que albergan glándulas apocrinas, siendo las áreas afectadas con mayor frecuencia las regiones axilar, inguinal y anogenital<sup>(1)</sup>.

La HS, también denominada *acné inversa* o enfermedad de Verneuil, fue inicialmente descrita por A. Velpeau en 1839. Sin embargo, tradicionalmente se le atribuye la primera descripción a A. Verneuil, cirujano francés que a mediados del siglo XIX relacionó esta enfermedad con las glándulas apocrinas y la denominó HS<sup>(2)</sup>. En 1989, Plewig y Steger propusieron el término de *acné inversa* basándose en la presencia de hiperqueratosis infundibular a nivel del folículo terminal y su relación con otras entidades como el acné conglobata o la foliculitis disecante<sup>(3)</sup>. Actualmente, la denominación más adecuada para esta enfermedad continúa siendo tema de debate.

#### 1.1.2 Epidemiología

En la actualidad, la prevalencia exacta de la HS en la población general sigue siendo desconocida. Este hecho puede deberse a las diferencias poblacionales y metodológicas entre los distintos estudios publicados hasta el momento<sup>(3,4)</sup>. La mayoría de ellos se han realizado únicamente en población norteamericana y europea, con un diseño variable en función del tipo de recogida de datos, que no permite extrapolar los valores obtenidos al resto de la población<sup>(3)</sup>. No obstante, existen varios trabajos que proporcionan una estimación de la prevalencia global de la HS, con un rango que oscila entre el 0,7 y el 1,2 % del total de la población<sup>(5,6)</sup>. Un estudio publicado en 1996 por Jemec *et al.* mostró una prevalencia del 4,1% en pacientes

daneses<sup>(7)</sup>, contrastando con la prevalencia del 0,9% observada en pacientes españoles en 2005 por Albares *et al.*<sup>(8)</sup>. Por tanto, solamente se dispone de un conjunto de datos variable que nos proporciona un valor de prevalencia global aproximado.

El inicio de la enfermedad suele ocurrir tras la pubertad, siendo los 23 años la edad media de aparición más frecuente, aunque en pacientes con antecedentes familiares de HS el comienzo del cuadro suele ser más precoz<sup>(9)</sup>.

Con respecto al sexo, se ha objetivado que la HS es más frecuente en mujeres, con una proporción de 3:1 respecto a los varones, existiendo pequeñas oscilaciones (entre 2,6:1 y 3,3:1) en los diferentes estudios<sup>(10,11)</sup>. La localización más típica en las mujeres es la región inguinal, mientras que en los varones es más frecuente la afectación del área perianal<sup>(12)</sup>. En el sexo masculino, la actividad de la HS puede mantenerse hasta la senectud, siendo común en las mujeres la mejoría o incluso desaparición tras la menopausia. Habitualmente, la HS es más grave en los pacientes varones.

En relación a la distribución racial, no se han observado diferencias en la mayoría de los trabajos publicados, salvo en un estudio realizado en población norteamericana, donde se observó una frecuencia de HS superior en pacientes de raza negra<sup>(13)</sup>.

### 1.1.3 Etiopatogenia

La etiología de la HS, al igual que la de otras enfermedades inflamatorias crónicas, se considera multifactorial, con la participación de diversos factores, tanto predisponentes como desencadenantes, cuya combinación va a favorecer la aparición de la enfermedad<sup>(5,14)</sup> (Figura 1).

### 1.1.3.1 Factores predisponentes

**Factores genéticos:** el patrón de herencia observado con mayor frecuencia en la HS es el autosómico dominante, presentando hasta el 40% de los pacientes antecedentes familiares de la enfermedad<sup>(3,14,15)</sup>. Sin embargo, estudios poblacionales recientes sugieren que la HS podría tratarse de una enfermedad de herencia heterogénea ya que, en Europa, menos del 10% de los casos de HS (y en toda la literatura menos del 25%) se explican por mutaciones conocidas<sup>(16)</sup>. Los genes recientemente descubiertos implicados en su desarrollo están localizados en los locus 1p21.1-1q25.3, siendo los más destacados la presenilina 1 (PSEN1), el potenciador de presenilina 1 (PSENEN) y la nicastina (NCSTN)<sup>(15-17)</sup>. Estos genes se encargan de codificar 3 de las 4 subunidades de la gamma secretasa ( $\gamma$ -secretasa), proteasa implicada en la vía de los receptores Notch, que desempeña un papel crucial en la homeostasis de la piel<sup>(15)</sup>. Las mutaciones sobre estos genes disminuyen la señalización de la vía Notch alterando la actividad de la  $\gamma$ -secretasa. La desregulación de la vía Notch en la HS conduce a la alteración de los componentes estructurales del folículo pilosebáceo, lo que conlleva a la alteración de la queratinización y atrofia folicular, la formación de quistes epidérmicos, la desaparición de las glándulas sebáceas y la hiperplasia epidérmica, así como a la activación de la inmunidad innata asociada a una inadecuada supresión<sup>(15)</sup>.

**Factores inmunológicos:** actualmente se considera que la inflamación inducida por una respuesta inmune anormal juega un papel determinante en la patogenia de la HS. En este sentido, se ha sugerido que la HS genera una inflamación sistémica<sup>(18)</sup>. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la presencia aumentada de determinadas citoquinas proinflamatorias<sup>(18,19)</sup>, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleuquina (IL)-1 $\beta$  y la IL-17<sup>(5,19,20)</sup> en las lesiones de HS. Asimismo, se han detectado niveles incrementados de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17 en el suero de estos pacientes, los cuales se correlacionaban con la severidad de la inflamación<sup>(21,22)</sup>. Además, se ha observado que los pacientes con HS también presentan niveles aumentados de IL-12 e

IL-23, citoquinas heterodiméricas que comparten subunidad común (p40) y que juegan un papel crucial en el mantenimiento de la inflamación crónica<sup>(9)</sup>.

**Microbioma y biofilm:** el microbioma humano o flora microbiana normal representa el conjunto de microorganismos que viven en el ser humano de forma simbiótica. Las alteraciones en el microbioma se han relacionado con el desarrollo de algunas enfermedades autoinmunes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>(3)</sup>. Tradicionalmente, se ha considerado que las bacterias desempeñaban un papel fundamental en la patogenia de la HS. Sin embargo, en la actualidad se considera que no están implicadas directamente en el desarrollo de la enfermedad, sino más bien en su perpetuación y cronicidad, favoreciendo así los procesos destructivos del cuadro<sup>(14)</sup>. Hay estudios que demuestran la presencia de biofilms colonizando el epitelio folicular y el interior de los trayectos fistulosos en los pacientes con HS, facilitándose así un estímulo para la producción de citoquinas y la activación de la cascada inflamatoria<sup>(3,5)</sup>. Las bacterias colonizarían e infectarían el epitelio una vez iniciado el proceso causante de la HS. El microbioma cutáneo de los pacientes con HS es diferente en las zonas con lesiones y sin lesiones de HS, así como en sujetos sin esta enfermedad. Actualmente no existe consenso sobre que especie bacteriana es más frecuente. En las zonas con lesiones activas predominan las especies de *Corynebacterium*, *Porphyromonas* y *Peptoniphilus*, mientras que en las zonas sin lesiones predominan las especies de *Acinetobacter* y *Moraxella*<sup>(3,9)</sup>.

### 1.1.3.2 Factores desencadenantes/agravantes

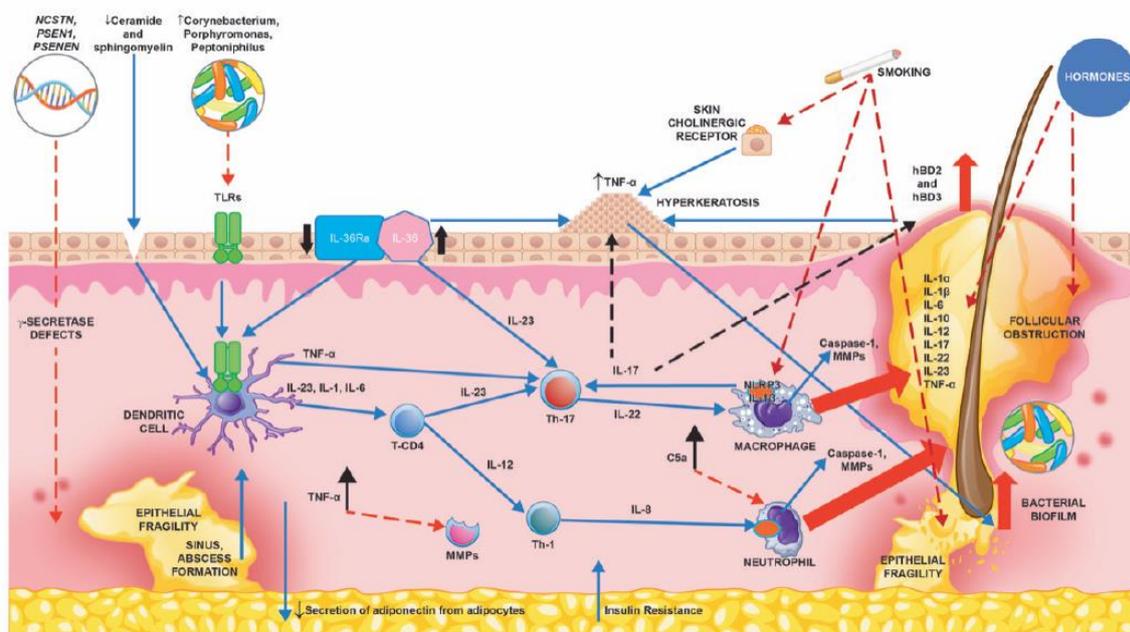
**Factores hormonales:** existen diversas evidencias que indican que existe una fuerte relación entre la HS y las hormonas sexuales, como son el predominio de casos en el sexo femenino, el inicio de la enfermedad tras la menarquia, las exacerbaciones premenstruales, la mejoría durante el embarazo e incluso la desaparición de los brotes tras la menopausia. Aunque todo apunta al hiperandrogenismo como causante, no se han podido demostrar niveles elevados de andrógenos en sangre ni signos clínicos de androgenización en la mayoría de estas pacientes. Además, los tratamientos con

anticonceptivos orales o con inhibidores de la 5- $\alpha$  reductasa tampoco han alcanzado las respuestas que lógicamente cabría esperar<sup>(3,23)</sup>. Algunos estudios sugieren que esta relación podría explicarse no por un aumento en los niveles séricos de andrógenos, sino por una mayor sensibilidad de los receptores androgénicos, mediada por otras sustancias como la insulina o el factor de crecimiento similar a la insulina<sup>(14)</sup>.

**Obesidad:** la obesidad podría influir en la etiopatogenia de la HS a través de varios mecanismos. Por un lado, desde un punto de vista mecánico, el mayor roce que provoca a nivel local sobre las zonas afectadas, desencadenaría la hiperqueratinización folicular, generando un ambiente húmedo que podría favorecer el sobrecrecimiento bacteriano. Por otra parte, actualmente se considera que la obesidad por sí misma constituye un estado proinflamatorio crónico sistémico, donde uno de los principales protagonistas desde el punto de vista celular es el macrófago del tejido adiposo<sup>(24–26)</sup>. Además, en la actualidad se dispone de suficiente evidencia científica para afirmar que la inflamación inherente a la obesidad participa de forma activa en el desarrollo de los fenómenos fisiopatológicos responsables del síndrome metabólico (SM), la morbilidad cardiovascular (CV) y otras enfermedades autoinmunes como la psoriasis<sup>(14,27)</sup>.

**Tabaco:** la nicotina se relaciona con la disfunción de la vía de señalización de la  $\gamma$ -secretasa y de la Notch<sup>(3,28)</sup>, promoviendo el taponamiento folicular y estimulando la producción de ILs implicadas en la cascada inflamatoria<sup>(3,29)</sup>. Además, también incrementa la virulencia del *Stafilococcus aureus*, favoreciendo su adhesión celular y estimulando la formación de biofilms. Otro de los efectos de la nicotina es la inhibición de la síntesis de péptidos antimicrobianos, facilitando la invasión bacteriana del folículo<sup>(30)</sup>. Existen estudios que demuestran mayor afectación cutánea en pacientes fumadores que en no fumadores. Además, la gravedad de la enfermedad también es mayor en pacientes exfumadores respecto a aquellos que nunca habían fumado<sup>(31)</sup>. Un dato relevante es que entre el 70 y el 88,9% de los pacientes con HS son fumadores<sup>(3,23,32,33)</sup>.

**Fármacos:** la HS puede ser desencadenada o exacerbada por el litio<sup>(3,14,23)</sup>. Otros medicamentos como los anticonceptivos orales y la isotretinoína también pueden desencadenar brotes de la enfermedad<sup>(34)</sup>.



**Figura 1. Etiopatogénesis de la HS. Imagen extraída de Goldberg SR et al. J Am Acad Dermatol. 2020;82(5):1045-1058<sup>(9)</sup>.**

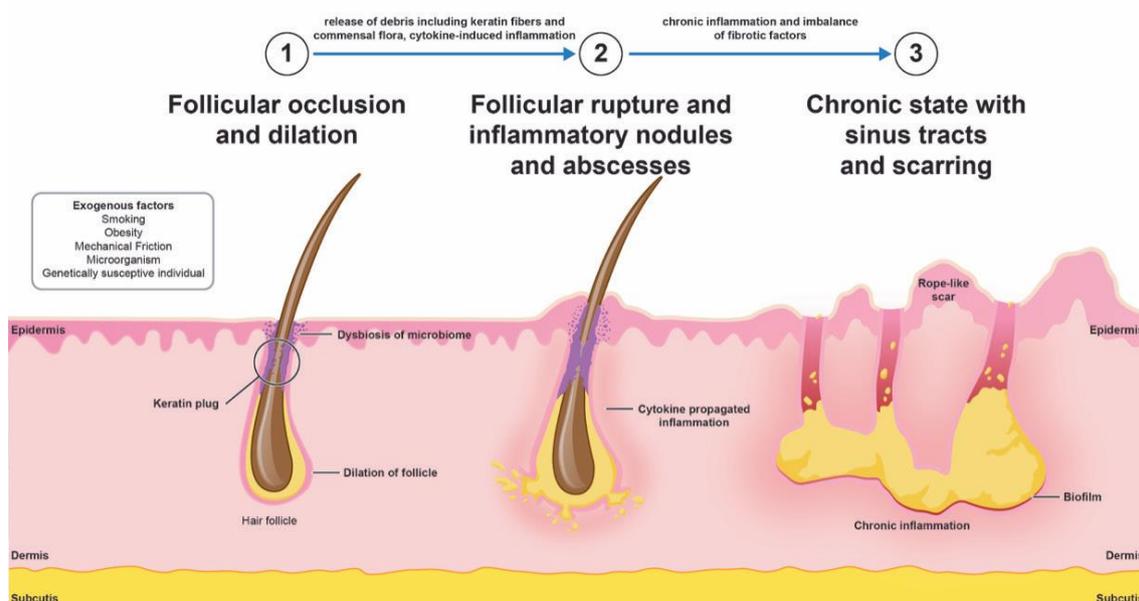
### 1.1.4 Fisiopatología

Aunque la fisiopatología de la HS aún no está completamente definida, se cree que puede resultar de la combinación de ciertos factores ambientales, como los ya descritos anteriormente, en un sujeto genéticamente predispuesto y sobre el que también subyace un cierto desequilibrio del sistema inmunológico<sup>(3,30)</sup>.

Durante mucho tiempo, se ha pensado que la HS era consecuencia de la inflamación de las glándulas sudoríparas apocrinas, pero los estudios llevados a cabo en los últimos tiempos han descartado esta teoría<sup>(23)</sup>.

Actualmente, se cree que el primer evento necesario para el desarrollo de la enfermedad es la oclusión del folículo pilosebáceo. Existen múltiples hipótesis de cómo se produce este taponamiento y el consecuente desarrollo posterior de las lesiones de HS, pero la secuencia más aceptada es la siguiente (Figura 2):

- Tras el taponamiento del folículo, causado por una hiperqueratosis infundibular e hiperplasia del epitelio folicular, se produciría la dilatación de la unidad pilosebácea con subsecuente ruptura y expulsión del contenido folicular a la dermis.
- Este detritus estimularía una respuesta inmune masiva a nivel local promoviendo la llegada de células inflamatorias como neutrófilos, linfocitos e histiocitos, perpetuando así el proceso inflamatorio con la liberación de nuevas citoquinas.
- Todo ello, favorecería el desarrollo de abscesos, quistes y, en casos más avanzados, la formación de trayectos fistulosos y cicatrices<sup>(3,23,35-37)</sup>.



**Figura 2. Fisiopatología de la HS. Imagen extraída de Goldberg SR et al. J Am Acad Dermatol. 2020;82(5):1045-1058 (9).**

### 1.1.5 Anatomía Patológica

Como ha quedado reseñado en el apartado anterior, el origen de la HS se centra en el infundíbulo folicular y no en las glándulas sudoríparas apocrinas como se creía en un principio<sup>(5)</sup>. En los exámenes histopatológicos realizados tanto en muestras cutáneas obtenidas en estadios tempranos de la enfermedad como en fases más avanzadas, se ha visto que las glándulas apocrinas no se inflaman en primer lugar ni tampoco de forma selectiva<sup>(30,35)</sup>.

En varios estudios publicados en los últimos años por von Laffert *et al.*<sup>(36,37)</sup> se describen los hallazgos histológicos de una serie de 60 pacientes con HS. En estos estudios se observó que, precediendo a la rotura del folículo y por orden de frecuencia, la hiperqueratosis folicular fue el patrón más prevalente, encontrándose hasta en el 82% de las muestras. La hiperplasia del epitelio folicular se objetivó en el 77% de los casos, seguida por la perifoliculitis, observada en el 68% de las biopsias. Como otros hallazgos reseñables, cabe mencionar la presencia de un infiltrado inflamatorio subepidérmico en zonas de epidermis interfolicular y una hiperplasia epidérmica psoriasiforme, encontrados respectivamente en un 78% y un 58% de las muestras.

En los estudios de inmunohistoquímica se evidenció la heterogeneidad del infiltrado inflamatorio, con presencia de linfocitos, neutrófilos, células plasmáticas e histiocitos. Respecto al tipo de linfocitos encontrados fueron principalmente CD8 positivos, con un marcado foliculotropismo y epidermotropismo<sup>(36)</sup>.

Otro hallazgo reseñable fue un aumento en el número de mastocitos en la dermis y en la piel perilesional de los pacientes con lesiones iniciales de HS. En el caso de lesiones más evolucionadas, como las fístulas, se observó que éstas estaban compuestas de epitelio escamoso estratificado con fibrosis e inflamación a su alrededor<sup>(37)</sup>.

### 1.1.6 Clínica y patrones clínicos

La HS puede presentarse clínicamente de forma variable, con lesiones muy heterogéneas; no obstante, suele manifestarse con lesiones inflamatorias, dolorosas y profundas entre las que se incluyen nódulos, abscesos y fístulas. Con cierta frecuencia se pueden observar doubles comedones, que preceden a la enfermedad en años, pudiendo aparecer incluso durante la infancia. En algunos casos, también se pueden ver granulomas piogénicos sobre el orificio de salida de los tractos fistulosos, aunque no es un hallazgo frecuente<sup>(38)</sup>.

Las localizaciones más frecuentes de la HS son las regiones axilar, inguinal, perineal y perianal, aunque también se pueden ver afectadas otras zonas como la submamaria, intermamaria, glútea, púbica, retroauricular, palpebral y el cuero cabelludo<sup>(23,39)</sup>. La distribución varía en función del sexo, siendo en los varones más frecuente la afectación de glúteos y zona perianal, mientras que en las mujeres las zonas más típicas son la axilar, inguinal e inframamaria<sup>(40)</sup>. Considerando ambos sexos, la zona corporal afectada con mayor frecuencia es la axila, mientras que la afectación perianal es la que tiene consecuencias más debilitantes<sup>(23)</sup>, pudiendo comprometer incluso los dos tercios inferiores del canal anal<sup>(41)</sup>.

Las lesiones inicialmente suelen localizarse en las axilas o en la zona anogenital, avanzando progresivamente y desarrollándose con posterioridad nuevos brotes sobre zonas de fricción como pueden ser la nuca, la región inframamaria, la cintura o la cara interna de los muslos<sup>(23)</sup>.

La manifestación clínica inicial de la HS es la presencia de nódulos subcutáneos (Figura 3) en las zonas previamente referidas, que pueden resolverse espontáneamente en 7-10 días, persistir o romperse y drenar su contenido a la superficie corporal y/o a la dermis<sup>(14)</sup>. Como consecuencia de la persistencia del proceso inflamatorio, pueden desarrollarse trayectos fistulosos (Figura 4) y, finalmente, cicatrices hipertróficas (Figura 5) e incluso la coalescencia de alguna de las lesiones con la consiguiente formación de placas induradas<sup>(14,39)</sup>. Todo ello puede finalmente desembocar en obstrucciones linfáticas y áreas de piel retráctil<sup>(40)</sup> que dificultan la funcionalidad de la zona afectada.



**Figura 3. Nódulo inflamatorio.**

**Figura 4. Fístulas.**

**Figura 5. Cicatrices.**

Considerando las distintas formas clínicas en que puede manifestarse la enfermedad, en 2013 Canoui-Poitrine *et al.*<sup>(10)</sup> dividieron a los pacientes con HS en tres subtipos en función del fenotipo que presentaban:

**Axilo-mamario:** caracterizado por la presencia de lesiones en axilas y mamas. Existe un mayor riesgo de desarrollar cicatrices hipertróficas.

**Folicular:** pacientes que además de tener afectación axilar y mamaria presentaban afectación de orejas, tórax, espalda y piernas. Este fenotipo suele tener también lesiones foliculares como sinus pilonidal y comedones, así como acné severo. Suelen observarse en varones fumadores con historia familiar de HS y una enfermedad más grave<sup>(6)</sup>.

**Glúteo:** pacientes con afectación glútea en forma de pápulas foliculares. Suele ser menos grave y con menor asociación con la obesidad<sup>(3,41)</sup>.

En 2015, van der Zee y Jemec propusieron otra clasificación que se muestra a continuación<sup>(42)</sup>:

**Subtipo regular:** pacientes que cumplen todos los criterios de HS. Subtipo más frecuente.

**Subtipo forúnculo- friccional:** además de cumplir los criterios del subtipo regular, presentan abscesos y nódulos profundos en sitios expuestos a importante fricción como abdomen, muslos y glúteos. Suelen ser pacientes obesos.

**Subtipo foliculitis-cicatricial:** además de la HS regular presentan pústulas, quistes, nódulos superficiales, dobles comedones y cicatrices cribiformes deprimidas, especialmente localizados en glúteos, ingles y pubis. Los pacientes suelen ser obesos y fumadores.

**Subtipo conglobata:** pacientes con lesiones de acné conglobata y quistes en espalda y, en algunos casos, también en la cara. Suelen ser pacientes varones, no obesos, con historia familiar de HS y con una enfermedad moderada-grave.

**Subtipo sindrómico:** a las manifestaciones típicas de HS se le suman procesos concomitantes como pioderma gangrenoso o artritis.

**Subtipo ectópico:** caracterizado por la afectación de la región facial.

### 1.1.7 Clasificación y valoración de la gravedad

Existen diversos sistemas para estadificar y clasificar la HS, aunque ninguno de ellos es perfecto. Todos tienen sus ventajas e inconvenientes. A continuación, se exponen los más utilizados.

#### 1.1.7.1 Estadificación de Hurley

Se trata del primer modelo de clasificación de la gravedad de la HS. Este sistema clasifica a los pacientes en tres grupos en función de la presencia y la extensión de fístulas y cicatrices en los tejidos afectados (Tabla 1 y figura 6)<sup>(3,14)</sup>. Fue introducido por Hurley en 1989 y desde entonces ha sido el sistema de clasificación más utilizado en la práctica clínica habitual<sup>(6)</sup>. Esto es debido en gran medida a su sencillez, que permite una rápida valoración de la gravedad de la enfermedad. No obstante, es una escala con varias limitaciones, ya que se trata de un sistema cualitativo y estático que no tiene en cuenta el número de zonas afectadas ni el número de lesiones en cada área. Además, valora manifestaciones permanentes e invariables de la enfermedad como sinus y cicatrices, por lo que no es válido para la valoración de la respuesta terapéutica<sup>(3,16,42,43)</sup>.

Estadio I	Uno o más abscesos sin tractos fistulosos ni cicatrización.
Estadio II	Abscesos recurrentes, únicos o múltiples, separados ampliamente, con escasa formación de fístulas y cicatrices.
Estadio III	Múltiples fístulas y cicatrices en puente, de forma localizada o difusa, con o sin presencia de abscesos.

**Tabla 1. Estadificación de Hurley.**



**Figura 6. A) Hurley I. B) Hurley II. C) Hurley III.**

#### 1.1.7.2 Puntuación de Sartorius

Es un sistema de estadificación de la gravedad de la HS más dinámico y detallado que el sistema propuesto por Hurley. Es preferible para la realización de ensayos clínicos, al permitir la valoración de la respuesta a los tratamientos.

Evalúa de forma aislada cada región de la piel afectada, asignando una puntuación a cada tipo de lesión presente, a la distancia entre dos lesiones relevantes, y a la presencia de piel normal entre lesiones. Las lesiones clínicas que considera son: abscesos, fístulas drenantes, fístulas no drenantes, nódulos inflamatorios, nódulos no inflamatorios y cicatrices hipertróficas. Del sumatorio de todos los puntos otorgados se obtiene una calificación global.

Con el paso de los años, el sistema fue modificado por el propio Sartorius, haciéndolo más sencillo y orientándolo sobre todo a la valoración de lesiones

inflamatorias. Uno de los parámetros que se suprimió fue el conteo individual de cicatrices, manteniendo la evaluación por zonas (axilas, ingles y glúteos), la puntuación individual de lesiones (en este caso nódulos y fístulas únicamente), la distancia entre dos lesiones relevantes y la existencia de piel normal entre ellas. Además, se añaden puntos extra a las regiones que presentan un Hurley en estadio III. En este caso, la puntuación se calcula por regiones y de forma conjunta tras el sumatorio de todas las áreas afectadas<sup>(3)</sup>.

También se incluye la valoración del dolor que experimentan los pacientes en el momento de la consulta mediante una escala visual analógica, y se consulta el número de forúnculos que han presentado en el último mes. Es recomendable así mismo la realización de cuestionarios de calidad de vida como el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)<sup>(44)</sup>.

Al igual que sucede con el sistema propuesto por Hurley, éste también tiene limitaciones. Cuando existe afectación avanzada, con lesiones confluyentes como ocurre en estadios III de Hurley, puede ser difícil e incluso imposible distinguir lesiones de forma individualizada<sup>(3,23,45,46)</sup>.

### **1.1.7.3 Evaluación global efectuada por el facultativo/*Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)***

Este sistema es apropiado para el seguimiento terapéutico de los pacientes en la práctica clínica, al permitir valorar la evolución de la enfermedad tras las terapias médicas. Además, ha sido ampliamente utilizado en ensayos clínicos y trabajos de investigación. Es un sistema de evaluación rápido y fácil de realizar, que clasifica a los pacientes en seis categorías en función del número total de lesiones (abscesos, fístulas, nódulos inflamatorios y no inflamatorios) que presentan en todas las zonas afectadas valoradas de forma conjunta (Tabla 2)<sup>(3,39,42,47)</sup>.

Sin lesiones	Sin abscesos, ni fístulas drenantes, ni nódulos inflamatorios, ni nódulos no inflamatorios
Mínimo	Sin abscesos, ni fístulas drenantes, ni nódulos inflamatorios y con $\geq 1$ nódulo no inflamatorio
Leve	Sin abscesos, ni fístulas drenantes y con $< 5$ nódulos inflamatorios 1 absceso o fístula drenante y sin nódulos inflamatorios
Moderado	Sin abscesos, ni fístulas drenantes y con $\geq 5$ nódulos inflamatorios 1 absceso o fístula drenante y $\geq 1$ nódulo inflamatorios 2-5 abscesos o fístulas drenantes y $< 10$ nódulos inflamatorios
Grave	2-5 abscesos o fístulas drenantes y $\geq 10$ nódulos inflamatorios
Muy grave	$> 5$ abscesos o fístulas drenantes

**Tabla 2. Evaluación global efectuada por el facultativo/Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA).**

#### 1.1.7.4 Índice de severidad de la HS/ Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI)

Fue creado por Kerdel *et al.* para valorar la severidad de la HS de forma específica. Incorpora parámetros tanto objetivos como subjetivos, referidos por el propio paciente. Hasta el momento ha sido utilizado en varios estudios para evaluar la eficacia clínica de los tratamientos biológicos (Tabla 3)<sup>(3,48,49)</sup>.

Score/category	No. of sites	Body surface area (%) <sup>*</sup>	No. of lesions (erythematous, painful)	Drainage (No. of dressing changes/working/leisure h) <sup>†</sup>	Pain (VAS)
0	0	0	0	0	0-1
1	1	1	1-2		
2	2	2-3	2-3	1	2-4
3	3	4-5	4-5	$>1$	5-7
4	$\geq 4$	$>5$	$>5$		8-10

VAS, Visual analog scale.

Sites: left armpit, right armpit, left side of chest, right side of chest, left side of groin, right side of groin, perianal area, sacral area, and perineal area.

Composite scoring (0-19): mild (0-7), moderate (8-12), and severe ( $>13$ ).

Sample score: 3 sites (3) + 2% body surface area (2) + 4 lesions (3) + 1 dressing change (2) + VAS 10 (4) = 14.

<sup>\*</sup>Palm of hand = 1% of body surface area.

<sup>†</sup>Interferes with daily activities.

**Tabla 3. Índice de severidad de la HS/ Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI).**

### 1.1.7.5 Respuesta clínica en HS/ *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)*

Se trata del sistema más recientemente desarrollado. Resulta muy adecuado para evaluar la respuesta clínica a los tratamientos respecto a la situación basal, al centrarse únicamente en las lesiones inflamatorias y excluir las lesiones inactivas. El objetivo del HiSCR es valorar tanto la gravedad de la enfermedad como determinar un objetivo clínico. Es sencillo y rápido de realizar. Se define como una reducción  $\geq$  del 50% en el recuento de las lesiones inflamatorias (total de abscesos y nódulos inflamatorios) sin aumento del número de abscesos ni fístulas drenantes respecto a la situación basal<sup>(3,39,42,50)</sup>.

### 1.1.7.6 *International HS4 (IHS4)*

Recientemente, la *European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF)* ha propuesto una nueva herramienta para clasificar la severidad de la HS después de un extenso procedimiento DELPHI y evaluada en un estudio prospectivo. Esta herramienta, el "*International HS4*" (*IHS4*), ha sido validada utilizando la HS-PGA, la clasificación Hurley, la escala de Sartorius modificada, la clasificación por opinión de expertos y el DLQI. Tras un análisis de regresión se hizo evidente que la naturaleza de las lesiones era un parámetro fundamental a considerar, por lo que como elementos clave para determinar la gravedad incluye únicamente signos clínicos de la HS (abscesos, nódulos inflamatorios y fístulas drenantes) y la presencia de una fístula drenante es suficiente para clasificar a un paciente con HS como, al menos, dentro del grupo de enfermedad moderada (Tabla 4)<sup>(51)</sup>.

<p><b>Nº de nódulos inflamatorios x 1</b> + <b>Nº de abscesos x 2</b> + <b>Nº de fístulas drenantes x 4</b></p>	<p><b>3 o menos: leve</b> <b>4-10: moderado</b> <b>Mayor de 11: severo</b></p>
---	--

Tabla 4. *International HS4 (IHS4)*.

### 1.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de la HS es fundamentalmente clínico, ya que no existe un test específico y patognomónico de esta enfermedad, motivo por el cual en muchas ocasiones el diagnóstico se demora.

Basándose en la definición modificada de Dessau<sup>(52)</sup>, y con una terminología recientemente revisada, se proponen los criterios que han de cumplirse para el diagnóstico de la HS, que son los siguientes<sup>(53)</sup>:

**1º. Lesiones típicas:** deben estar presentes alguna de las lesiones típicas como nódulos dolorosos profundos, abscesos, fístulas drenantes, cicatrices en puente o dobles comedones. En muchas ocasiones estarán presentes varios tipos de lesiones facilitando el diagnóstico, y evitando la confusión con lesiones no diagnósticas como la foliculitis simple.

**2º. Localizaciones típicas:** las lesiones descritas en el punto anterior deben aparecer en una o varias de las cinco áreas por las que la HS tiene predilección, que son: axilas, ingles, región perianal, glúteos y zonas infra e intermamaria. Aunque pueden presentarse lesiones en localizaciones “atípicas”, deben estar afectadas también las zonas típicas.

**3º. Evolución típica:** debe existir una clara historia de cronicidad y recurrencias. Arbitrariamente, se han propuesto dos recurrencias en un período de seis meses como criterio diagnóstico<sup>(6,54)</sup>.

Para establecer el diagnóstico definitivo deben cumplirse los tres criterios referidos, necesitándose en algunos casos para su confirmación un período de seguimiento de varios meses (para poder evaluar las posibles recurrencias y cronicidad del cuadro). La presentación clínica típica, con la afectación de las áreas previamente descritas y una evolución natural de la enfermedad hacia la cronicidad y recurrencia son suficientes para diagnosticar la HS con una sensibilidad y una especificidad del 90% y 97% respectivamente<sup>(55)</sup>.

Por otra parte, es interesante señalar que la ecografía cutánea se está erigiendo como una potente herramienta en la estadificación y en el diagnóstico

diferencial, así como en la demostración de la existencia de lesiones subclínicas y trayectos fistulosos subyacentes<sup>(3,6,56)</sup>.

El diagnóstico diferencial de la HS debe realizarse fundamentalmente con: piodermitis locales como foliculitis, forúnculos, abscesos simples, erisipela y celulitis. En etapas más tardías de la enfermedad debe diferenciarse también de las manifestaciones de la enfermedad de Crohn (EC) cutánea, en especial en las formas con predominio de las fístulas perianales; con neoplasias primarias o secundarias, con el linfogranuloma venéreo y con la nocardiosis o la escrofulodermia, entre otras entidades<sup>(23)</sup>.

### 1.1.9 Evolución y pronóstico

Dado el carácter crónico y recurrente de la HS, no es de extrañar que surjan complicaciones durante su evolución. La cicatrización y fibrosis que se produce de forma exagerada en estos pacientes puede desencadenar contracturas y restricción de la movilidad en los miembros, sobre todo cuando se ven implicadas las axilas. Esa misma cicatrización, producida como consecuencia de la inflamación crónica que tiene lugar en los pacientes con enfermedad de larga duración, puede predisponer a la formación de fístulas y estenosis del ano, recto o uretra cuando se afecta la región anogenital. En algunos casos puede ocasionar una incontinencia fecal. En estos pacientes también se puede observar linfedema escrotal o vulvar por disfunción del sistema linfático<sup>(57-59)</sup>.

Otra de las complicaciones que pueden presentarse en los pacientes con HS de largo tiempo de evolución es un riesgo aumentado con respecto a la población general de desarrollar procesos oncológicos, siendo el carcinoma de células escamosas el tumor más frecuentemente asociado. Hasta el momento se ha descrito principalmente en varones, con una relación 4:1 respecto a la mujer y con una enfermedad de más de 25 años de duración media. Las localizaciones más habituales suelen ser los glúteos y la región perianal<sup>(23,59)</sup>. Los cánceres de boca e hígado también se han encontrado con más frecuencia en los pacientes con HS, aunque se cree que este hecho puede tener

relación con la ingesta de alcohol y el abuso de tabaco tan frecuentes en estos pacientes<sup>(60)</sup>.

La HS, como enfermedad inflamatoria crónica que es, puede favorecer la aparición de trastornos como anemia o hipoproteïnemia<sup>(61,62)</sup>. Además, dependiendo de la localización y, sobre todo, en las HS severas, pueden aparecer procesos infecciosos graves que desemboquen en una sepsis. Hasta el momento se han descrito únicamente casos aislados y esporádicos de infecciones graves, como un absceso epidural lumbosacro en una mujer con una úlcera por decúbito causada por lesiones de HS y una osteomielitis sacra bacteriana<sup>(63,64)</sup>.

### **1.1.10 Tratamiento**

La HS continúa siendo una enfermedad de difícil control pese a las múltiples terapias propuestas durante años (Figura 7), y hasta el momento no existe tratamiento curativo.

#### **1.1.10.1 Medidas generales**

Resulta fundamental en estos pacientes llevar un estilo de vida saludable, evitando todos aquellos factores que se han descrito previamente como posibles desencadenantes y agravantes de la enfermedad. Entre las recomendaciones propuestas se encuentran las siguientes: (a) suspender el hábito tabáquico<sup>(14,23,38,65)</sup> y evitar todos aquellos productos que contengan nicotina; (b) reducir el peso en caso de obesidad o elevado índice de masa corporal (IMC)<sup>(14,23,38,65)</sup> y llevar una dieta equilibrada<sup>(14)</sup>; (c) evitar traumatismos, roces, calor, humedad o irritantes en la zona<sup>(3)</sup>, y (d) evitar el uso de prendas ajustadas y tejidos sintéticos<sup>(3)</sup>.

#### **1.1.10.2 Tratamiento médico local**

Entre los tratamientos tópicos empleados se encuentra la clindamicina tópica al 1%, cuyo uso se recomienda en pacientes con HS leve<sup>(14,52,66)</sup>. Otra alternativa es el

resorcinol al 15%, que ha demostrado ser eficaz en la reducción del dolor y del tiempo de duración de las lesiones inflamatorias en pacientes con grados I-II de Hurley<sup>(67,68)</sup>. Finalmente, los corticoides intralesionales (acetónido de triamcinolona de liberación lenta) están indicados para lesiones agudas y localizadas. Se ha observado remisión de los nódulos inflamatorios en 48-72 horas tras su inyección<sup>(14,23)</sup>.

### 1.1.10.3 Tratamiento médico sistémico

Dentro de los tratamientos médicos sistémicos debe señalarse la combinación de clindamicina (300 mg/12 horas) y rifampicina (300 mg/12 horas) durante 10 semanas. Este es uno de los tratamientos más empleados para inducir la remisión de la enfermedad en cualquiera de sus estadios<sup>(69,70)</sup>. Otros antibióticos empleados en el tratamiento de la HS son las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), la eritromicina, la amoxicilina-clavulánico y las cefalosporinas, así como la rifampicina asociada a moxifloxacino o metronidazol<sup>(14,52,67)</sup>.

Otros tratamientos que se han empleado con resultados variables son los retinoides (acitretino o alitretinoína)<sup>(71-74)</sup>, la dapsona<sup>(75,76)</sup>, la metformina<sup>(77,78)</sup>, los anticonceptivos orales<sup>(79,80)</sup>, los corticoides sistémicos, los inmunosupresores (ciclosporina, metotrexate, tacrolimus, entre otros)<sup>(81-83)</sup> y la sulfasalazina<sup>(84)</sup>.

Dentro de los tratamientos biológicos debe señalarse el anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$ , adalimumab, único fármaco de esta categoría aprobado para el tratamiento de la HS actualmente<sup>(5)</sup>. La dosis y pauta recomendada en la HS es la siguiente: inducción (semana 0 160 mg; semana 2 80 mg) y mantenimiento a partir de la semana 4 (40 mg semanal)<sup>(47,49,52)</sup>. Otros fármacos biológicos que han sido empleados son el infliximab<sup>(48,85)</sup>, el etanercept<sup>(86)</sup>, el ustekinumab<sup>(87)</sup>, el secukinumab<sup>(88)</sup>, el anakinra<sup>(89)</sup> y el apremilast<sup>(90)</sup>.

#### 1.1.10.4 Tratamiento quirúrgico

Cuando la terapia médica es insuficiente o ineficaz tanto para el control de las lesiones ya establecidas como para la prevención del desarrollo de otras nuevas, la cirugía puede ser considerada como una buena opción terapéutica complementaria en los pacientes con HS. De hecho, tradicionalmente ha sido reconocida como uno de los tratamientos más efectivos para esta enfermedad, aunque los estudios realizados hasta el momento muestran resultados variables en función de la técnica empleada y de la localización de las lesiones.

Dentro de las técnicas quirúrgicas más empleadas se encuentran las siguientes: (a) incisión y drenaje<sup>(91,92)</sup>, (b) *deroofting* o *unroofing* (“destechamiento”) y marsupialización<sup>(91,93-95)</sup>, (c) extirpación localizada<sup>(96,97)</sup> y (d) extirpación amplia<sup>(98-100)</sup>.

Otros tratamientos empleados son la terapia láser<sup>(101)</sup>, la crioinflación<sup>(102)</sup> o la toxina botulínica<sup>(14,23)</sup>.

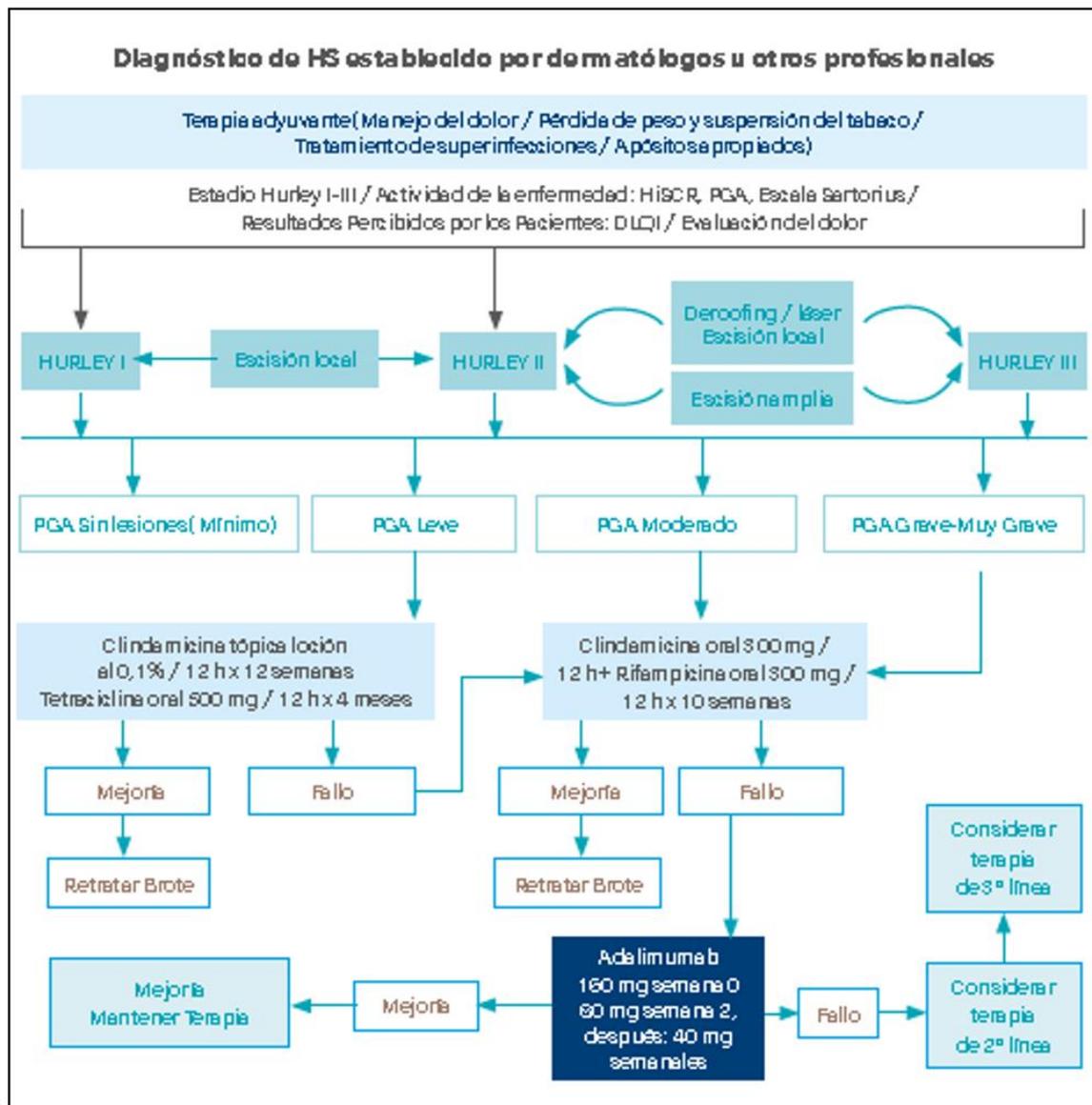


Figura 7. Algoritmo terap3utico seg3n las Gu3as Europeas de Tratamiento de la HS<sup>(52)</sup>.

## 1.2 LA HIDRADENITIS SUPURATIVA COMO UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA: COMORBILIDADES ASOCIADAS

La HS se considera actualmente como una enfermedad inflamatoria sistémica que se extiende “más allá de la piel”. En este sentido, la HS se ha asociado con una gran variedad de comorbilidades, entre las que destacan enfermedades autoinmunes y reumatológicas, endocrino-metabólicas y psiquiátricas<sup>(5,6,103)</sup>. Aunque la conexión entre la HS y sus comorbilidades todavía es incierta<sup>(104)</sup>, muchas de estas patologías también son inflamatorias (Tabla 5)<sup>(9)</sup>.

Comorbilidades / Factores de riesgo	Nivel de evidencia, grado de recomendación
Tabaco	1, A
Enfermedades cardiovasculares (ECV) SM Obesidad Depresión Diabetes mellitus (DM) Hipertensión arterial (HTA) Hipertrigliceridemia Espondiloartropatía	2, B
EC	4, C

**Tabla 5. Comorbilidades y factores de riesgo de la HS<sup>(9,39)</sup>.**

### 1.2.1 Trastornos metabólicos

Actualmente, los estudios disponibles sobre la asociación entre la HS y diversas comorbilidades son aún limitados y escasos, aunque la asociación con el SM ha sido bien establecida<sup>(40,105,106)</sup>. La asociación del SM con otras enfermedades inflamatorias

crónicas es, asimismo, bien conocida, habiéndose descrito previamente en pacientes con psoriasis, lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide (AR)<sup>(107,108)</sup>.

Dado que el SM está compuesto por un grupo de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), existe un claro solapamiento entre éste y los factores de riesgo en la HS, como son la obesidad y el tabaco. Aunque se ha observado una mayor prevalencia de SM en pacientes con HS respecto a los controles, ni la duración de la enfermedad ni la gravedad de la misma han podido ser relacionadas con dicho incremento<sup>(109,110)</sup>. No obstante, el tema de la asociación existente entre los FRCV y la HS será abordado detalladamente más adelante.

Por otra parte, en varios estudios recientemente publicados, se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa e independiente entre la HS y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), habiéndose establecido el diagnóstico mediante criterios ecográficos y de fibroscan. La prevalencia de EHGNA, entidad considerada como el componente hepático del SM, fue significativamente más alta en pacientes con HS en comparación con los controles, independiente de los factores de riesgo metabólico clásicos<sup>(111)</sup>.

### 1.2.2 Enfermedad inflamatoria intestinal

La naturaleza inflamatoria de la HS y la observación de casos de HS agrupados en pacientes con enfermedades autoinmunes ha motivado la realización de varios estudios sobre el tema. Así, se ha observado que los pacientes con EII, especialmente los pacientes con EC, tienen 9 veces más riesgo de desarrollar HS que la población general<sup>(112)</sup>. En concreto, se han publicado prevalencias de HS en pacientes con EC y colitis ulcerosa (CU) que oscilan entre el 17-26% y el 14-18% respectivamente<sup>(113)</sup>.

Con respecto a las similitudes entre la HS y la EII, trabajos recientes han constatado la existencia de un nexo en la genómica de pacientes afectados por ambas entidades al identificar 2 prometedoras señales: una de ellas, en el cromosoma 4, localizada en la región intergénica entre SULT 1B1 y SULT 1E1, encargada de codificar la enzima sulfotransferasa estrogénica que se expresa en tejido adiposo abdominal

asociando sobreproducción de citoquinas inflamatorias como el TNF- $\alpha$ ; y la otra en el cromosoma 5, en el gen ELOVL7 (ELOVL fatty acid elongase 7)<sup>(114,115)</sup>.

Además en ambas entidades se ha constatado la presencia de un desequilibrio inmune, así como alteraciones en el microbioma<sup>(116)</sup>.

### 1.2.3 Espondiloartropatía

Los pacientes con HS presentan una prevalencia aumentada con respecto a los controles sanos de presentar patología inflamatoria articular. En los que coexiste afectación articular, se ha visto como, típicamente, la enfermedad cutánea precede a la articular en años, aunque después de su aparición la artritis se cronifica, sufriendo empeoramientos conjuntamente con la HS y experimentando mejoría con los tratamientos dirigidos a la misma<sup>(117,118)</sup>. En estos pacientes, el antígeno leucocitario humano (HLA)-B27 suele ser negativo y en la presentación clínica de la afectación articular frecuentemente coexisten las formas axiales y periféricas<sup>(119)</sup>.

### 1.2.4 Síndromes autoinflamatorios

Dado que se considera que la oclusión del folículo pilosebáceo es un hecho esencial y primario en la fisiopatología de la HS no es de extrañar que diversas enfermedades con etiología similar hayan sido asociadas con la HS. De hecho, varias de ellas pueden concurrir en un mismo paciente como es el caso de los procesos que componen la tétada de oclusión folicular (HS, acné conglobata, celulitis disecante del cuero cabelludo y quiste pilonidal)<sup>(120)</sup>. De estas cuatro entidades, el quiste pilonidal de localización glútea es la patología que se asocia con más frecuencia a la HS, con una prevalencia que llega a alcanzar el 6%<sup>(121)</sup>.

El acné vulgar también ha sido vinculado con la HS, estimándose en algunos estudios una prevalencia de hasta el 36%<sup>(9,105,121)</sup>, aunque la evidencia de su asociación es débil.

El pioderma gangrenoso, también ha sido relacionado con la HS tanto de forma independiente como asociado a varios síndromes: síndrome PASH (pioderma gangrenoso, acné conglobata e HS), síndrome PAPASH (pioderma gangrenoso, acné conglobata, HS y artritis piógena), o el síndrome PASS (pioderma gangrenoso, acné conglobata, HS y espondiloartropatía axial)<sup>(105)</sup>.

Además, la HS ha sido relacionada con otros síndromes sistémicos y enfermedades genéticas como el síndrome KID (queratitis, ictiosis y sordera), la enfermedad de Dowling Degos, la enfermedad de Fox-Fordyce, la paquioniquia congénita tipo Jackson Lawer, la queratitis intersticial o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>(9,23,106)</sup>. Asimismo, en un trabajo reciente se postula que el síndrome de Down también puede estar relacionado con la HS<sup>(122)</sup>.

### 1.2.5 Trastornos psiquiátricos

Como último aspecto, debe hacerse referencia también a los trastornos psicológicos o psiquiátricos que coexisten en muchos de los pacientes con HS.

Existen multitud de estudios que posicionan a la HS como una enfermedad con un índice de morbilidad psiquiátrica muy superior al que se produce en otras enfermedades dermatológicas como la dermatitis atópica, la psoriasis, la urticaria o la alopecia<sup>(14,105)</sup>.

En diversos estudios se ha determinado una prevalencia de depresión en los pacientes con HS que oscila entre el 5,9%-42,9%<sup>(9,123,124)</sup>. Este hecho queda también demostrado cuando a los pacientes se les realizan los test para la estimación de la calidad de vida, como por ejemplo el DLQI, observándose que aquellos que presentan una enfermedad más grave muestran valores más negativos<sup>(125-127)</sup>.

## 1.3 HIDRADENITIS SUPURATIVA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

### 1.3.1 Factores de riesgo cardiovascular

Tzellos *et al.* en 2015<sup>(128)</sup> realizaron una revisión sistemática en la que se evidenció que los pacientes con HS presentaban una prevalencia significativamente incrementada de ciertos FRCV como la obesidad, la obesidad central, el consumo de tabaco activo, el antecedente de tabaquismo, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol), la DM y el SM. De forma desglosada los resultados obtenidos para cada FRCV quedan recogidos en la tabla 6:

<i>FRCV</i>	<i>OR (95% Intervalo de confianza)</i>	<i>p</i>
<b>Obesidad</b>	3,45 (2,20-5,38)	p < 0,001
<b>Obesidad central</b>	2,97 (1,41-6,25)	p < 0,004
<b>Tabaco activo</b>	4,43 (2,48-7,60)	p < 0,001
<b>Historia de tabaquismo</b>	6,34 (2,48-7,60)	p < 0,001
<b>HTA</b>	1,50 (0,63-3,58)	p = 0,36
<b>Niveles disminuidos de HDL-colesterol</b>	2,48 (1,49-4,16)	p < 0,001
<b>Hipertrigliceridemia</b>	1,67 (1,14-2,47)	p = 0,009
<b>DM</b>	2,85 (1,34-6,08)	p = 0,007
<b>SM</b>	2,22 (1,62-3,06)	p < 0,001

**Tabla 6. Asociación FRCV con HS. Extraído de Tzellos *et al.*<sup>(128)</sup>**

Como puede observarse en la tabla 6, los resultados del metaanálisis llevado a cabo por Tzellos *et al.*<sup>(128)</sup> no demostraron una asociación estadísticamente significativa entre la HS y la HTA. Sin embargo, algunos de los estudios incluidos en esa

revisión, como los elaborados por Shlyankevich *et al.*<sup>(103)</sup> y Shalom *et al.*<sup>(129)</sup>, sí que encontraron una asociación estadísticamente significativa entre ambas entidades.

### 1.3.2 Síndrome metabólico

El SM es un conjunto de alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de padecer ECV y DM tipo 2. La resistencia a la insulina (RI) y la obesidad abdominal son los ejes centrales de este síndrome que aparece en individuos metabólicamente susceptibles. Es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales que genera una elevada morbilidad y mortalidad CV. Múltiples evidencias demuestran la mayor probabilidad de desarrollar DM, cardiopatía isquémica y progresión de la ECV existente de base en los pacientes que presentan un SM<sup>(130,131)</sup>.

El Panel de expertos del Programa de Educación Nacional de Colesterol de Estados Unidos (NCEP-ATPIII) define el SM por la coexistencia de 3 o más de los siguientes criterios<sup>(129,132)</sup>:

- Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
- HDL-colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres.
- Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl o tratamiento con hipolipemiantes.
- Tensión arterial (TA)  $\geq$  130/85 mmHg o tratamiento con antihipertensivos.
- Glucemia en ayunas  $\geq$ 110 mg/dl.

La asociación entre el SM y las enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis o la AR se conoce desde hace tiempo<sup>(8)</sup>. Sin embargo, la asociación entre el SM y la HS se ha puesto de manifiesto recientemente como demuestran algunos de los trabajos publicados en los últimos años.

Miller *et al.*<sup>(109)</sup> demostraron que existía una asociación estadísticamente significativa entre la HS y el SM, tanto en el grupo de pacientes pertenecientes al grupo hospitalario como los del grupo ambulatorio. Asimismo, también observaron, que existía asociación entre la HS y algunos componentes del SM considerados independientemente, como la DM, los niveles disminuidos de HDL-colesterol y la obesidad abdominal. Por otra parte, la HTA y la hipertrigliceridemia sólo demostraron asociación significativa en el grupo hospitalario y en el ambulatorio respectivamente.

Otro estudio de casos y controles publicado por Gold *et al.*<sup>(110)</sup>, también demostró un riesgo aumentado de padecer SM en los pacientes con HS respecto a los controles sanos emparejados por raza, sexo y edad. En concreto, la prevalencia de SM en los pacientes con HS fue del 50,6% en comparación con el 30,2% observado en el grupo control con una asociación estadísticamente significativa.

Shalom *et al.*<sup>(129)</sup> realizaron un trabajo en el que se observaron los mismos resultados obtenidos hasta el momento; la HS se asociaba al SM en mayor grado que el grupo control, independientemente de la presencia de factores de confusión como la obesidad.

Como ya hemos comentado en apartados anteriores, pese a que se ha observado una mayor prevalencia de SM en pacientes con HS respecto a los controles, ni la duración de la enfermedad cutánea ni la gravedad de la misma han podido ser relacionadas con dicho incremento<sup>(109,110)</sup>.

### 1.3.3 Enfermedad cardiovascular clínica

Egeberg *et al.*<sup>(133)</sup>, en un estudio publicado en 2016, observaron que los pacientes con HS presentaban un riesgo incrementado y estadísticamente significativo de desarrollar eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus isquémico), así como todas las causas de muerte CV con respecto a la población no afectada por HS. Por otra parte, cuando compararon al grupo con HS con un grupo de pacientes con psoriasis grave observaron que el riesgo cardiovascular (RCV) era ligeramente superior en los pacientes con HS.

Más recientemente, Reddy *et al.*<sup>(134)</sup> publicaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron 49.872 pacientes con HS y 1.421.223 sujetos como grupo control. Estos autores observaron que los pacientes con HS tenían un mayor riesgo de desarrollar IAM o accidente cardiovascular (ACV) que los controles. Además, se observó que el subgrupo de pacientes más jóvenes (18-29 años) eran los que presentaban mayor riesgo de desarrollar ECV.

### 1.3.4 Aterosclerosis subclínica

Diversos estudios publicados recientemente en la literatura científica demuestran que los pacientes con HS presentan una prevalencia incrementada de aterosclerosis subclínica.

En este sentido, González-López *et al.*<sup>(135)</sup>, demostraron una prevalencia significativamente mayor de aterosclerosis subclínica, determinada mediante ecografía carotídea, en pacientes con HS comparados con el grupo control. En concreto, los pacientes con HS presentaban un mayor grosor de la capa íntima-media carotídea (GIMc), así como una mayor prevalencia de placas de ateroma. En este estudio, no se observó una relación entre la gravedad de la HS y la mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica. Debe señalarse, que la mayor frecuencia de aterosclerosis subclínica observada en los pacientes con HS, continuaba siendo significativa después de ajustar por los FRCV clásicos, indicando que la HS podría ser, *per sé*, un FRCV independiente<sup>(136)</sup>.

La presencia de aterogénesis acelerada ha sido también documentada en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la AR<sup>(137)</sup>, la espondilitis anquilosante<sup>(138)</sup>, la psoriasis<sup>(107)</sup>, la artritis psoriásica<sup>(139)</sup> y el LES<sup>(140)</sup>. Algunas de ellas como la psoriasis o el LES se encuentran incluso incluidas en las guías de prevención de las ECVs<sup>(141)</sup>.

## 1.4 RESISTENCIA INSULÍNICA

La RI se define como “una respuesta biológica alterada de la acción de la insulina, endógena o exógena”. Como consecuencia de esta alteración se produce un descenso de la capacidad de las células para utilizar la glucosa por vías dependientes de la insulina (dominantes en los tejidos muscular y adiposo). Este hecho da lugar a una movilización de la grasa de depósito, para intentar suplir la falta de sustrato energético de las células. De esta forma, se produce un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que son transportados hasta el tejido hepático, y su metabolismo (neogluco Génesis) incrementará aún más el *pool* de glucosa circulante no captada por los tejidos diana. Generalmente, este hecho provoca un incremento en la secreción de la insulina para compensar la elevación progresiva de los niveles de glucosa plasmática (hiperinsulinismo compensatorio). En esta situación, la hiperinsulinemia promueve que el hígado aumente la producción de grasa y genere hipertrigliceridemia. La capacidad de las células  $\beta$  pancreáticas de compensar la insulino-resistencia determina si la glucemia permanece normal en las personas resistentes a la insulina o si estas personas desarrollan DM<sup>(142)</sup>. Como consecuencia de la RI, el páncreas necesita incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glucemia, promoviendo con ello el acúmulo de ácidos grasos y generando un círculo vicioso que empeora la RI.

Se considera que la RI puede llegar a afectar hasta al 25% de la población, y puede estar presente incluso en personas con normopeso, aunque principalmente se relaciona con la obesidad.

La RI se puede cuantificar mediante métodos directos, que evalúan la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina exógena, la cual promueve la captación de glucosa en los tejidos insulino-dependientes; y también mediante métodos indirectos, a través de la relación glucosa-insulina en el estado de ayuno o después de haber recibido un estímulo por vía oral o intravenosa (iv)<sup>(143)</sup>.

Se considera que el “estándar de oro” para el diagnóstico de la RI es la técnica del *clamp* euglicémico- hiperinsulinémico, propuesta por DeFronzo *et al.* en 1979<sup>(144)</sup>. Sin embargo, considerando, los inconvenientes técnicos y de interpretación que

presenta esta prueba, se han desarrollado otra serie de métodos más sencillos que se fundamentan en medidas basales y que pueden ser utilizados para evaluar la RI y la secreción de insulina en grandes poblaciones.

Entre los distintos métodos basados en medidas basales destaca el *Homeostatic Model Assessment* (HOMA), un modelo matemático ampliamente utilizado en numerosos estudios que fue descrito por primera vez en 1985 por Matthews *et al*<sup>(145)</sup>. El cálculo se establece a partir de la relación entre la glucemia basal y los niveles de insulina, evaluando el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. Los valores de HOMA-IR se determinarán según la siguiente fórmula:  $\text{HOMA-IR} = \text{niveles de insulina en ayunas } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{niveles de glucosa en ayunas (mg/dl)} / 405$ .

El HOMA-IR es un método sencillo, de bajo coste y de fácil aplicación en grandes estudios, con una buena correlación con el *clamp* euglicémico-hiperinsulinémico.

La RI está claramente relacionada con la presencia de inflamación sistémica y se considera que juega un papel principal en el desarrollo de todos los FRCV del SM, incluyendo la HTA, la obesidad central, la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL-colesterol. De hecho, se ha demostrado que los pacientes pueden presentar RI años antes del desarrollo de DM o de HTA. Los cambios metabólicos que genera la RI podrían contribuir al desarrollo acelerado de aterosclerosis y de ECV mediante la elevación de las concentraciones plasmáticas de glucosa y de insulina, y también mediante mecanismos relacionados con la dislipidemia, la HTA y la inflamación<sup>(146,147)</sup>.

La inflamación sistémica que acontece en las enfermedades inflamatorias crónicas puede provocar un estado de insulino-resistencia que se relaciona con la disfunción endotelial y la aterosclerosis. De hecho, se ha demostrado ampliamente la relación causal entre enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis o el LES y la mayor prevalencia de FRCV y de RI<sup>(148,149)</sup>.

## 1.5 ADIPOQUINAS

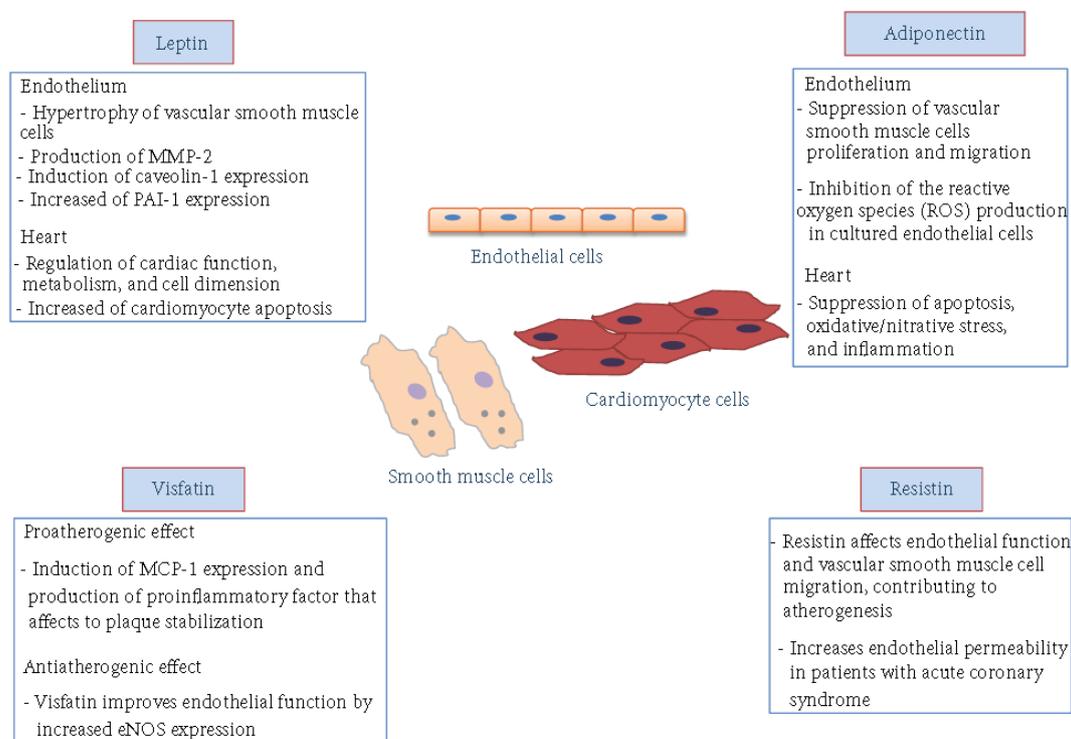
El tejido adiposo es considerado actualmente como un órgano endocrino muy importante, con capacidad de producir y segregar múltiples sustancias biológicamente activas, con actividad tanto paracrina como endocrina. En este sentido, los AGL son liberados del adipocito y se encuentran fuertemente relacionados con la RI y la DM tipo 2, tanto como causa como consecuencia de las mismas. Los AGL, provenientes de la lipólisis que no es adecuadamente suprimida en condiciones de RI, interfieren con la señalización intracelular desencadenada por la insulina y con el metabolismo de los hidratos de carbono<sup>(150,151)</sup>.

El tejido adiposo tiene además capacidad para producir citoquinas, denominadas adipoquinas (o adipocinas), que ejercen efectos procoagulantes, antifibrinolíticos y vasoactivos sobre la cascada inflamatoria, lo que sugiere que estas proteínas ejercen una influencia directa sobre la inflamación<sup>(152,153)</sup>. Además, las adipoquinas también están implicadas en la disfunción endotelial y en la aterosclerosis (Figura 8)<sup>(154)</sup>.

Estas adipoquinas actúan como hormonas en la homeostasis de la glucosa y la regulación del apetito. Además, mientras algunas de estas moléculas bioactivas promueven respuestas inflamatorias y disfunción metabólica, otras contribuyen a la resolución de la inflamación y tienen efectos beneficiosos en relación con la obesidad y los trastornos metabólicos<sup>(152)</sup>.

Debido a la acumulación de grasa, y en particular a nivel visceral, el tejido adiposo segrega cantidades mucho más elevadas de adipoquinas, con lo que se crea un “ambiente inflamatorio”, con incremento en especial en las concentraciones de TNF- $\alpha$ , IL-6, resistina, activador del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1), leptina, fibrinógeno y componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Asimismo, algunas de estas adipoquinas, sobre todo la leptina, activan a las células endoteliales y favorecen la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo, los cuales liberan moléculas proinflamatorias, entre ellas el TNF- $\alpha$ , con lo que se perpetúa el estado de inflamación descrito en la obesidad<sup>(155)</sup>. La inflamación sistémica que acontece en las enfermedades inflamatorias crónicas condiciona una desregulación en

la secreción de las adipocinas, generando un efecto desfavorable sobre el metabolismo y el RCV<sup>(156)</sup>.



**Figura 8. Representación esquemática de la implicación de la leptina, adiponectina, resistina y visfatina en la aterosclerosis. Imagen extraída de Scotece et al., *Mediators of Inflammation* 2012:2012:125458<sup>(157)</sup>.**

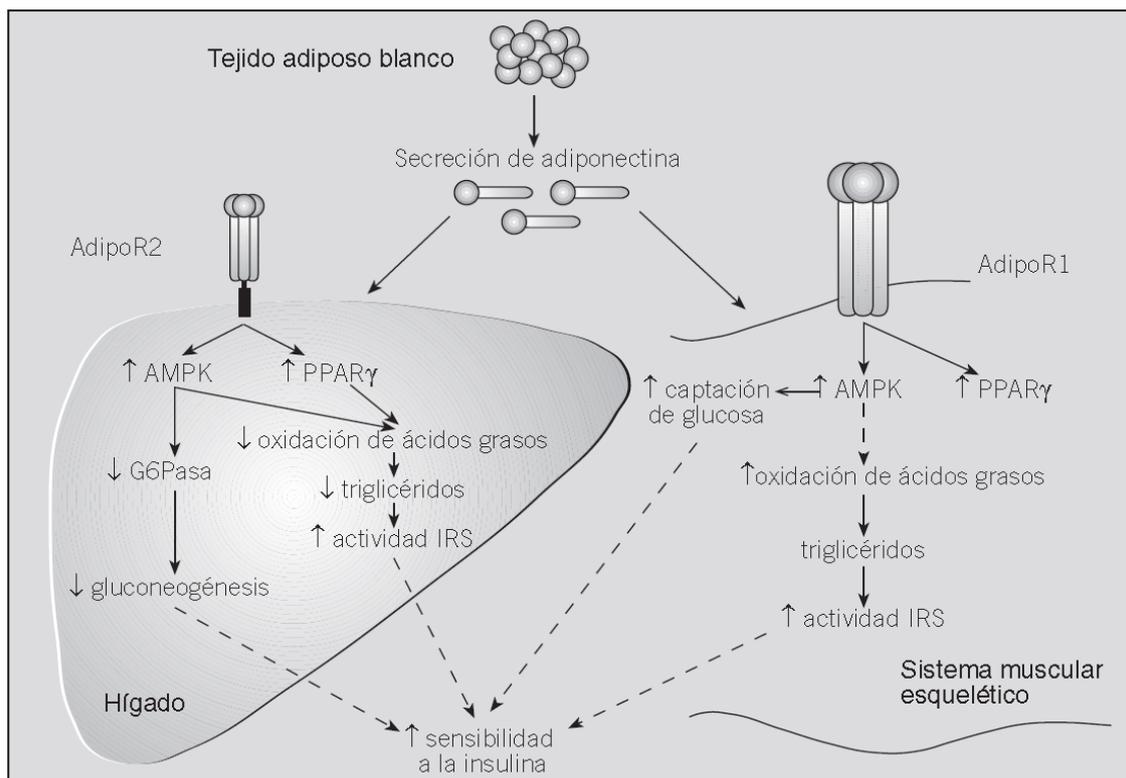
### 1.5.1 Adiponectina

La adiponectina, descubierta en 1995 e inicialmente denominada Acrp30, es la más abundante de las adipocinas circulantes, constituyendo el 0,05% del total de las proteínas plasmáticas. Esta adipocina de 240 aminoácidos, codificada en el brazo largo del cromosoma 3 (locus 3q27) y secretada específicamente por los adipocitos como un péptido de 30 kDa, conserva gran homología con el colágeno tipo VIII y X, al igual que con el componente C1q del complemento<sup>(158,159)</sup>.

La adiponectina circula en la sangre en grandes cantidades y como diferentes fórmulas moleculares (trímeros de bajo peso molecular, hexámeros de peso medio

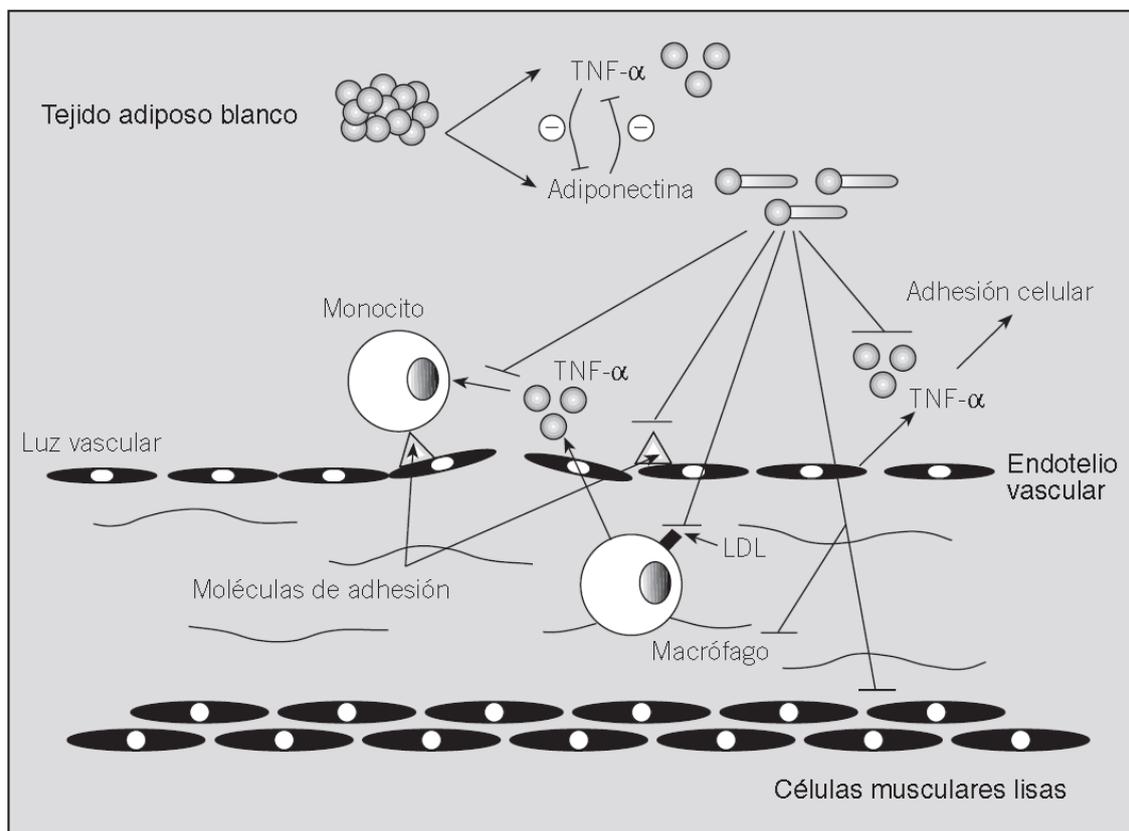
molecular y multímeros de alto peso molecular) que presentan propiedades fisiológicas potencialmente diferentes y que tienen diferente peso molecular. Esta adipocina actúa principalmente a través de dos receptores: el AdipoR1, situado fundamentalmente en las células musculares esqueléticas, y el AdipoR2, de localización hepática<sup>(158)</sup>. La transducción de la señal involucra diferentes vías de señalización como la AMPK, la PPAR $\alpha$ , la PPAR $\gamma$  y otros señalizadores<sup>(152,153)</sup>.

Las funciones metabólicas que desempeña la adiponectina no han sido determinadas completamente. Sin embargo, se conoce actualmente que aumenta la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular esquelético, favorece la captación de glucosa en el músculo y disminuye la producción hepática de glucosa, aumentando la sensibilidad a la insulina (Figura 9)<sup>(160)</sup>.



**Figura 9. Mecanismo de acción de la adiponectina. Imagen extraída de Palomer X, et al. Med Clin (Barc). 2005;124(10):388–95<sup>(160)</sup>.**

La adiponectina también ejerce un papel antiinflamatorio y antiaterogénico al inhibir la expresión de moléculas de adhesión endoteliales (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina), del TNF- $\alpha$  y de la IL-6<sup>(161)</sup>. Asimismo, estimula la secreción de IL-10, y del antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1RA), en monocitos y macrófagos (Figura 10)<sup>(160)</sup>.



**Figura 10. Efectos antiaterogénicos de la adiponectina. Imagen extraída de Palomer X, et al. Med Clin (Barc). 2005;124(10):388–95<sup>(160)</sup>.**

A diferencia de otras adipoquinas, los niveles plasmáticos de la adiponectina están habitualmente disminuidos cuando hay un exceso de tejido adiposo intraabdominal, en la dislipemia, en los pacientes con RI, en la ECV y en la HTA<sup>(26,161)</sup>. También está demostrado que las concentraciones de adiponectina circulante son menores en pacientes con cáncer de mama, endometrio, próstata y colon<sup>(162)</sup>.

En los procesos inflamatorios crónicos existe variabilidad con respecto a los niveles séricos de adiponectina. De este modo, puede estar incrementada en procesos

inflamatorios autoinmunes que no coexisten con obesidad ni tejido adiposo visceral excesivo, como la AR<sup>(163,164)</sup>, la DM tipo 1 y la EII. Por el contrario, podría estar regulada en dirección opuesta en aquellas enfermedades crónicas en las que sí existe un exceso de tejido adiposo visceral y obesidad, como la psoriasis, la DM tipo 2 o el SM, donde los niveles de adiponectina están generalmente muy disminuidos<sup>(156,165,166)</sup>.

Los niveles circulantes de adiponectina, al igual que del resto de las adipocinas, han sido evaluados sólo de forma excepcional en pacientes con HS<sup>(167)</sup>.

### 1.5.2 Leptina

La leptina, identificada en 1994, es una proteína de 16 kDa y 167 aminoácidos codificada por el gen *ob* (*obese*) localizado en el cromosoma 7q31.3<sup>(157)</sup>. Es producida principalmente por el tejido adiposo blanco (TAB), aunque también por las células endoteliales, los linfocitos T y las plaquetas<sup>(26)</sup>. La leptina desempeña un papel central en la regulación de la homeostasis energética.

Las concentraciones séricas de leptina son proporcionales a la masa de TAB y al IMC, pero su síntesis también está regulada por mediadores de la inflamación<sup>(168)</sup>.

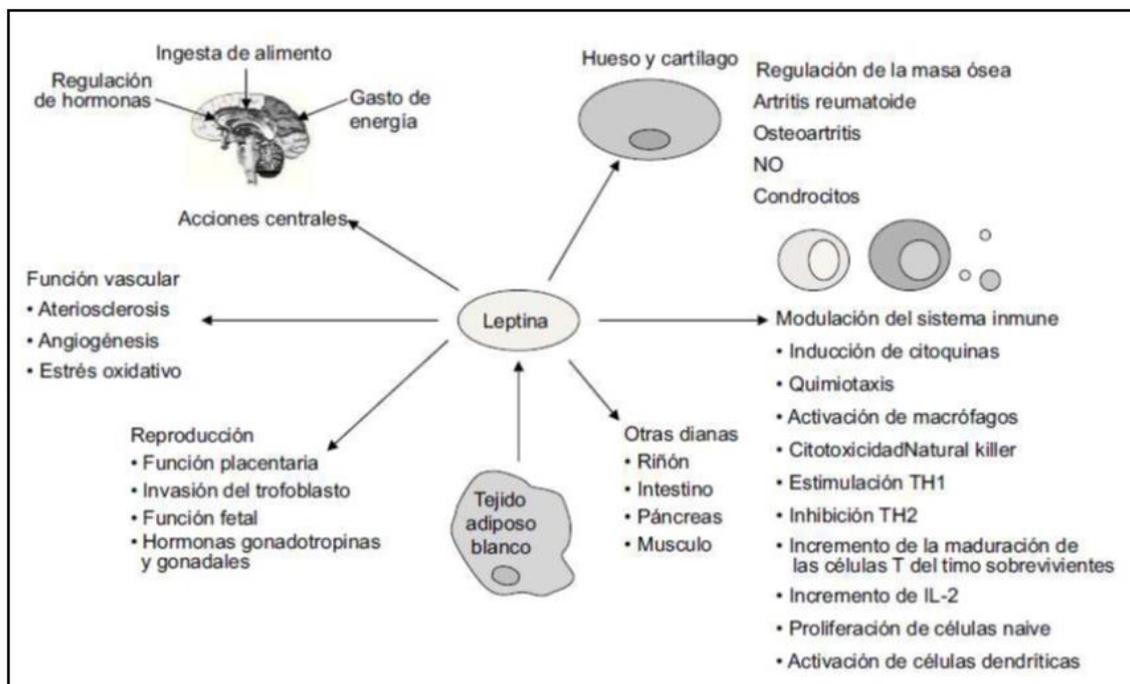
Existen seis isoformas diferentes de receptores transmembrana de leptina, isoformas (Ob-Ra a Ob-Rf), con un dominio extracelular común a todas ellas y una porción citoplasmática variable en función del tejido en el que se exprese. El receptor Ob-Rb, altamente expresado a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo, es el principal responsable de la mayoría de sus efectos, donde regula los mecanismos del apetito, reduciendo el consumo alimentario y aumentando el gasto de energía<sup>(169)</sup>.

La leptina ha sido implicada también en el control de la función reproductiva y en la modulación de otros ejes neuroendocrinos; en particular en la secreción de la hormona de crecimiento y de la prolactina.

Por otra parte, las concentraciones de leptina en el suero están aumentadas en personas obesas, y estos niveles elevados se han relacionado con el IAM y los ACVs, independientemente de los FRCV tradicionales. De hecho, se ha demostrado la asociación positiva entre la leptina, la proteína C reactiva (PCR) y el receptor soluble de

la IL-6 (sIL-6R), dos mediadores inflamatorios implicados en la patogénesis de la aterosclerosis<sup>(170,171)</sup>.

La leptina puede también estimular la remodelación vascular mediante el aumento de la producción de citoquinas profibróticas, y favorecer el incremento de la secreción de lipoproteínlipasas proaterogénicas, la agregación plaquetaria y la inducción de la expresión de la PCR en las células endoteliales de las arterias coronarias<sup>(172)</sup>. Recientemente, se ha destacado la influencia de la leptina sobre el sistema inmune, y se ha relacionado con enfermedades inflamatorias sistémicas, como la AR, debido a su capacidad para modular el metabolismo óseo y cartilaginoso desempeñando un papel proinflamatorio<sup>(173,174)</sup>. En los pacientes con psoriasis<sup>(175)</sup>, se ha demostrado un aumento de los niveles séricos de leptina, con independencia de la presencia de obesidad, y se ha observado una correlación positiva con la gravedad de la enfermedad. En la figura 11, se recogen los principales mecanismos de acción de la leptina.



**Figura 11. Mecanismos de acción de la leptina. Imagen extraída de: Gómez et al. Reumatol Clin 2009; 5 (S1): 6-12<sup>(176)</sup>.**

### 1.5.3 Resistina

La resistina es una proteína de 12,5 kDa, que fue inicialmente descrita en el año 2001 como una adipocina derivada del adipocito y mediadora de la RI hepática. La resistina es secretada fundamentalmente por los macrófagos que infiltran el TAB pero también se expresa en las células mononucleares y en los macrófagos<sup>(177,178)</sup>. Determinadas citoquinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , la IL-12, la IL-6 y los lipopolisacáridos pueden incrementar la expresión de la resistina y ésta, asimismo, puede incrementar la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-12<sup>(179)</sup>.

Se ha observado que las concentraciones de resistina disminuyen (en animales de experimentación) durante el ayuno prolongado, y aumentan con la ingesta alimentaria. La administración de resistina en ratones normales induce resistencia hepática a la insulina y dificulta la captación periférica de glucosa<sup>(180)</sup>.

Se ha demostrado, asimismo, la capacidad de la resistina para impedir la inhibición de la producción hepática de glucosa mediada por insulina. Sin embargo, los informes de diversos estudios en animales y en humanos han sido contradictorios; esto podría explicarse en parte por el hecho de que en humanos y en ratones, la resistina comparte sólo el 64% de la secuencia del ácido ribonucleico mensajero (RNAm) y sólo el 59% de la identidad en la estructura del aminoácido<sup>(157)</sup>.

La expresión aumentada de resistina y, por lo tanto, de inflamación, podría ser un mediador en la disfunción endotelial y en el desarrollo prematuro de aterosclerosis. Asimismo, la resistina ha mostrado ser un factor predictivo positivo de enfermedad coronaria y un marcador de la gravedad del daño isquémico cardíaco<sup>(181,182)</sup>.

La mayoría de los artículos que se refieren a la resistina se centran fundamentalmente en su función en el SM, la obesidad y la RI. Sin embargo, existen también evidencias sobre su papel en la patogénesis de la AR<sup>(179)</sup>. Así, en estos pacientes, se ha observado niveles aumentados de resistina en el líquido sinovial<sup>(183,184)</sup> en comparación con pacientes con enfermedades reumáticas no inflamatorias, así como una rápida reducción de sus niveles séricos tras tratamiento con la terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>(185)</sup>. Además, en diversos estudios<sup>(175)</sup> se ha observado un aumento de los

niveles plasmáticos de resistina en los pacientes con psoriasis así como su correlación con la gravedad de la enfermedad.

#### 1.5.4 Visfatina

La visfatina, también denominada PBEF (Pre-B-cell colony-Enhancing Factor) o NAMPT (Nicotin-Amide Phosphoribosyl-Transferase) es una adipoquina de 471 aminoácidos y de 52 kDa. Inicialmente fue descrita como un factor de crecimiento para los precursores de los linfocitos B. En relación con su producción, aparte del tejido adiposo visceral, la visfatina es producida también por la médula espinal, el hígado y el músculo esquelético<sup>(157,186)</sup>. Se ha descrito la existencia de una correlación positiva entre los niveles séricos de visfatina y el contenido de grasa corporal<sup>(187)</sup>. Además, se ha demostrado que los granulocitos y monocitos de los pacientes obesos producen cantidades más altas de visfatina que los de los sujetos delgados<sup>(186)</sup>.

Se le han atribuido propiedades insulino-miméticas<sup>(188)</sup>, aunque no puede excluirse que la visfatina tenga también un efecto paracrino en el tejido adiposo visceral a través de sus acciones pro-adipogénica y lipogénica<sup>(189)</sup> (Figura 12).

Se ha demostrado su correlación con la RI en pacientes con diversas entidades, como la espondilitis anquilosante (EA)<sup>(190)</sup> y el síndrome del ovario poliquístico (SOP)<sup>(191)</sup>. Asimismo, esta adipoquina ejerce una actividad proinflamatoria que la relaciona con el daño endotelial y el estrés oxidativo, estando también involucrada en la desestabilización de la placa que sucede en los procesos aterogénicos complicados<sup>(192,193)</sup>. Además, se ha observado que los niveles séricos de visfatina también están elevados en diversas enfermedades inflamatorias sistémicas<sup>(157,194)</sup>, en las que se ha demostrado su papel como inductora de la quimiotaxis y en la producción de IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 e IL-10<sup>(195)</sup>.

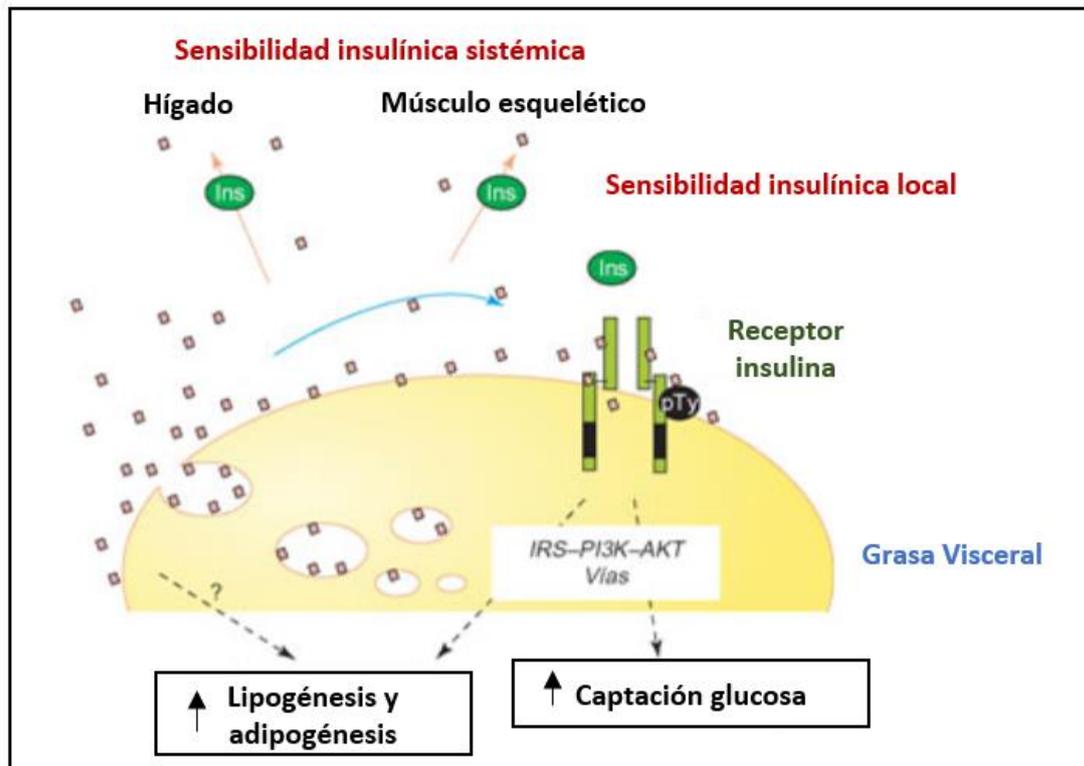


Figura 12. Mecanismos de acción de la visfatina. Imagen extraída de Sethi JK et al. *Trends Mol Med.* 2005;11(8):344

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 2.1 JUSTIFICACIÓN

Según lo expuesto previamente, los pacientes con HS presentan un riesgo elevado de desarrollar eventos CV mayores, como el IAM o los ACVs<sup>(133,134)</sup>. Asimismo, la HS se ha asociado con una prevalencia significativamente incrementada de aterosclerosis subclínica<sup>(135)</sup>. En este contexto, es importante resaltar que el desarrollo de aterogénesis acelerada en estos pacientes es independiente de los FRCV tradicionales, como la HTA, la dislipemia o el tabaquismo<sup>(136)</sup>. Debe señalarse, asimismo, que las calculadoras empleadas para estimar el RCV en la población general, como el algoritmo de Framingham o la tabla SCORE (*Systemic Coronary Risk Evaluation*), subestiman el riesgo real que tienen los pacientes con HS de presentar una ECV<sup>(196,197)</sup>. Estos hechos sugieren que la HS podría ser un factor de riesgo independiente para la ECV, y que otros factores de riesgo emergentes que no son recogidos en estas calculadoras de RCV, como la RI o las alteraciones en los niveles de las adipoquinas, podrían participar también en el desarrollo prematuro del proceso aterosclerótico en estos pacientes.

Por otra parte, es un hecho bien conocido que la inflamación crónica favorece el desarrollo de insulino-resistencia, que es un elemento clave y crucial del SM. Asimismo, las adipoquinas han sido implicadas en la disfunción endotelial y la aterosclerosis, poniendo en relación el estado inflamatorio del SM, la RI y la disfunción endotelial<sup>(157)</sup>. En este contexto, debe resaltarse que numerosos estudios han mostrado prevalencias elevadas de RI, así como alteraciones en la secreción de las adipoquinas, en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la AR, la EA, el LES o la psoriasis<sup>(108,148,149,190)</sup>. Sin embargo, son excepcionales los trabajos publicados en la literatura que han investigado la RI y los valores séricos de las adipoquinas en pacientes con HS.

## **2.2 OBJETIVOS**

### **2.2.1 Primarios**

1. Determinar si los pacientes no diabéticos con HS presentan una prevalencia incrementada de RI en comparación con los sujetos control.
2. Analizar los niveles plasmáticos de las principales adipoquinas (adiponectina, leptina, resistina y visfatina) en pacientes no diabéticos con HS, y comprobar si existen diferencias significativas con respecto a los valores detectados en los controles.

### **2.2.2 Secundarios**

1. Investigar si existe asociación entre la gravedad de la HS, la RI y las concentraciones plasmáticas de las adipoquinas estudiadas.
2. Evaluar si existe relación entre la RI y los valores séricos de las adipoquinas en pacientes no diabéticos con HS.

## **3.PACIENTES Y MÉTODOS**



### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

#### **3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio transversal de casos y controles en el que se incluyeron 76 pacientes con HS y 61 controles sanos emparejados por edad y sexo.

El trabajo fue realizado íntegramente en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), en Santander (Cantabria), durante el periodo comprendido entre febrero del año 2014 y marzo del año 2017.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de Cantabria, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki de 1964. Todos los participantes dieron su consentimiento expreso por escrito para participar en el estudio.

#### **3. 2 SUJETOS PARTICIPANTES**

##### **3.2.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron un total de 76 pacientes con HS, de edad igual o superior a los 18 años, y que habían dado su autorización para participar en el estudio. El diagnóstico de HS había sido realizado por un dermatólogo, y todos los pacientes incluidos cumplían los siguientes tres criterios:

1. Presencia de lesiones típicas de HS: nódulos (inflamatorios o no inflamatorios), abscesos, fístulas (exudativas o no exudativas), cicatrices o la combinación de alguna de ellas.
2. Afectación de áreas típicas de HS: regiones axilares, inguinales, inframamarias y/o anogenital.
3. Evolución crónica y recurrente de la enfermedad.

El grupo control lo constituyeron 61 sujetos seleccionados entre aquellos que fueron atendidos en el servicio de dermatología del HUMV por diversas enfermedades dermatológicas (nevus melanocíticos, verrugas vulgares o queratosis seborreicas, entre otras), así como personal voluntario del HUMV.

## 2.2 Criterios de exclusión

Todos los pacientes y sujetos del grupo control que cumplían cualquiera de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio:

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Antecedentes personales de ECV previa: cardiopatía isquémica (angor o IAM), insuficiencia cardíaca, ACV o enfermedad arterial periférica.
DM tipo 1 o tipo 2.
Enfermedades endocrinas que puedan alterar el metabolismo de la glucosa (p.ej. enfermedad de Cushing, enfermedades del tiroides... ).
Toma de fármacos que pueden interferir en el metabolismo glucídico en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio (p.ej. corticoides, retinoides...).
Insuficiencia renal crónica (definida por valores de creatinina sérica $\geq 1,3$ mg/dl, o filtrado glomerular (FG) $< 60$ ml/min).
Presencia de enfermedades inflamatorias crónicas concomitantes, como la EII, artritis inflamatorias (AR o espondiloartropatías), enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (p.ej. LES) y/o enfermedades inflamatorias cutáneas (p.ej. acné, rosácea, psoriasis y dermatitis atópica, entre otras).
Incapacidad o limitación para participar en el estudio.

### 3.3 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Para la recogida de las variables de interés del estudio utilizamos cuadernos de recogida de datos que incluyeron datos obtenidos en la anamnesis, exploración física, así como los parámetros analíticos. El examen clínico de todos los pacientes con HS se llevó a cabo por dos médicos dermatólogos.

#### 3.3.1 Datos demográficos y anamnesis sobre factores de riesgo cardiovascular

En todos los participantes se recogieron los datos demográficos (edad y sexo) y fueron interrogados sobre la presencia de antecedentes de ECV personales y en familiares de primer y segundo grado.

Los FRCV clásicos fueron definidos como se especifica a continuación:

- HTA: definida como una TA sistólica  $\geq 140$  mm Hg, una TA diastólica  $\geq 90$  mmHg o el uso de fármacos antihipertensivos.
- Hiperlipidemia: definida por un colesterol total  $> 200$  mg/dl y/o niveles de triglicéridos  $> 150$  mg/dl, o por el uso de fármacos hipolipemiantes.
- Historia de tabaquismo.

### 3.3.2 Datos biométricos y clínicos

En todos los participantes se recogieron los siguientes datos:

<b>Talla y Peso</b>	Fueron medidos en todos los participantes por un mismo observador, empleando los mismos instrumentos métricos y siguiendo las recomendaciones habituales.
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	El IMC fue calculado como el cociente entre el peso en kilogramos y el cuadrado de la talla en metros ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).
<b>Perímetro abdominal (PA)</b>	El perímetro de la cintura abdominal fue medido en reposo, con el individuo en pie y el abdomen relajado. La ropa y el cinturón fueron desabrochados para evitar la compresión de la piel y se realizó la medición en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca, en el momento en que la persona exhalaba el aire tras hacer una respiración lenta.
<b>Tensión Arterial (TA)</b>	Se realizó de acuerdo a las recomendaciones de las guías ESH/ESC. En concreto, se realizaron dos determinaciones realizadas en la posición sentada con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado, o un dispositivo oscilométrico validado después de un periodo de descanso de 5 minutos. El valor de referencia fue el promedio de las dos mediciones.

Se interrogó a los pacientes con HS sobre la edad de presentación y duración de la enfermedad, así como los tratamientos que habían recibido para la misma. La gravedad de la HS se determinó mediante la escala de Hurley y el HS-PGA, ya descritas con detalle anteriormente. Se consideró que los pacientes presentaban una HS moderada-severa-muy severa si la puntuación HS-PGA era superior o igual a 3. Además, mediante el empleo de la escala de Hurley, se clasificó a los pacientes en función de la gravedad de la enfermedad en 3 niveles: estadios I, II y III.

### 3.3.3 Estudios de laboratorio

En todos los pacientes con HS y en los sujetos del grupo control se obtuvieron muestras de sangre tras 12 horas de ayuno nocturno. Se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa (mg/dl), insulina ( $\mu$ UI/ml), hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total (mg/dl), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) (mg/dl), HDL-colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), PCR y la velocidad de sedimentación globular (VSG).

Las concentraciones plasmáticas de adiponectina, leptina y resistina fueron medidas empleando la plataforma Luminex con un sistema magnético (Milliplex MAP Kit, EMD Millipore Corporation, Billerica MA). Los niveles de visfatina en suero se determinaron con un kit comercial ELISA siguiendo las instrucciones del fabricante (Sigma-Aldrich Co. LLC, US). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron < 10% para las cuatro adipoquinas. Los niveles de leptina, resistina y visfatina se expresaron en nanogramos por mililitro (ng/ml) y los niveles de adiponectina en microgramos por litro ( $\mu$ g/l).

### 3.3.4 Determinación del síndrome metabólico

El diagnóstico de SM se estableció según los criterios de la NCEP ATPIII, siendo necesario la presencia de al menos tres de los cinco criterios siguientes:

<b>OBESIDAD ABDOMINAL</b>	PA > 102 cm en hombres PA >88 cm en mujeres
<b>INTOLERANCIA A LA GLUCOSA</b>	Glucemia en ayunas $\geq 110$ mg/dl
<b>HTA</b>	TA $\geq 130/85$ mm Hg o toma de fármacos antihipertensivos
<b>HIPERTRIGLICERIDEMIA</b>	Triglicéridos séricos $\geq 150$ o toma de fármacos hipolipemiantes
<b>HDL- COLESTEROL BAJO</b>	<40 mg/dl en hombres < 50 mg/dl en mujeres

### 3.3.5 Determinación de la resistencia insulínica

La RI se calculó mediante la valoración del modelo de resistencia a la insulina (HOMA-IR). El índice HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) se obtuvo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{niveles de insulina en ayunas } (\mu\text{IU/ml}) \\ \times \text{niveles de glucosa en ayunas (mg/dl)} / 405$$

Los pacientes con valores de HOMA-IR mayores o iguales a 2,5 fueron clasificados como resistentes a la insulina<sup>(145)</sup>.

### 3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico de los datos se realizó usando el paquete estadístico Stata V.12/SE (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

En una primera fase, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables recogidas en los pacientes con HS y en los controles. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (n) y relativa, ésta en forma de porcentaje. En las variables cuantitativas se evaluó inicialmente si se ajustaban al supuesto de normalidad, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, se describieron con una medida de tendencia central y una de dispersión: la media  $\pm$  desviación estándar (DE), si su distribución era normal, y la mediana  $\pm$  rango intercuartílico (IQR), en caso de no serlo.

Una vez realizado el estudio descriptivo se investigaron las posibles asociaciones entre las variables analizadas. Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se empleó la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o el test exacto de Fisher, según correspondiese. Las diferencias entre las variables cuantitativas se analizaron con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, de acuerdo con su distribución. La posible relación entre el HOMA-IR y las adipocinas estudiadas se analizó mediante la correlación de Pearson.

Para valorar la asociación entre la RI y la HS se empleó un modelo de regresión lineal general multivariable, ajustado por las variables de confusión y empleando los niveles de HOMA-IR como variable dependiente. Finalmente, se construyeron modelos de regresión logística multivariable para analizar la posible asociación de los niveles de las adipocinas con la RI, la gravedad de la HS y el riesgo de desarrollar HS.

En todos los casos se consideró el nivel de significación estadística como  $p \leq 0,05$ .



## **4.RESULTADOS**



## 4. RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

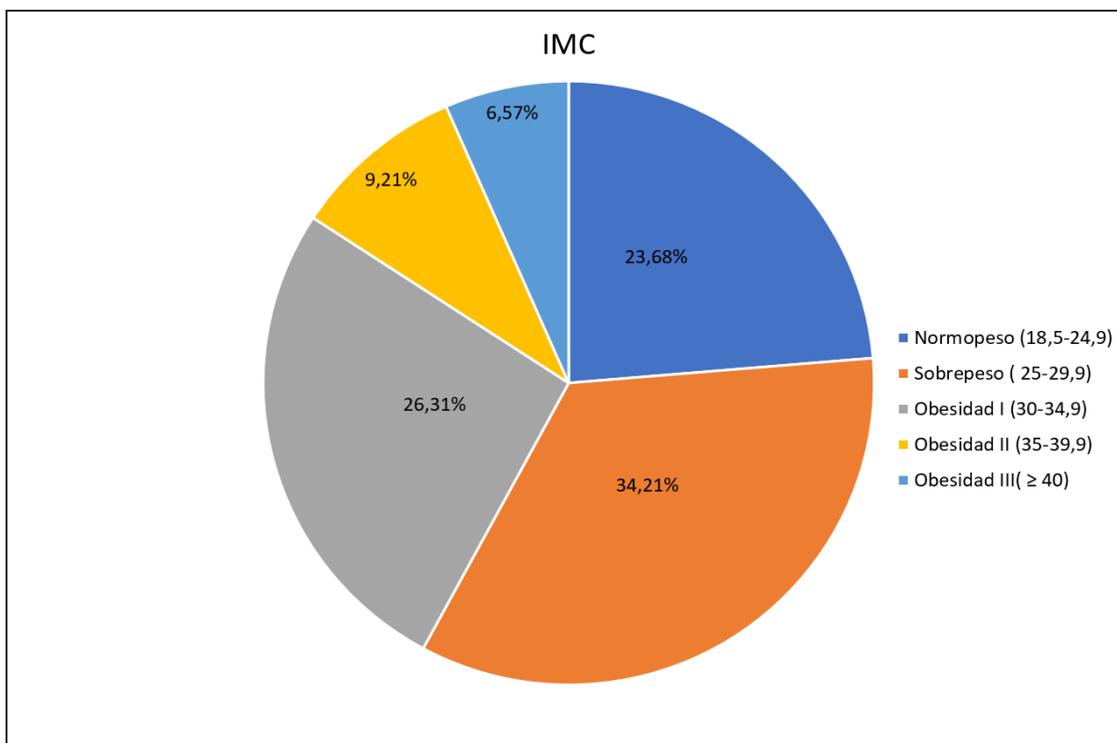
En el presente estudio se incluyeron un total de 137 sujetos, 76 pacientes con HS y 61 controles sanos. Las principales características demográficas, antropométricas y los valores de TA quedan recogidos en la tabla 7. La edad media del grupo de pacientes con HS fue de 42,6 años (DE±11,8) y de 45,6 años (DE±12,9) la del grupo control, no mostrando esta diferencia significación estadística. Tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo entre ambos grupos de estudio.

Como puede observarse en la tabla 7, los pacientes con HS presentaban valores significativamente más elevados de IMC, PA, y TA sistólica y diastólica.

<i>Variable</i>	<i>Pacientes con HS (n=76)</i>	<i>Controles (n=61)</i>	<i>p</i>
Edad, años	42,6 ± 11,8	45,6 ± 12,9	0,16
Sexo, Masculino (%)	47,4	50,8	0,69
Altura (m)	1,67 ± 0,1	1,69 ± 0,1	0,24
Peso (Kg)	82,5 ± 17,9	76,1 ± 16,9	<b>0,04</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,3 ± 5,4	26,4 ± 4,5	<b>0,001</b>
Perímetro abdominal (cm)	99,5 ± 14,1	91,2 ± 13,7	<b>0,001</b>
TA sistólica (mm Hg)	132,3 ± 16,5	124,0 ± 15,9	<b>0,003</b>
TA diastólica (mm Hg)	81,8 ± 13,9	77,0 ± 8,4	<b>0,02</b>

**Tabla 7. Características demográficas y antropométricas de los pacientes con HS y del grupo control. Valores expresados como media ± DE.**

En la figura 13, se muestra la prevalencia de obesidad y sobrepeso en el grupo de pacientes con HS, según la clasificación de la Organización Mundial de la salud (OMS).



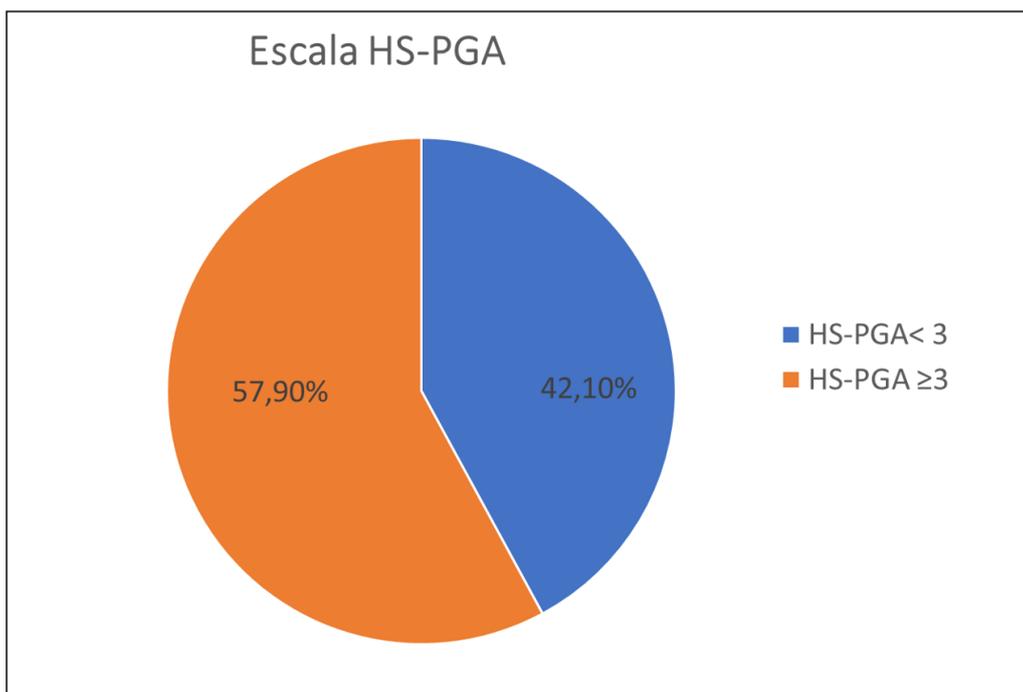
**Figura 13. Prevalencia de obesidad entre los pacientes con HS según la definición de la OMS.**

Como se aprecia en la figura anterior, el 34% de los pacientes con HS presentaban sobrepeso, y el 42% algún grado de obesidad.

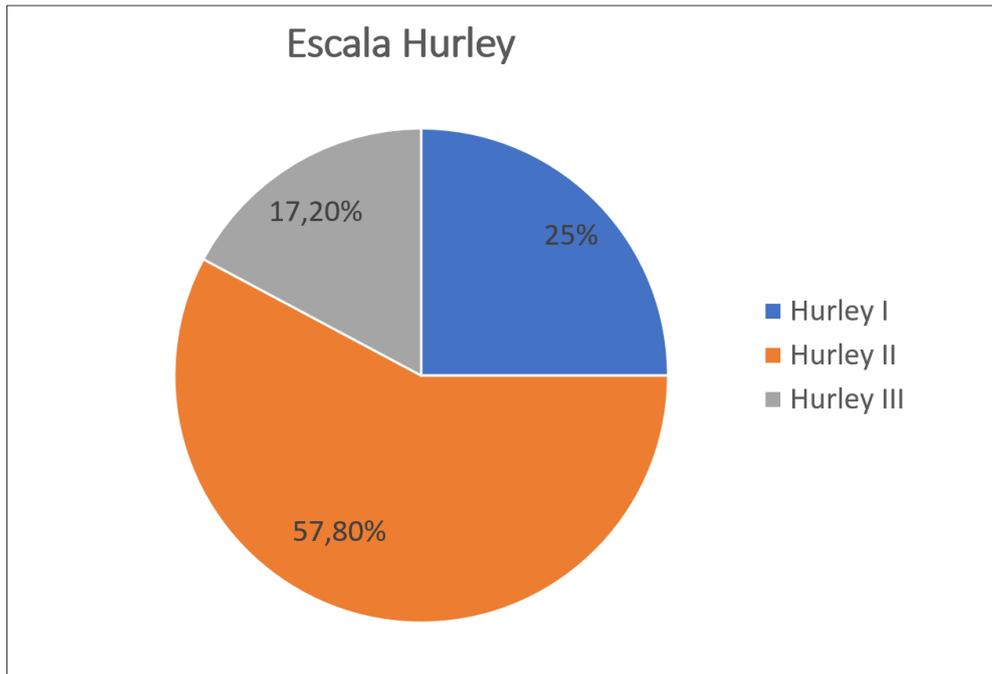
La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de la HS fue de 25 años ( $DE\pm 1$ ), y la duración media de la enfermedad de 17 años ( $DE\pm 11$ ). En relación con el tratamiento, señalar que 23 pacientes (30,2%) estaban recibiendo terapia sistémica con fármacos anti-TNF $\alpha$ .

No se observaron diferencias significativas respecto a la prevalencia de HTA e hiperlipidemia entre pacientes y controles. Sin embargo, los pacientes con HS eran más fumadores activos que los controles (64,1% vs. 19,7%,  $p < 0,0001$ ).

Según la clasificación HS-PGA para valorar la gravedad de la enfermedad, 32 pacientes (42,1%) fueron clasificados en el grupo de HS sin lesiones/mínima/muy leve/leve (HS-PGA < 3) y 44 pacientes (57,9%) en el grupo de HS moderada/severa/muy severa (HS-PGA  $\geq 3$ ) (Figura 14). De acuerdo con la escala de Hurley, 19 pacientes (25%) se englobaban dentro del estadio I, 44 pacientes (57,8%) en el estadio II y 13 pacientes (17,2%) en el estadio III (Figura 15).



**Figura 14.** Porcentaje de pacientes en cada grupo según la gravedad de la HS (HS-PGA).



**Figura 15.** Porcentaje de pacientes en cada grupo según la escala Hurley.

## 4.2 DATOS ANALÍTICOS GENERALES

Los pacientes con HS presentaban niveles séricos significativamente más elevados de glucosa basal y PCR que los controles. Por el contrario, los niveles séricos de HDL-colesterol fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes. No se observaron diferencias significativas en los valores séricos de LDL-colesterol, triglicéridos ni en la HbA1 entre los pacientes y el grupo control (Tabla 8).

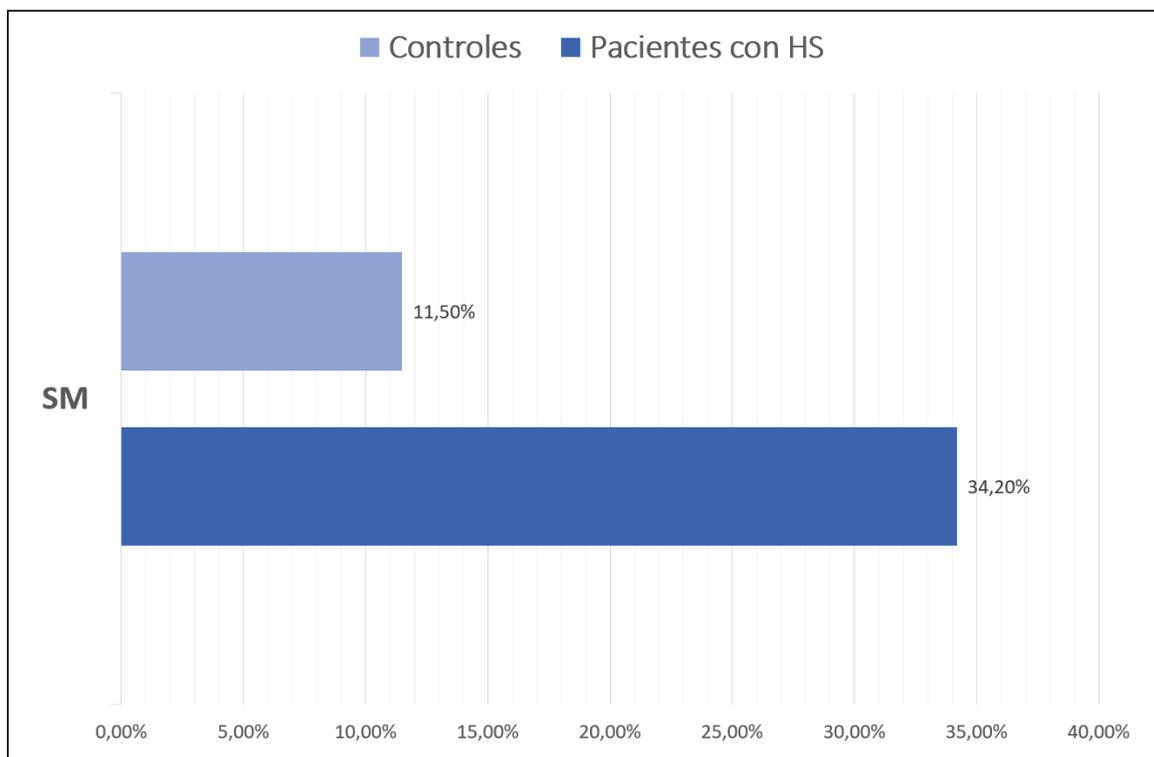
<i>Variable</i>	<i>Pacientes con HS (n=76)</i>	<i>Controles (n=61)</i>	<i>p</i>
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	94,9 ± 13,7	89,1 ± 8,1	<b>0,003</b>
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	96,6 ± 45,2	96,9 ± 66,7	0,97
<b>LDL-colesterol (mg/dl)</b>	117 ± 32,5	121,9 ± 29,2	0,38
<b>HDL-colesterol (mg/dl)</b>	46,0 (41,0-56,8)	53,0 (46,5-70,0)	<b>0,01</b>
<b>HbA1c (%)</b>	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,3	0,52
<b>PCR (mg/dl)</b>	0,41 (0,16-0,88)	0,10 (0,10-0,20)	<b>&lt;0,0001</b>

*Tabla 8. Datos analíticos generales de los pacientes con HS y el grupo control. Valores expresados como media ±DE o mediana (IQR) según el tipo de variable.*

### 4.3 PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO Y SUS COMPONENTES

Considerando los criterios de la definición de la NCEP ATP-III, la prevalencia de SM en el grupo de pacientes con HS fue significativamente mayor que en el grupo de los controles sanos (34,2% vs. 11,5%; p=0,002) (Figura 16).

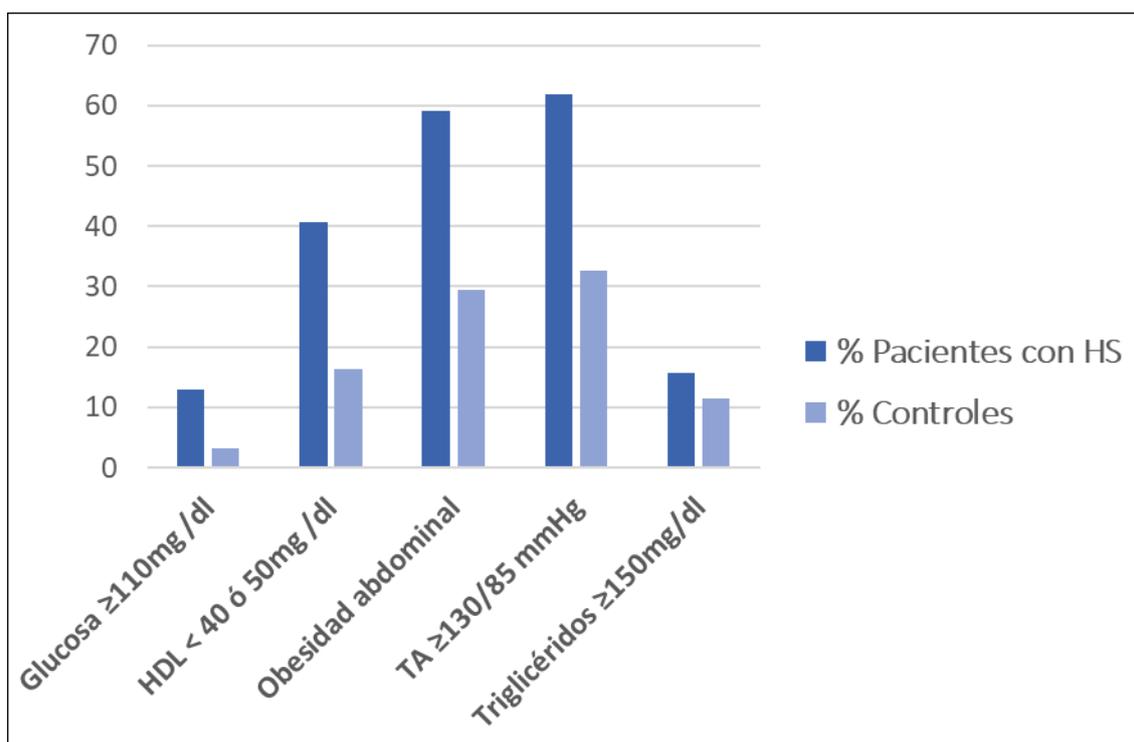
En la tabla 9 y la figura 17 se muestran las prevalencias de cada uno de los criterios del SM en los pacientes con HS y en los controles.



**Figura 16. Prevalencia de SM en el grupo de los pacientes con HS y en el grupo control.**

<i>Variable</i>	<i>Pacientes con HS (n=76)</i>	<i>Controles (n=61)</i>
Obesidad adominal	45 (59,2%)	18 (29,5%)
Glucosa $\geq 110$ mg/dl	10 (13%)	2 (3,2%)
TA $\geq 130/85$ mmHg	47 (61,8%)	20 (32,7%)
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dl	12 (15,7%)	7 (11,4%)
HDL $< 40$ ó $50$ mg/dl	31 (40,7%)	10 (16,3%)

**Tabla 9. Prevalencia de cada uno de los criterios del SM en los pacientes con HS y en los controles.**



**Figura 17.** Diagrama que muestra la prevalencia de cada uno de los criterios del SM en los pacientes con HS y en los controles.

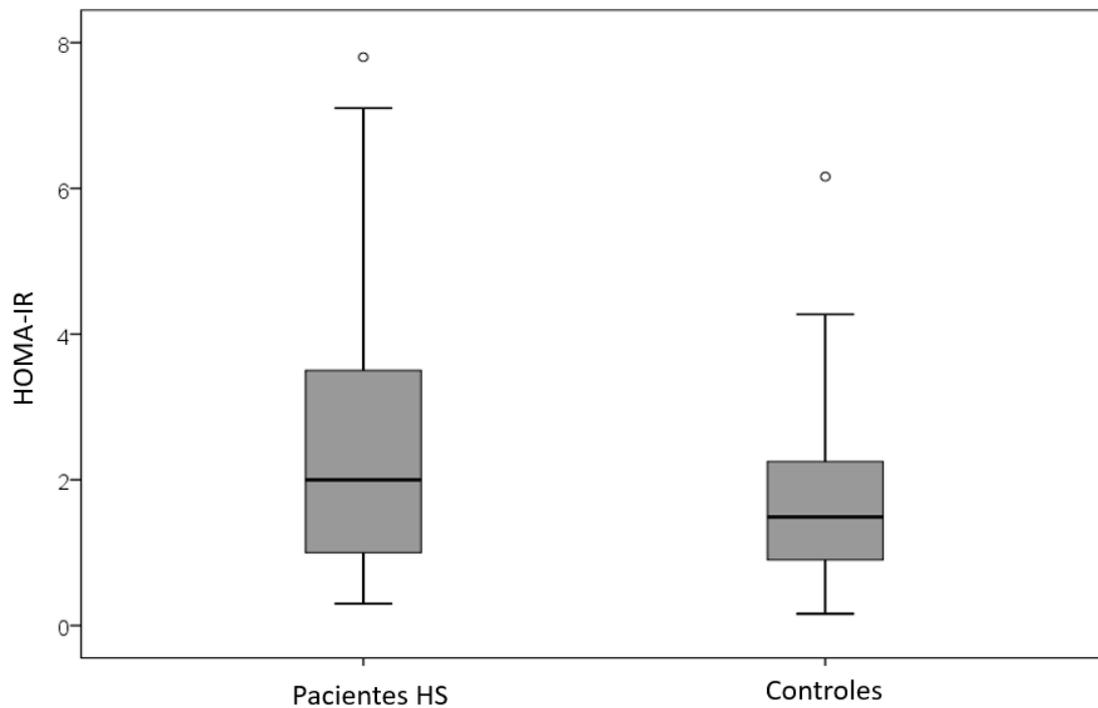
Como puede observarse, el criterio de SM más prevalente en los pacientes con HS fue la TA elevada (61,8%), seguida de la obesidad abdominal (59,2%) y los niveles bajos de HDL-colesterol (40,7%).

#### 4.4 PREVALENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Comparados con el grupo control, los pacientes con HS presentaban niveles significativamente mayores de glucosa e insulina plasmáticas. Asimismo, tanto los valores de HOMA-IR como la prevalencia de la RI (definida como valores de HOMA-IR superiores a 2,5) <sup>(143)</sup>, fueron estadísticamente superiores en el grupo de pacientes con HS en comparación con los controles (Tabla 10 y figura 18).

<i>Variable</i>	<i>Pacientes con HS (n=76)</i>	<i>Controles (n=61)</i>	<i>p</i>
Glucemia (mg/dl)	94,9 ± 13,7	89,1 ± 8,1	<b>0,003</b>
Insulina (μUI/ml)	10,1 (5,4-16,7)	7,3 (4,9-10,7)	<b>0,009</b>
HOMA-IR	2,0 (1,0-3,6)	1,5 (0,9-2,3)	<b>0,01</b>
RI (%)	43,4	16,4	<b>0,001</b>

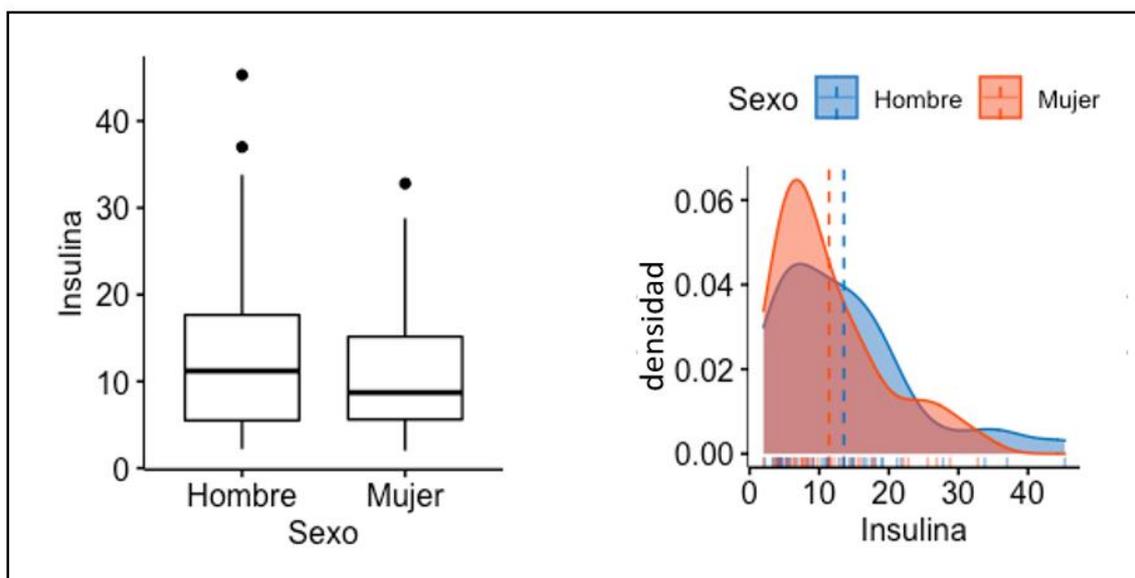
**Tabla 10.** Valores de glucemia, insulina, HOMA-IR así como prevalencia de RI. Valores expresados como media ± DE o mediana (IQR) según el tipo de variable.



**Figura 18.** Diagrama de caja que refleja la media de los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS y el grupo control.

El análisis de regresión lineal multivariable demostró que los valores de HOMA-IR permanecían siendo significativamente más elevados en el grupo de pacientes con HS que en los controles incluso después de ajustar por edad, sexo e IMC [media (DE), 2,51 (0,18) vs. 1,92 (0,21);  $p = 0,04$ ].

Con el objetivo de determinar si podrían existir diferencias entre ambos sexos respecto a los niveles de insulina plasmática y los valores de HOMA-IR, realizamos un estudio comparativo de estos parámetros entre varones y mujeres. Observamos que los varones presentaban niveles superiores de insulina plasmática así como de los valores de HOMA-IR, aunque estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas ( $p=0,27$  y  $p=0,22$  respectivamente) (Figuras 19 y 20).



**Figura 19.** Diferencias en los valores plasmáticos de insulina entre ambos sexos.

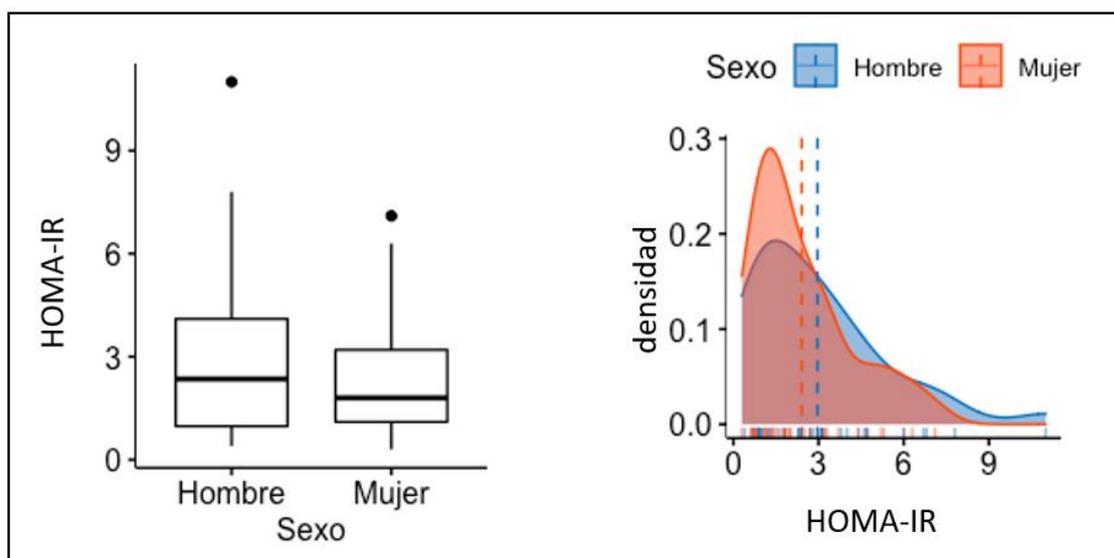


Figura 20. Diferencias en los valores de HOMA-IR entre ambos sexos.

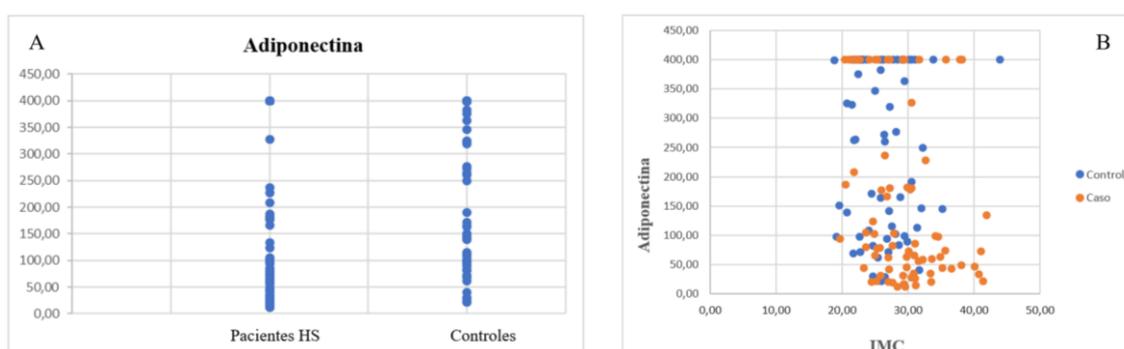
#### 4.5 VALORES PLASMÁTICOS DE LAS ADIPOQUINAS

En comparación con el grupo control, los pacientes con HS tenían niveles plasmáticos significativamente más elevados de leptina [4,2 ng/ml (2,5–10,1) vs. 2,6 ng/ml (1,0–6,0);  $p=0,004$ ], resistina [96,5 ng/ml (69,5–151,1) vs. 60,6 ng/ml (10,2–116,8);  $p<0,0001$ ] y visfatina [21,7 ng/ml (19,3–24,5) vs. 12,3 ng/ml (8,6–14,5);  $p<0,0001$ ]. Los niveles séricos de adiponectina fueron, por el contrario, significativamente más bajos en el grupo de los pacientes con HS [80,8  $\mu\text{g/l}$  (43,4–234,5) vs. 238,1  $\mu\text{g/l}$  (98,4–400,0);  $p<0,0001$ ] (Tabla 11).

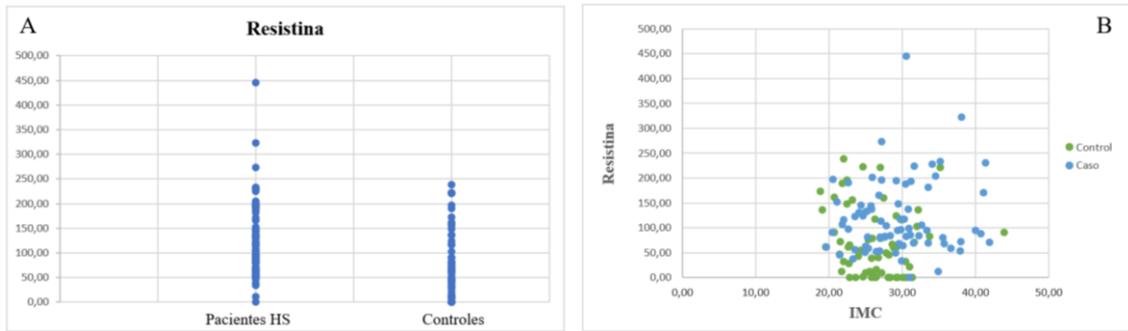
<i>Variable</i>	<i>Pacientes con HS (n=76)</i>	<i>Controles (n=61)</i>	<i>p</i>
<b>Adiponectina (µg/l)</b>	80,8 (43,4-234,5)	238,1 (98,4-400,0)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Leptina (ng/ml)</b>	4,2 (2,5-10,1)	2,6 (1,0-6,0)	<b>0,004</b>
<b>Resistina (ng/ml)</b>	96,5 (69,5-151,1)	60,6 (10,2-116,8)	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Visfatina (ng/ml)</b>	21,7 (19,3-24,5)	12,3 (8,6-14,5)	<b>&lt; 0,0001</b>

**Tabla 11.** Valores de las adipoquinas estudiadas, expresadas como mediana (IQR).

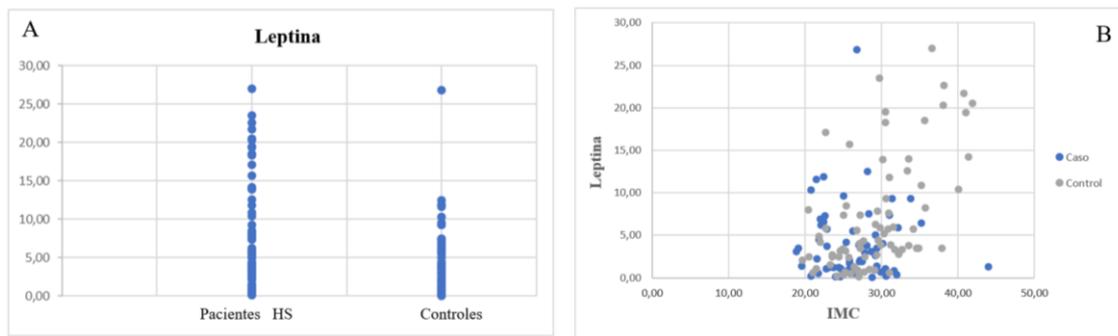
En las figuras 21-24, se reflejan los niveles de las adipoquinas en los dos grupos de estudio, y en relación con el IMC en cada grupo.



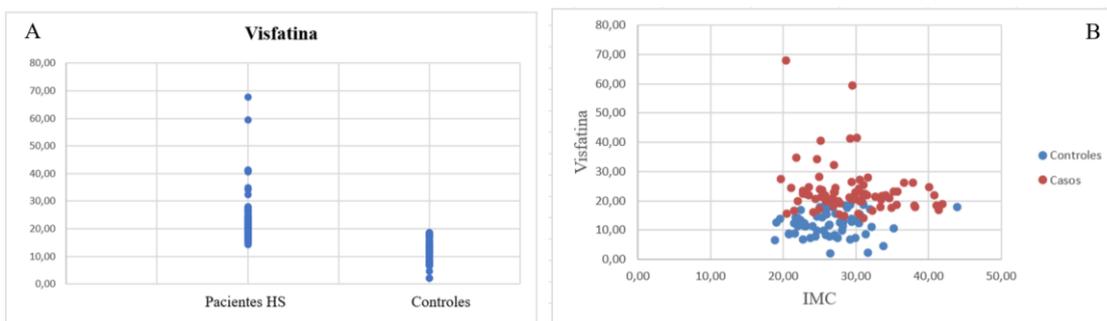
**Figura 21.** A. Valores de la adiponectina en cada grupo. B. Valores de la adiponectina en función del IMC dentro de cada grupo.



**Figura 22. A. Valores de la resistina en cada grupo. B. Valores de la resistina en función del IMC dentro de cada grupo.**



**Figura 23. A. Valores de la leptina en cada grupo. B. Valores de la leptina en función del IMC dentro de cada grupo.**



**Figura 24. A. Valores de la visfatina en cada grupo. B. Valores de la visfatina en función del IMC dentro de cada grupo.**

Las diferencias observadas en las concentraciones plasmáticas de las adipoquinas estudiadas entre pacientes y controles continuaban siendo estadísticamente significativas tras realizar un análisis de covarianza aplicando el modelo lineal general (ANCOVA) y ajustar por edad, sexo e IMC, excepto en el caso de la leptina ( $p = 0,20$ ).

Por otra parte, se realizó un análisis comparativo de los niveles plasmáticos de las adipoquinas estudiadas en función del sexo y no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, excepto en el caso de la adiponectina, donde observamos que las mujeres presentaban niveles significativamente superiores ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 12 y figuras 25-28).

<i>Variable</i>	<i>Mujeres (n=39)</i>	<i>Hombres (n=37)</i>	<i>p</i>
<b>Adiponectina (<math>\mu\text{g/l}</math>)</b>	134 (61,4- 400)	63 (30,7-123,1)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Leptina (ng/ml)</b>	5,9 (2,6-12,9)	3,9 (2,5-6)	0,14
<b>Resistina (ng/ml)</b>	95,3 (59,75-150,1)	103,4 (81,10-145,2)	0,93
<b>Visfatina (ng/ml)</b>	22,2 (18,7-26,2)	21,2 (19,9-22,9)	0,25

**Tabla 12. Diferencias en los niveles de adipoquinas según el sexo. Valores expresados como mediana (IQR).**

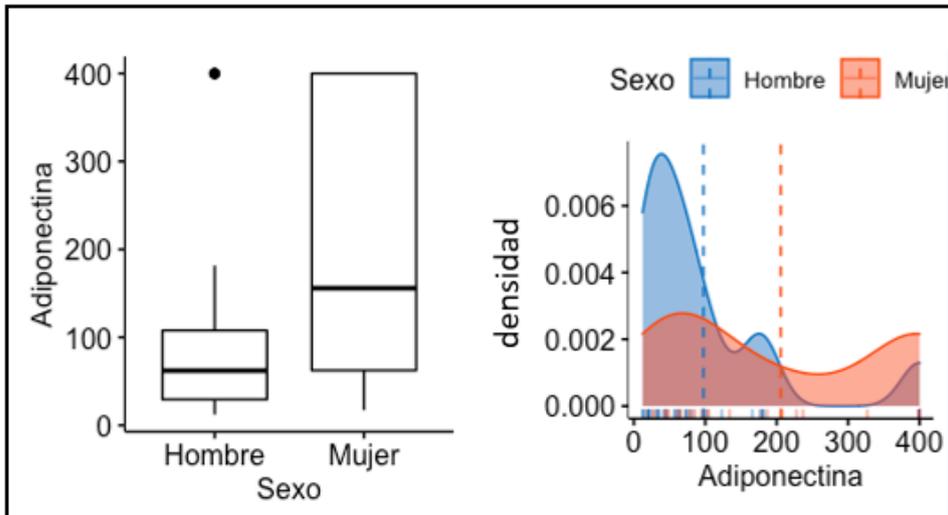


Figura 25. Diferencias en los niveles plasmáticos de adiponectina según el sexo.

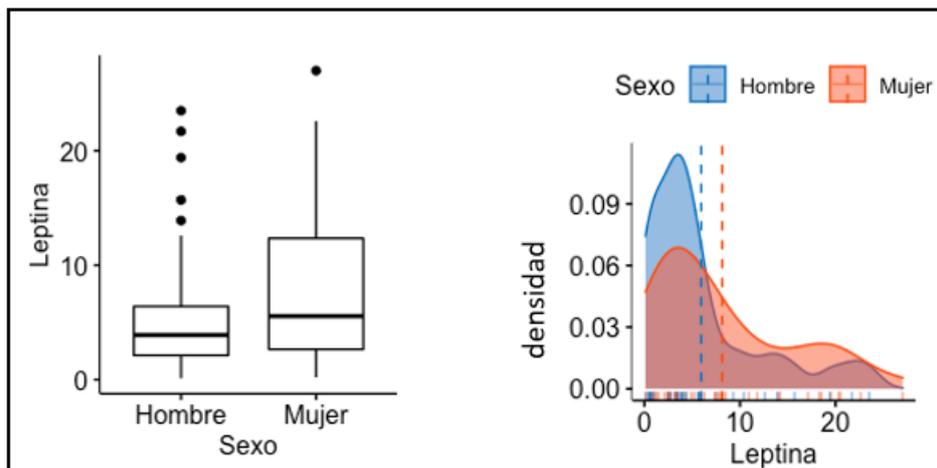


Figura 26. Diferencias en los niveles plasmáticos de leptina según el sexo.

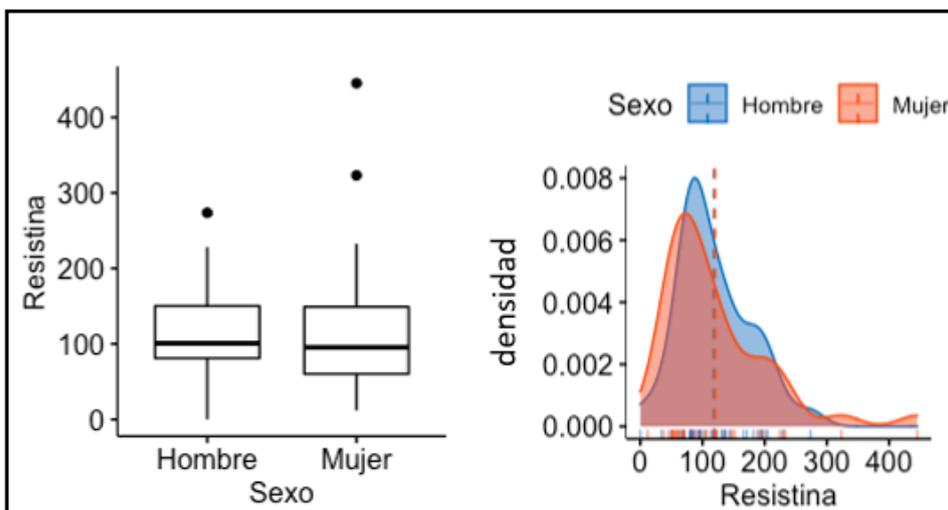


Figura 27. Diferencias en los niveles plasmáticos de resistina según el sexo.

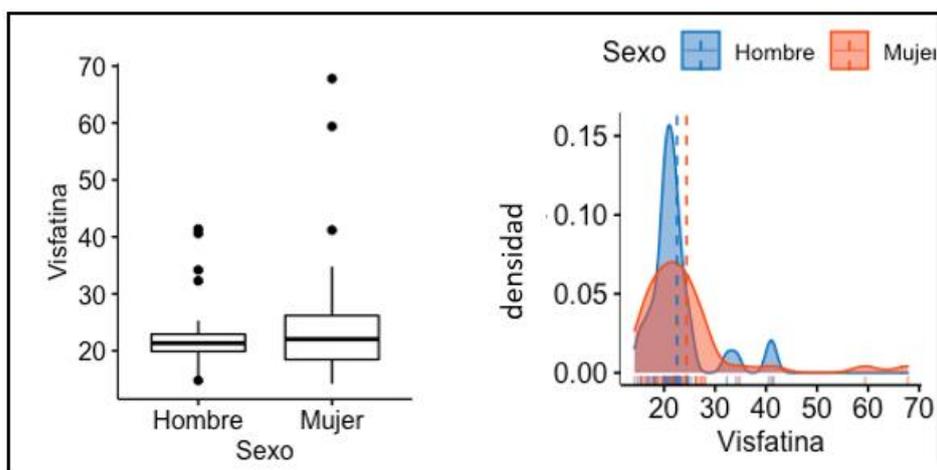


Figura 28. Diferencias en los niveles plasmáticos de visfatina según el sexo.

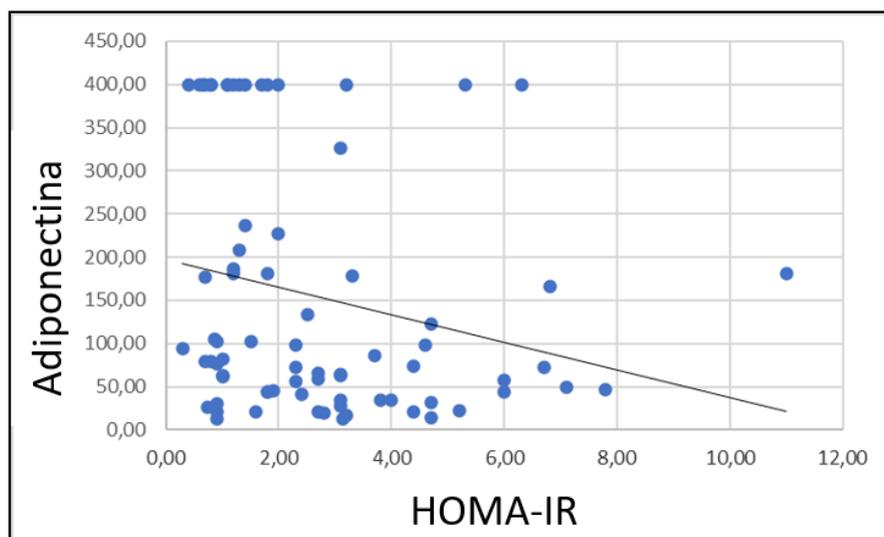
#### 4.6 RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LAS ADIPOQUINAS

En la tabla 13 se muestra la relación entre las adipoquinas, las variables antropométricas (IMC y PA), y los valores de HOMA-IR en los pacientes con HS.

Variable	IMC	P.abdominal	HOMA-IR
<b>Adiponectina</b>	$r = -0,272$ $p = 0,017$	$r = -0,335$ $p = 0,003$	$r = -0,227$ $p = 0,0042$
<b>Leptina</b>	$r = 0,568$ $p < 0,0001$	$r = 0,454$ $p < 0,0001$	$r = 0,395$ $p < 0,001$
<b>Resistina</b>	$r = 0,104$ $p = 0,371$	$r = 0,138$ $p = 0,234$	$r = 0,348$ $p = 0,002$
<b>Visfatina</b>	$r = 0,212$ $p = 0,065$	$r = 0,146$ $p = 0,210$	$r = -0,081$ $p = 0,496$

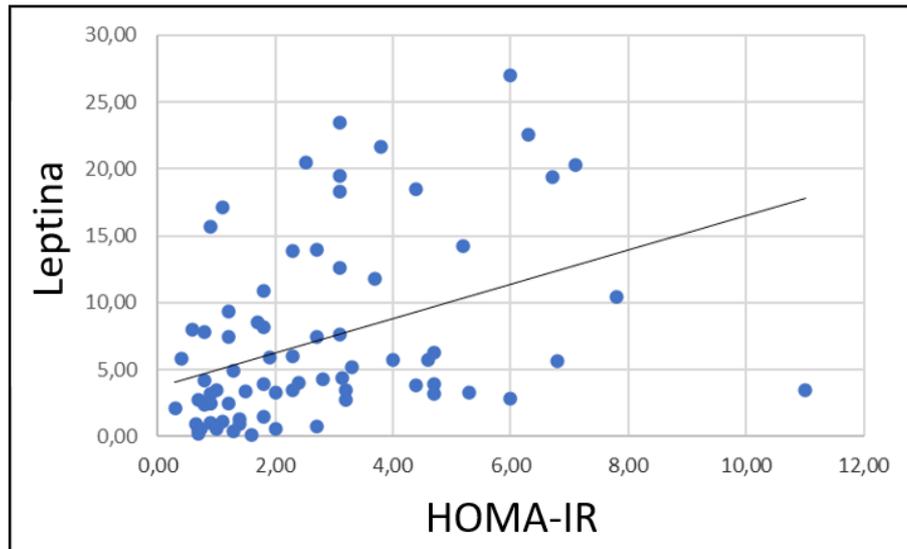
Tabla 13. Correlación de las adipoquinas con el IMC, PA y HOMA-IR.

Como puede apreciarse en la tabla anterior, en los pacientes con HS las concentraciones plasmáticas de la adiponectina se correlacionaban negativamente con el IMC y el PA. Además, se observó también una correlación negativa y estadísticamente significativamente entre los valores del HOMA-IR y los niveles plasmáticos de adiponectina ( $r=-0,227$ ;  $p=0,004$ ) en el grupo de pacientes con HS (Figura 29).

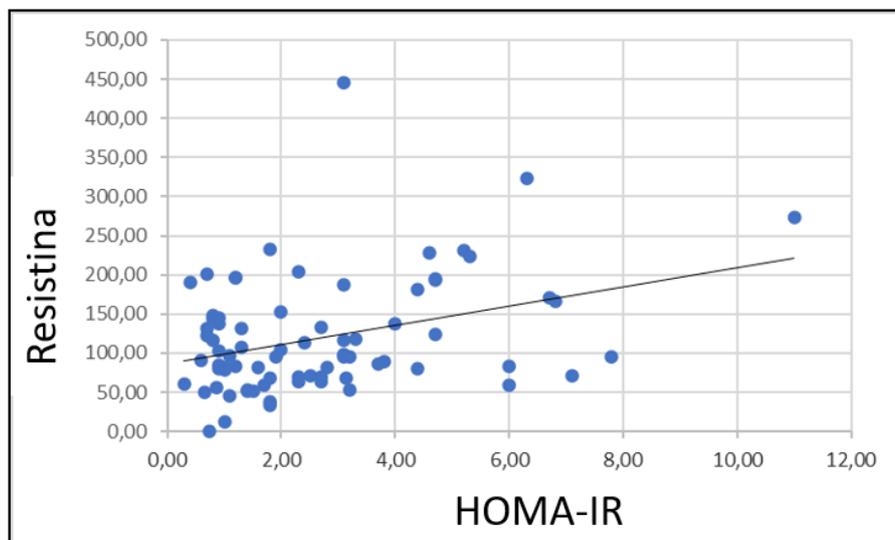


**Figura 29. Correlación entre los valores plasmáticos de adiponectina y los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS.**

En los pacientes con HS, las concentraciones plasmáticas de la leptina se correlacionaban positivamente con el IMC y el PA, a diferencia del caso de la resistina, en que no observamos correlación significativa entre sus valores y estas variables antropométricas. Por otra parte, observamos una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores del HOMA-IR y los niveles séricos de la leptina ( $r=0,395$ ;  $p<0,001$ ) y la resistina ( $r=0,348$ ;  $p=0,002$ ) (Figuras 30 y 31).



**Figura 30.** Correlación entre los valores plasmáticos de leptina y los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS.



**Figura 31.** Correlación entre los valores plasmáticos de resistina y los valores de HOMA-IR en el grupo de pacientes con HS.

En el caso de la visfatina, no se observó ninguna correlación significativa entre sus valores séricos, las variables antropométricas y el HOMA-IR.

En los pacientes con HS, se evidenció que los niveles plasmáticos de la adiponectina se relacionaban inversamente con la presencia de RI (OR 0,994 [CI 95%,

0,989-0,999;  $p=0,023$ ]). Además, en estos pacientes las concentraciones plasmáticas de la resistina se asociaban de forma positiva con la RI (OR 1,012 [CI 95%, 1,001-1,024;  $p=0,03$ ]). Estos resultados continuaron siendo estadísticamente significativos después de realizar el ajuste por edad, sexo, IMC y hábito tabáquico.

#### **4.7 RELACIÓN ENTRE LA RESISTENCIA A LA INSULINA, LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LAS ADIPOQUINAS Y LA GRAVEDAD DE LA HS**

Para determinar si la gravedad de la enfermedad cutánea podía influir en la asociación entre la HS y la RI, realizamos un estudio comparativo entre los dos grupos de pacientes con HS clasificados según la escala de gravedad HS-PGA (<3 o  $\geq 3$ ) (Tabla 14). Aunque los pacientes del grupo con HS moderada-severa-muy severa presentaron mayor prevalencia de RI (52,3%) que los pacientes con HS mínima-muy leve-leve (31,3%), esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p=0,06$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas entre los dos subgrupos respecto a la prevalencia de SM.

En lo que respecta a la relación entre la gravedad de la HS y los niveles de adipoquinas, los pacientes con las formas más graves de HS mostraron niveles más elevados de leptina, resistina y visfatina, pero inferiores de adiponectina. Sin embargo, estas diferencias observadas tampoco resultaron estadísticamente significativas.

En la tabla 14, observamos como los pacientes con formas más graves de HS eran de mayor edad y presentaban valores superiores de PCR, triglicéridos, así como de HbA1c.

<i>Variable</i>	<i>PGA &lt; 3 (n = 32)</i>	<i>PGA ≥ 3 (n = 44)</i>	<i>p</i>
Edad (años)	39,1 ± 11,6	45,2 ± 11,4	<b>0,03</b>
Sexo, varones (%)	43,8	50	0,59
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 ± 5,5	30,2 ± 5,2	0,08
Perímetro abdominal (cm)	95,8 ± 15,3	102,1 ± 12,6	0,05
TA sistólica (mmHg)	130,2 ± 17,4	133,9 ± 15,8	0,33
TA diastólica (mmHg)	79,0 ± 10,1	83,9 ± 16,0	0,13
PCR	0,23 (0,12-0,58)	0,55 (0,29-0,97)	<b>0,004</b>
HbA1c (%)	5,0 ± 0,6	5,3 ± 0,6	<b>0,025</b>
LDL-c (mg/dl)	112,5 ± 26,6	120,6 ± 36,1	0,28
HDL-c (mg/dl)	49,5 (42,0-62,0)	45,5 (41,0-55,8)	0,15
Triglicéridos(mg/dl)	81,1 ± 37,4	107,8 ± 47,4	<b>0,01</b>
Glucosa (mg/dl)	93,8 ± 15,8	95,7 ± 12,2	0,56
Insulina (μUI/ml)	7,1 (4,4-16,9)	11,4 (8,1-16,7)	0,08
HOMA-IR	1,5 (0,0-3,55)	2,61 (1,22-3,68)	0,17
SM (%)	25,0	40,9	0,14
Adiponectina (μg/l)	89,8 (47,5-202,5)	73,0 (34,6-381,7)	0,68
Leptina (ng/ml)	3,5 (1,7-7,1)	5,8 (3,2-13,9)	0,05
Resistina (ng/ml)	85,3 (53,8-160,3)	104,3 (79,6-151,1)	0,14
Visfatina (ng/ml)	21,1 (17,7-24,6)	21,9 (19,9-24,4)	0,28

**Tabla 14.** *Parámetros del estudio en función de la gravedad de la enfermedad en el grupo de pacientes con HS. Valores expresados como media ± DE o mediana (IQR) según el tipo de variable.*

#### 4.8 ADIPOQUINAS PLASMÁTICAS Y RIESGO DE HS

Los resultados del análisis de regresión logística de diversas variables que potencialmente podrían estar relacionadas con el desarrollo de HS, ajustadas por edad, sexo, IMC y hábito tabáquico, se muestran en la tabla 15.

<i>Variable</i>	<i>Coficiente- <math>\beta</math></i>	<i>OR (CI 95%)</i>	<i>p</i>
Fumador activo (sí)	2,179	8,84 (1,77-44,2)	0,008
Resistina (ng/ml)	0,016	1,016 (1,003-1,03)	0,016
Visfatina (ng/ml)	0,794	2,21 (1,55-3,15)	< 0,0001

**Tabla 15. Factores de riesgo ajustados para el desarrollo de HS. Valores expresados como mediana (IQR).**

Como queda reflejado en la tabla 15, los niveles séricos elevados de resistina y visfatina se relacionaban con un aumento en el riesgo de desarrollar HS. La inclusión de otras variables como la HTA, dislipemia o el SM no modificaron estos resultados.

## **5.DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

### 5.1 RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

En el presente estudio nos hemos planteado, como uno de los objetivos principales, conocer la prevalencia de la RI en la HS. Nuestros resultados revelan que los pacientes no diabéticos con HS presentaban valores significativamente más elevados de HOMA-IR, como marcador de insulino-resistencia, así como una mayor prevalencia de RI (definida como HOMA-IR>2,5), en comparación con los sujetos del grupo control. Concretamente, el 43% de nuestros pacientes con HS fue clasificado como resistente a la insulina, frente al 16% de los controles sanos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

Estos resultados sugieren que la HS puede predisponer o favorecer el desarrollo de la RI en los pacientes con esta enfermedad. En este sentido, consideramos que la elevada prevalencia de sobrepeso u obesidad observada en nuestros pacientes con HS podría haber influido en los resultados obtenidos. Es un hecho bien conocido que la obesidad, que está implicada en la etiología, el pronóstico y la respuesta terapéutica de la HS, es un estado de inflamación crónico de bajo grado asociado con RI. Sin embargo, debe señalarse que en nuestro estudio, incluso después de ajustar por el IMC, los valores de HOMA-IR continuaban siendo significativamente más elevados en los pacientes con HS que en los controles. Este hecho indica que otros factores diferentes al sobrepeso u obesidad estarían implicados en la asociación entre la HS y la RI, y que la HS representaría un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insulino-resistencia.

En la revisión de la literatura, hemos comprobado que los trabajos dirigidos al estudio y la evaluación de la RI en la HS son muy escasos. Según nuestro conocimiento, sólo existen tres trabajos publicados sobre el tema, incluyendo el de nuestro grupo<sup>(198–200)</sup>(Tabla 16). Monfrecola *et al.*<sup>(198)</sup> publicaron en 2016 un estudio en el que se encontraron valores de HOMA-IR significativamente más altos en los pacientes con HS respecto al grupo control ( $2,8\pm 1,32$  vs.  $1,50\pm 0,79$ ;  $p=0,023$ ). No obstante, este estudio incluyó una muestra muy reducida de sólo 10 pacientes con HS. Más recientemente,

Akdogan *et al.*<sup>(199)</sup> también hallaron valores de HOMA-IR significativamente mayores en su grupo de pacientes con HS (n=40) que en los controles (4,31±3,69 frente a 2,17±1,46; p=0,001). Sin embargo, en este estudio se observó que, al realizar el ajuste por IMC y tabaquismo, el nivel de significación fue límite (p=0,05), hecho probablemente relacionado con el tamaño relativamente pequeño de la muestra poblacional. Otra conclusión interesante de este estudio fue que los niveles incrementados de insulina plasmática podrían representar un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HS.

<i>Autores</i>	<i>N</i>	<i>HOMA-IR</i>	<i>p</i>	<i>Prevalencia de RI (%)</i>	<i>p</i>
<b>Monfrecola <i>et al.</i></b>	Pacientes con HS: 10	2,8 ± 1,32	0,023	NE	NE
	Controles: 10	1,50 ± 0,79		NE	
<b>Akdogan <i>et al.</i></b>	Pacientes con HS: 40	4,31±3,69	0,001	NE	NE
	Controles: 40	2,17 ± 1,46		NE	
<b>Vilanova <i>et al.</i></b>	Pacientes con HS: 76	2,0 (1,0-3,6)	0,01	43,4%	0,001
	Controles: 61	1,5 (0,9-2,3)		16,4%	

**Tabla 16. Estudios publicados sobre la relación entre RI y la HS. NE: no especificada.**

En nuestro estudio, al igual que en los previamente referidos<sup>(198–200)</sup>, se observó una mayor prevalencia de RI en pacientes con las formas más graves de HS (PGA≥3) con respecto a los que presentaban cuadros más leves (PGA<3), aunque sin llegar a alcanzar significación estadística (p=0,06). En este contexto, es interesante señalar que tampoco se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad de la HS, el SM y la aterosclerosis subclínica. Por otra parte, aunque los pacientes varones con HS de nuestro estudio presentaban valores más elevados de HOMA-IR que las mujeres, la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa.

El reducido número de estudios sobre la RI en la HS publicados en la literatura, contrasta con los numerosos trabajos que han evaluado esta alteración metabólica en pacientes con otras enfermedades inflamatorias crónicas. Así, es un hecho bien conocido la elevada prevalencia de RI en la AR<sup>(108)</sup>, considerada clásicamente como el prototipo de enfermedad crónica inflamatoria. Asimismo, se ha observado también una alta frecuencia de RI en pacientes con otras enfermedades reumatológicas y/o autoinmunes como la EA<sup>(190)</sup> o el LES<sup>(148)</sup>. Por otra parte, también está claramente establecida la asociación de la RI con la psoriasis<sup>(107)</sup>. Otras enfermedades dermatológicas que han sido relacionadas con la RI son el acné, la rosácea, la alopecia androgenética, la alopecia areata o el vitíligo, entre otras<sup>(201)</sup>.

Resulta interesante señalar que la insulino-resistencia es también una característica típica de varias entidades que han sido relacionadas con la HS; así tenemos el caso del SOP, estrechamente ligado a la RI y a la hiperinsulinemia<sup>(202)</sup>, y cuya asociación con la HS es, asimismo, bien conocida<sup>(203)</sup>. Por otra parte, destaca la EHGNA, considerada como el componente “hepático” del SM, y que está estrechamente asociada a la RI<sup>(204)</sup>. En este sentido, debemos señalar que se ha observado recientemente una elevada prevalencia de EHGNA en pacientes con HS, independientemente de los factores de riesgo metabólicos clásicos<sup>(111)</sup>.

Los mecanismos subyacentes exactos que podrían justificar la asociación entre la HS y la RI no han sido aún dilucidados, aunque es un hecho bien conocido que la inflamación crónica favorece la aparición de insulino-resistencia. En este sentido, el estado inflamatorio crónico que está presente en la HS, con la existencia de niveles circulantes elevados de citoquinas proinflamatorias implicadas en la patogenia de la enfermedad, podrían favorecer la aparición de RI y explicar la asociación entre ésta y la HS. Así, se sabe que el TNF- $\alpha$ , que desempeña un papel patogénico evidente en la HS, ejerce también sus efectos en los adipocitos y en las células musculares donde genera defectos en la señalización de la insulina<sup>(205)</sup>. En línea con lo anterior, se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  disminuye la actividad de la tirosin-kinasa del receptor de la insulina y la señalización de la insulina a través de las vías de la MAP-kinasa. Asimismo, el TNF- $\alpha$  puede inducir la supresión de la producción de determinadas adipocinas, como la adiponectina<sup>(206)</sup>, reduciendo de ese modo la actividad de la insulina<sup>(207)</sup> y

contribuyendo además a la disfunción endotelial<sup>(208)</sup>. Este aspecto guarda relación con el papel de las adipocinas en la RI, como se comentará con detalle más adelante.

En relación con lo previamente expuesto, es interesante resaltar que los fármacos que bloquean el TNF- $\alpha$ , como el infliximab y el adalimumab, han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la psoriasis<sup>(209–211)</sup>. En este sentido, debe señalarse que el 30% de nuestros pacientes con HS estaban recibiendo tratamiento con antagonistas del TNF- $\alpha$  en el momento de realizar el estudio; por ello, es probable que el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  hubiera mejorado la sensibilidad a la insulina en estos pacientes, subestimando la prevalencia real de la RI.

La IL-6 es otras de las citoquinas proinflamatorias implicadas en la patogenia de la HS que podría favorecer el desarrollo de la RI. Aunque la presencia tisular de IL-6 es un hecho normal, un exceso en su producción genera inflamación la cual induce insulino-resistencia. De esta forma, la producción excesiva y mantenida de IL-6 bloquea la fosforilación del receptor de la insulina mediante la estimulación de la proteína supresora de la señalización por citoquinas-3 (SOCS-3), que es un inhibidor potencial de la cascada de señalización de la insulina<sup>(212)</sup>. Además, entre los diversos efectos metabólicos que ejerce la IL-6 también destaca la lipólisis en el tejido adiposo que promueve la gluconeogénesis hepática y la RI en el hígado<sup>(26,155)</sup>. Por otra parte, también es conocido que la IL-1 $\beta$  desempeña un importante papel en el estado inflamatorio de bajo grado asociado a la obesidad y en la insulino-resistencia<sup>(5)</sup>.

Algunos autores consideran que el mecanismo fundamental que explicaría la mayor prevalencia de RI observada en la HS sería la desregulación en la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una serina/treonina kinasa que regula la vía de señalización molecular del fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) /Akt. La vía de la mTOR es una vía de señalización molecular básica que está involucrada en la regulación de los procesos metabólicos, la diferenciación y proliferación celular, la angiogénesis, así como en la modulación del sistema inmune y los mecanismos de autofagia<sup>(213)</sup>. De acuerdo con esto, la hiperactivación de la vía de la mTOR se ha relacionado con diversos trastornos genéticos y enfermedades neurodegenerativas, inmunomediadas y

endocrino-metabólicas<sup>(214,215)</sup>. La mTORC1, uno de los dos complejos proteicos formados a partir de la mTOR, promueve la RI en el tejido adiposo inhibiendo la vía de señalización de la hormona<sup>(216,217)</sup>. Asimismo, diversos estudios han demostrado que la hiperactivación de la vía mTOR puede provocar alteraciones del metabolismo lipídico y favorecer la progresión de la DM. En su serie de pacientes con HS, Monfrecola *et al.*<sup>(198)</sup> observaron que la expresión del gen de la mTOR estaba incrementada en la piel lesional y no lesional de pacientes con HS, y se correlacionaba estrechamente con la gravedad de la HS. Asimismo, también encontraron una correlación entre la actividad incrementada de la mTOR y la presencia de RI en estos pacientes. En línea con esto, debe señalarse que el fármaco TNF- $\alpha$  adalimumab ha demostrado disminuir la actividad de la mTOR y mejorar la sensibilidad a la insulina<sup>(198,218)</sup>.

Otros factores que podrían desempeñar un papel en la asociación entre la HS y la RI serían la estimulación de los receptores Toll-like, el factor de transcripción FoxO1, y el papel de determinadas adipoquinas, como se comentará en el apartado correspondiente<sup>(155,219,220)</sup>.

En referencia a la asociación entre la HS y la RI, es también interesante destacar que determinados fármacos hipoglucemiantes, como la metformina, tienen un efecto beneficioso en el control de la enfermedad cutánea. Es conocido que la metformina disminuye la producción hepática de glucosa, mejora la sensibilidad de las células periféricas a la insulina, y facilita el paso de glucosa al interior celular, disminuyendo así los niveles circulantes de glucosa e insulina<sup>(221)</sup>. Aunque el mecanismo de actuación en la HS no está totalmente aclarado, se ha sugerido que parte de los efectos beneficiosos en esta enfermedad podrían tener relación con una mejoría de la RI en estos pacientes<sup>(77,78)</sup>.

Como se ha reseñado previamente, los pacientes con HS tienen una prevalencia incrementada de aterosclerosis subclínica y un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares mayores que los controles, independientemente de los FRCV tradicionales<sup>(135)</sup>. Asimismo, se ha observado que las calculadoras de RCV aplicadas a la población general, como el algoritmo de Framingham o la tabla SCORE, subestiman el riesgo real de los pacientes con HS<sup>(196,197)</sup>. En este sentido, el proceso inflamatorio

crónico de la HS y el desarrollo de la insulino-resistencia, podrían explicar en cierta manera el RCV incrementado que presentan estos pacientes. En línea con esto, existen diferentes mecanismos que relacionan la RI con la ECV. Así, en un estado de insulino-resistencia, se produce un descenso de la producción de óxido nítrico (ON) por el endotelio vascular<sup>(222,223)</sup>. El ON es una molécula anti-aterosclerótica que, además de su función vasodilatadora, inhibe la agregación plaquetaria y la interacción de los leucocitos con el endotelio. Por otra parte, en situaciones de RI existe una activación de factores vasoconstrictores y protrombóticos. Todo ello favorece el desarrollo de la disfunción endotelial, que es una fase precoz del proceso aterogénico con la aparición posterior de aterosclerosis y el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, como IAM o ACVs.

La RI constituye también un factor clave en el desarrollo de trastornos metabólicos como la DM tipo 2 o el SM. En este sentido, nosotros hemos encontrado en el presente estudio, y en concordancia con estudios previos<sup>(110,128,129,224)</sup>, una prevalencia aumentada y estadísticamente significativa de SM en pacientes con respecto al grupo control.

En el meta-análisis llevado a cabo por Tzellos *et al.*<sup>(128)</sup>, en el que se evaluaron nueve estudios observacionales acerca de la HS y el SM que incluyeron 6.174 pacientes afectados de HS y 24.993 controles, se demostró una asociación estadísticamente significativa entre HS y el SM (OD 2,22, 95%CI: 1,62-3,06, I<sup>2</sup> = 77%, p<0,001) (Figura 32).

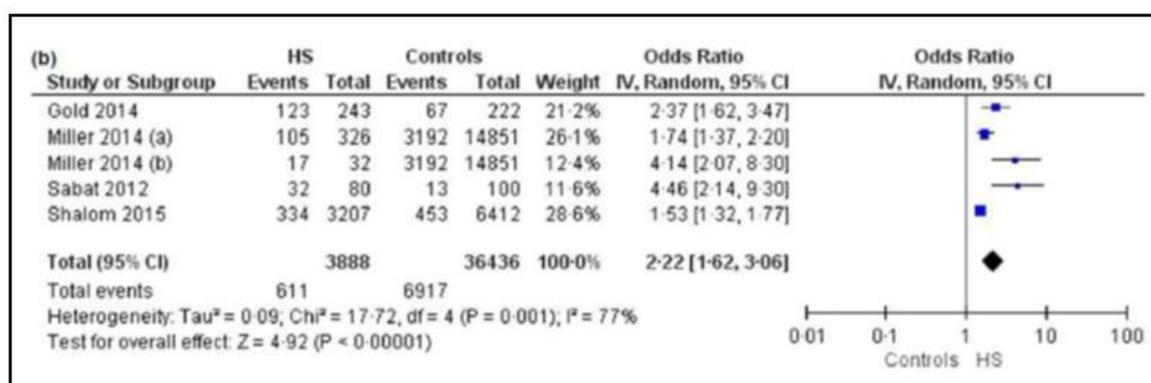


Figura 32. Asociación HS-SM. Extraído de Tzellos, et al. Br J Dermatol. 2015;173(5): 1142–55<sup>(128)</sup>.

En concordancia con dicho meta-análisis, en nuestro estudio se evidenció una prevalencia significativamente aumentada de obesidad abdominal y de glucosa alterada en ayunas, así como niveles significativamente disminuidos de HDL-colesterol. Nuestros resultados también reflejaron que los valores de TA sistólica y TA diastólica fueron significativamente más altos en los pacientes con HS, resultados que concuerdan con dos de los artículos<sup>(103,129)</sup> incluidos en este meta-análisis<sup>(128)</sup>.

Más recientemente, Rodríguez-Zuñiga *et al.*<sup>(224)</sup> publicaron otro trabajo donde se incluyeron estudios observacionales acerca de la HS y el SM en la población adulta y pediátrica. Se evaluaron cinco estudios, incluyendo 3.950 pacientes con HS. Se observó que los pacientes con HS tenían aproximadamente un 80% más de riesgo de presentar SM si se comparaban con los controles. Estudios realizados en centros dermatológicos hospitalarios de tercer nivel (OR 2,82, IC del 95%, 0,58-5,06) mostraron una mayor asociación con el SM comparados con estudios realizados en la población general (OR 1,78, IC del 95%, 1,34-2,22). Los estudios que incluyeron una población pediátrica también mostraron una asociación significativa con el SM (OR 2,10, IC del 95%, 1,58-2,2). En concordancia con estudios previos, y al igual que lo observado en el caso de la RI, no hemos podido establecer una correlación entre la gravedad de la HS y la prevalencia del SM.

La prevalencia incrementada de RI y SM en pacientes con HS tiene importantes implicaciones clínicas. En este contexto, es interesante señalar que Eddy *et al.* han demostrado que la prevención de la RI podría reducir el riesgo de IAM hasta en un 42% en adultos jóvenes<sup>(147)</sup>. De acuerdo con esto, es fundamental realizar un control estricto de los FRCV en los pacientes con HS, incluyendo el control periódico de los niveles de glucemia. Por otra parte, desde el punto de vista del dermatólogo, la reducción de la carga inflamatoria en estos pacientes podría repercutir positivamente en los trastornos metabólicos asociados a la HS. En este sentido, el empleo de fármacos como la metformina o los antagonistas del TNF- $\alpha$ , además de proporcionar una mejoría clínica, podrían prevenir y controlar el desarrollo de RI en estos pacientes.

## 5.2 ADIPOQUINAS CIRCULANTES EN LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

Uno de los principales factores que determinan el desarrollo de insulino-resistencia asociada a la obesidad, es el cambio en el patrón de la secreción de las adipoquinas por el tejido adiposo de los pacientes obesos. Entre las adipoquinas implicadas en la génesis de la RI se encuentran diversas citoquinas con efectos antiinflamatorios y proinflamatorios. En este sentido, las adipoquinas participan en la regulación de los procesos inflamatorios y la respuesta inmune, y están también implicadas en la patogenia de diversas enfermedades inflamatorias crónicas. Considerando estos aspectos, otros objetivos planteados en este trabajo fueron determinar los niveles circulantes de cuatro de las principales adipoquinas (adiponectina, leptina, resistina y visfatina) en pacientes con HS y controles, e investigar si existía relación entre sus niveles plasmáticos, la presencia de RI y la gravedad de la HS.

Los resultados de nuestro estudio muestran que la secreción de estas adipoquinas estaba significativamente alterada en los pacientes con HS. Es un hecho conocido que en los estados de obesidad existe una desregulación en la secreción de las adipoquinas<sup>(153,155,166)</sup>. Sin embargo, nosotros observamos que los niveles séricos de adiponectina, resistina y visfatina de los pacientes con HS continuaban siendo significativamente diferentes con respecto a los del grupo control, incluso después de ajustar por edad, sexo e IMC; por tanto, esas diferencias no podían atribuirse a factores antropométricos o demográficos. Sin embargo, no hemos encontrado una correlación entre las concentraciones séricas de las adipoquinas séricas y la gravedad de la HS.

El estudio de los niveles plasmáticos de las adipoquinas ha sido ampliamente investigado en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la AR o la psoriasis<sup>(173-175,194)</sup>. En el año 2017, Kyriakou *et al.*<sup>(225)</sup> publicaron un meta-análisis en el que se incluyeron un total de 38 estudios que analizaban las adipoquinas en pacientes con psoriasis. En esta publicación se concluyó que la leptina (modelo de efectos aleatorios, diferencia de medias, DM= 5,64ng/ml, IC 95%: 3,00-8,29; p <0,0001) y la resistina (modelo de efectos aleatorios, DM= 4,66ng/ml, IC 95%: 2,62-6,69; p<0,0001)

presentaban concentraciones significativamente superiores en pacientes con psoriasis, mientras que los niveles de la adiponectina (modelo de efectos aleatorios, DM=  $-1,87$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , IC 95%:  $-2,76$  a  $-0,98$ ;  $p < 0,0001$ ) eran menores en estos pacientes que en los controles sanos.

Por el contrario, apenas existen trabajos en la literatura en los que se investiguen los niveles circulantes de las adipoquinas en la HS. Hasta donde nosotros conocemos, solo existen dos estudios publicados sobre el tema en pacientes con HS<sup>(167,199)</sup>, excluyendo el de nuestro grupo. En el primero de ellos, Malara *et al.*<sup>(167)</sup> cuantificaron los niveles plasmáticos de adiponectina, leptina y resistina en 30 pacientes con HS y los compararon con los de 20 controles sanos, 32 pacientes obesos no diabéticos, y con 39 pacientes con psoriasis. Los principales datos del estudio quedan reflejados en la tabla 17.

Variable	Casos HS (n=30)	Controles Sanos (n=20)	Controles Obesos no DM (n=32)	Controles Psoriasis (n=39)
IMC (kg m <sup>-2</sup> )	33,9 ± 11,2	< 25	49 ± 9,2	26,1 ± 4,7
Niveles adiponectina ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	7,8 ± 6,1	17,1 ± 7,5	5,5 ± 3,7	10,6 ± 5,6
Niveles leptina (ng mL <sup>-1</sup> )	41,1 ± 26,4	14,3 ± 18,1	80 ± 38	15,3 ± 16,6
Niveles resistina (ng mL <sup>-1</sup> )	16,7 ± 7,9	10 ± 4,8	20,3 ± 10	6,9 ± 1,6

**Tabla 17.** Niveles plasmáticos de las adipoquinas e IMC en los diferentes grupos del estudio de Malara *et al.*<sup>(167)</sup>. Valores expresados como media ± DE.

En el segundo de los estudios, publicado por Akdogan *et al.*<sup>(199)</sup>, y al que se ha hecho ya referencia previamente, se investigó la concentración plasmática de visfatina en 40 pacientes con HS y 40 controles. Es interesante resaltar que nuestro estudio es el primero en el que se analizaron las cuatro adipoquinas juntas.

### 5.2.1 Adiponectina en la hidradenitis supurativa

La adiponectina y la leptina, dos de las principales adipoquinas, tienen efectos antagonistas sobre la inflamación subclínica y el metabolismo glucídico. A diferencia de la leptina, los efectos antiinflamatorios de la adiponectina son bien conocidos. Así, se sabe que esta adipoquina disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-6, la IL-17 y la IL-21, e incrementa la producción de mediadores antiinflamatorios como la IL-10 y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-R1A)<sup>(157-159,162)</sup>. Asimismo, también reduce la actividad fagocítica de los macrófagos y la adhesión de las células mononucleares. En línea con esto, los niveles bajos de la adiponectina también pueden contribuir al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas, al disminuir el efecto inductor que esta adipoquina ejerce sobre la fagocitosis de células apoptóticas, cuya acumulación puede originar disfunción del sistema inmune e inflamación<sup>(154)</sup>. Además, también debe resaltarse que los niveles descendidos de adiponectina pueden favorecer un aumento de la actividad de la mTOR, que en condiciones normales es inhibida por esta adipoquina<sup>(226)</sup>.

En nuestro estudio, los niveles circulantes de adiponectina se encontraban significativamente disminuidos en los pacientes con HS con respecto al grupo control, y se correlacionaban de forma inversa con el IMC y el PA. Estas diferencias permanecían siendo significativas después de ajustar por el IMC. Nuestros resultados son concordantes con los observados por Malara *et al.*<sup>(167)</sup> No obstante, estos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores séricos de la adiponectina entre el grupo de pacientes con HS y el grupo de pacientes con psoriasis. Por otra parte, otro hallazgo reseñable de nuestro estudio, es que la adiponectina fue la única adipoquina que mostró diferencias entre ambos sexos, siendo las concentraciones plasmáticas significativamente más altas en mujeres.

Es interesante señalar que determinadas citoquinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, pueden suprimir la producción de adiponectina en los adipocitos<sup>(227)</sup>. En este sentido, es posible que la actividad incrementada de estos mediadores en la HS pudiera causar un descenso en la secreción de la adiponectina en estos pacientes, explicando así la baja concentración sanguínea encontrada.

Nosotros no encontramos asociación entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina y la gravedad de la HS. Sin embargo, pudimos observar que los valores plasmáticos de esta proteína se correlacionaban de forma negativa con el índice HOMA-IR, como parámetro de RI. Este hecho indica que los niveles séricos disminuidos de adiponectina podrían ser un biomarcador de insulino-resistencia en pacientes con HS. Los mecanismos por los que la hipoadiponectinemia puede contribuir a la RI podrían explicarse teniendo en cuenta la reducción consecuyente de los efectos que la adiponectina ejerce en condiciones fisiológicas; entre ellos: a) el bloqueo de la apoptosis de las células  $\beta$  pancreáticas y el incremento de la secreción de insulina inducida por glucosa, b) el aumento de la oxidación de los ácidos grasos y la captación de glucosa por las células musculares esqueléticas y c) la inhibición de las enzimas implicadas en la gluconeogénesis<sup>(228)</sup>.

Los efectos beneficiosos de la adiponectina sobre el sistema CV se han relacionado fundamentalmente con sus efectos antiaterogénicos y antidiabéticos. Por el contrario, los niveles bajos de adiponectina se han asociado independientemente con un GIM-c aumentado, como marcador de aterosclerosis subclínica, en pacientes con RCV bajo-moderado<sup>(229)</sup>. El papel que podría desempeñar la hipoadiponectinemia en la aterogénesis acelerada que presentan los pacientes con HS deberá ser evaluado en futuros estudios.

### 5.2.2 Leptina en la hidradenitis supurativa

La leptina, proteína producida fundamentalmente por los adipocitos, es considerada como una adipocina proinflamatoria que contribuye al estado inflamatorio de bajo grado que presentan los individuos obesos o con sobrepeso. Los niveles séricos de leptina dependen fundamentalmente de la cantidad de grasa corporal. En este sentido, nosotros observamos una correlación positiva y significativa entre los niveles plasmáticos de leptina, el PA y el IMC. Sin embargo, su síntesis también es estimulada por citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-1<sup>(176)</sup>. En pacientes con DM tipo 2, se ha observado una correlación positiva entre los niveles séricos de leptina, el IMC y la RI<sup>(230)</sup>. Asimismo, la insulino-resistencia puede contribuir indirectamente a la hiperleptinemia, habiéndose descrito que la hiperinsulinemia, frecuentemente asociada a la obesidad, podría incrementar los niveles plasmáticos de leptina<sup>(230)</sup>. Por otra parte, la leptina ha sido implicada en la patogénesis del proceso aterosclerótico, y sus niveles séricos elevados se relacionan con eventos cardiovasculares mayores, como el IAM y los ACVs<sup>(170-171)</sup>.

En el presente estudio, encontramos niveles circulantes de leptina significativamente más elevados en los pacientes con HS que en el grupo control; además, estos niveles se correlacionaban positivamente con el HOMA-IR en los pacientes con HS. Sin embargo, tanto las diferencias observadas entre pacientes y controles en los niveles de leptina, como la correlación de éstos con el HOMA-IR, dejaron de ser estadísticamente significativas tras ajustar por el IMC. En este contexto, es interesante destacar que en el estudio de Malara *et al.*<sup>(167)</sup> los niveles de leptina fueron también significativamente superiores en los pacientes con HS respecto a los controles sanos y a los pacientes con psoriasis; sin embargo, el grupo de sujetos obesos presentó niveles superiores y estadísticamente significativos respecto a los pacientes con HS. Este hecho sugiere que en nuestros pacientes con HS, los niveles plasmáticos elevados de leptina parecen estar más relacionados con la adiposidad, algo que ha sido también documentado en algunos estudios de pacientes con psoriasis<sup>(225)</sup>.

### 5.2.3 Resistina en la hidradenitis supurativa

Los pacientes con HS de nuestro estudio presentaban concentraciones plasmáticas de resistina significativamente más altas que las detectadas en los sujetos del grupo control. Estos resultados están en concordancia con los observados en el único trabajo previo en que se ha estudiado esta adipoquina en la HS. En ese estudio, Malara *et al.*<sup>(167)</sup> comprobaron que los niveles séricos de resistina eran significativamente más elevados en los pacientes con HS que en los controles ( $p=0,0237$ ) y en los pacientes con psoriasis ( $p<0,001$ ); sin embargo, entre los sujetos obesos no diabéticos y los pacientes con HS las diferencias no fueron significativas (Tabla 17). Estos autores también observaron que los niveles séricos de resistina se correlacionaban positivamente con el IMC en todos los grupos del estudio, algo que no hemos observado en nuestro trabajo.

La resistina es una adipoquina que en humanos es producida mayoritariamente por los macrófagos del tejido adiposo y los monocitos circulantes en sangre periférica, aumentando su expresión durante la diferenciación de éstos a macrófagos<sup>(177,178)</sup>. Este hecho podría justificar la correlación débil que se ha observado en general entre los niveles de resistina y el IMC<sup>(180)</sup>. Por otra parte, la producción de la resistina por los monocitos-macrófagos sugiere que podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias crónicas. De acuerdo con esto, se han observado niveles plasmáticos elevados de resistina en diversas entidades como la AR, la EA o la psoriasis<sup>(174,184,225)</sup>.

En nuestro estudio no observamos la existencia de una correlación entre los niveles de resistina y la gravedad de la HS. Sin embargo, pudimos comprobar que la resistina se asociaba de forma independiente a un riesgo incrementado de desarrollar HS; por tanto, los niveles séricos elevados de esta adipoquina podrían estar implicados en la patogenia de la HS. En este sentido, debe señalarse que la resistina estimula la producción por los monocitos de citoquinas que han sido implicadas en la patogénesis de la HS, como la IL-1 $\beta$ , la IL-6, y el TNF- $\alpha$ <sup>(179)</sup>, las cuales estimulan a su vez la producción de mayores cantidades de resistina. Asimismo, otro aspecto que apoya el

papel proinflamatorio de la resistina es su capacidad para estimular la producción de factores como la VCAM-1 y la proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-1)<sup>(179)</sup>.

Otro hallazgo interesante del presente estudio es que observamos una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles circulantes de resistina y los valores del HOMA-IR en los pacientes con HS. En humanos, la resistina fue considerada inicialmente como una proteína estrechamente relacionado con la obesidad, el desarrollo de RI y la DM tipo 2<sup>(231,232)</sup>; sin embargo, la asociación entre la resistina y la RI no ha sido consistentemente observada en otros estudios, y actualmente es un tema controvertido<sup>(153,194,195)</sup>. Nuestra experiencia en este estudio indica que la resistina puede tener un papel importante en el desarrollo de la RI en los pacientes con HS, y que podría considerarse como un biomarcador de insulino-resistencia en estos pacientes.

### 5.2.4 Visfatina en la hidradenitis supurativa

Los niveles circulantes de visfatina se encontraban significativamente elevados en nuestros pacientes con HS en comparación con los del grupo control, e independientemente del IMC. Estos resultados están en concordancia con los observados por Akdogan *et al.*<sup>(199)</sup>, en el único trabajo publicado sobre esta adipoquina en la HS, excluyendo el nuestro.

La visfatina es otra adipoquina con actividad proinflamatoria que es producida fundamentalmente por los leucocitos y el tejido adiposo visceral. Los niveles séricos de visfatina suelen estar elevados en enfermedades inflamatorias crónicas como la EII, la AR y la psoriasis<sup>(174,175,233)</sup>; además sus niveles son también más altos en los macrófagos presentes en las placas ateroscleróticas carotídeas y coronarias, y en los procesos neoplásicos<sup>(199)</sup>. Como ha sido previamente referido con otras adipoquinas, los niveles elevados de visfatina se asocian con la inflamación endotelial y pueden incrementar la producción de mediadores inflamatorios clásicos<sup>(194,195)</sup>. En este sentido, es interesante señalar que, al igual que Akdogan *et al.*<sup>(199)</sup>, nosotros también hemos observado que los niveles plasmáticos elevados de visfatina podrían ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la HS, pudiendo predisponer, por lo tanto, al desarrollo de la enfermedad.

La visfatina fue considerada inicialmente como un vínculo entre la obesidad de predominio visceral y el desarrollo de RI y DM. Sin embargo, los estudios que han intentado establecer una relación entre la visfatina y el metabolismo de los hidratos de carbono han mostrado resultados contradictorios. No obstante, debe señalarse que se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles séricos de esta adipoquina y la presencia de RI en varias enfermedades como la EA<sup>(190)</sup> o el SOP<sup>(191)</sup>. En nuestro estudio, sin embargo, no hemos podido establecer una relación entre los niveles plasmáticos de visfatina y el HOMA-IR, tras ajustar por los posibles factores de confusión.

### 5.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta algunas limitaciones.

En primer lugar, debe señalarse la limitación inherente al diseño de los estudios tipo caso-control, que no permiten establecer relación de causalidad entre las variables.

En segundo lugar, el carácter unicéntrico del estudio podría limitar la generalización de nuestros resultados.

En tercer lugar, aunque nuestro trabajo es el más amplio publicado en la literatura sobre el estudio de la RI y los niveles plasmáticos de las adipocinas en la HS, otra limitación potencial podría ser el tamaño relativamente pequeño de la muestra. Por este motivo, son precisos futuros estudios longitudinales más amplios sobre el tema.

Por último, otra limitación podría ser que la RI se determinó mediante estimaciones basadas en modelos o índices, y no se empleó el *clamp* hiperinsulinémico euglucémico, aceptado como el método de referencia para determinar la insulino-resistencia en humanos. Sin embargo, por ser una técnica intervencionista, está siendo reemplazada en la mayoría de los estudios epidemiológicos y en los ensayos clínicos por estimaciones basadas en métodos indirectos, como el HOMA-IR, que ha sido ampliamente validado y se considera una alternativa fiable del *clamp* para la determinación de la RI.

## **6.CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES

1. Los pacientes no diabéticos con HS tienen una prevalencia significativamente mayor de RI que los sujetos del grupo control, independientemente de la edad, el sexo y el IMC.
2. En concordancia con otros trabajos publicados, nuestro estudio demuestra que los pacientes con HS presentan una mayor prevalencia de SM que los controles.
3. En los pacientes no diabéticos con HS, los niveles plasmáticos de adiponectina son significativamente menores que los detectados en los sujetos del grupo control.
4. Los niveles plasmáticos de adiponectina son significativamente más bajos en los pacientes varones con HS que en las mujeres con esta enfermedad.
5. Las concentraciones séricas de resistina y visfatina son significativamente más altas en los pacientes no diabéticos con HS que en los controles.
6. La RI, el SM y las alteraciones en los niveles séricos de las adipoquinas no se correlacionan con la gravedad de la HS en pacientes no diabéticos con esta enfermedad.
7. Los niveles circulantes reducidos de adiponectina y elevados de resistina podrían considerarse como biomarcadores de insulino-resistencia en pacientes no diabéticos con HS.
8. Los niveles plasmáticos elevados de resistina y visfatina se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar HS. Este hecho sugiere que estas dos adipoquinas podrían estar implicadas en la patogenia de la HS.



## **10.BIBLIOGRAFÍA**



1. Dessau definition, 1st International Conference on Hidradenitis suppurativa/ Acne inversa, March 30–April 1, 2006, Dessau, Germany.
2. Verneuil A. Etudes sur les tumeurs de la peau; de quelques maladies des glandes sudoripares. *ArchGenMed*. 1854;4:447–68.
3. Martorell A, García-Martínez FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Actualización en hidradenitis suppurativa ( I ): epidemiología , aspectos clínicos y definición de severidad de la enfermedad. *Actas dermosifiliogr*. 2015;106(9):703–15.
4. Jemec GB, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Derm*. 2015;75(5): s27-35.
5. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):18.
6. Nguyen T V, Damiani G, Orenstein LAV, Hamzavi I, Jemec G. Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May 27;jdv.16677. Online ahead of print.
7. Jemec GB., Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(2):191–4.
8. Albares MP, Belinchón I, Ramos JM, Sánchez-Payá J, Betlloch I. Epidemiologic study of skin diseases among immigrants in Alicante, Spain. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(3):214-22.

9. Goldberg SR, Strober BE, Payette MJ. Hidradenitis suppurativa: epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1045–58.
10. Canoui-Poitrine F, Le Thuaut A, Revuz JE, Viallette C, Gabison G, Poli F, et al. Identification of three hidradenitis suppurativa phenotypes: latent class analysis of a cross-sectional study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1506–11.
11. Revuz JE, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):596–601.
12. Rorison P, Ghosh M. Pathogenesis, clinical features and management of hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl.* 1997;79(5):385.
13. Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. Ethnicity and hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2014;134(11):2842–3.
14. Margesson LJ, Danby FW. Hidradenitis suppurativa. *Best Pract Res Clin Obs Gynaecol.* 2014;28(7):1013–27.
15. Melnik BC, Plewig G. Impaired Notch-MKP-1 signalling in hidradenitis suppurativa: an approach to pathogenesis by evidence from translational biology. *Exp Dermatol.* 2013;22(3):172–7.
16. Frew JW, Vekic DA, Woods J, Cains GD. A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):987–98.
17. Wu C, Yang J, Zhang S, Li J, Jin H, Zhang X. A novel NCSTN gene mutation in a Chinese family with acne inversa. *Mol Genet Genomics.* 2018;293(6):1469–75.

18. Kelly G, Prens EP. Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin.* 2016 ;34(1):51–8.
19. van der Zee HH, De Ruyter L, van den Broecke DG, Dik WA, Laman JD, Prens EP. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1292–8.
20. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol.* 2009;89(6):601–3.
21. Xu H, Xiao X, He Y, Zhang X, Li C, Mao Q, et al. Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(1):82-84.
22. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: a systematic review integrating inflammatory pathways into a cohesive pathogenic model. *Front Immunol.* 2018;14(9):2965.
23. Alikhan A, Lynch PJ, Eisen DB. Hidradenitis suppurativa: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4): 539–63.
24. van der Zee HH, Laman JD, Boer J, Prens EP. Hidradenitis suppurativa: viewpoint on clinical phenotyping, pathogenesis and novel treatments. *Exp Dermatol.* 2012;21(10):735–9.
25. de Winter K, van der Zee HH, Prens EP. Is mechanical stress an important pathogenic factor in hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol.* 2012;21(3):176–7.

26. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernández-Torres RM, Jiménez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas. *Actas Dermosiliogr.* 2014;105(1):31–44.
27. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol.* 2013;22(5):311–5.
28. Broder C, Becker-Pauly C. The metalloproteases meprin  $\alpha$  and meprin  $\beta$ : unique enzymes in inflammation, neurodegeneration, cancer and fibrosis. *Biochem J.* 2013;450(2):253–64.
29. Gill L, Williams M, Hamzavi I. Update on hidradenitis suppurativa: connecting the tracts. *F1000Prime Rep.* 2014;6: 112.
30. Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: an update. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5): S8–11.
31. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GBE, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):831–9.
32. Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):709–14.
33. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 1999;198(3):261–4.
34. Pedraz J, Daudén E. Practical management of hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(2):101–10.

35. Jemec GBE, Hansen U. Histology of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(6):994–9.
36. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, Fiedler E, Stadie V, Marsch WC. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol.* 2010;19(6):533–7.
37. von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J. Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a unilocalized type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2011;223(4):349–55.
38. Jemec GBE. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012;366(2):158–64.
39. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: criteria for diagnosis, severity assessment, classification and disease evaluation. *Dermatology.* 2015;231(2):184–90.
40. von der Werth JM, Williams HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14(5):389–92.
41. Culp CE. Chronic hidradenitis suppurativa of the anal canal. A surgical skin disease. *Dis Colon Rectum.* 1983;26(10):669–76.
42. van der Zee HH, Jemec GBE. New insights into the diagnosis of hidradenitis suppurativa: clinical presentations and phenotypes. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1): S23–6.
43. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa and familial benign pemphigus: surgical approach. *Dermatologic surgery: principles and practice.* New York: Marcel Dekker; 1989;729-739.

44. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
45. Revuz J. Modifications and instructions of the Sartorius score for evaluating the severity of suppurative hidradenitis. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(2):173–4.
46. Sartorius K, Killasli H, Heilborn J, Jemec GBE, Lapins J, Emtestam L. Interobserver variability of clinical scores in hidradenitis suppurativa is low. *Br J Dermatol*. 2010;162(6):1261–8.
47. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):846–55.
48. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205–17.
49. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010;49(8):950–5.
50. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1434–42.

51. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of IHS4, a novel dynamic scoring system to assess hidradenitis suppurativa/acne inversa severity. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1401–9.
52. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619–44.
53. Freysz M, Jemec GBE, Lipsker D. A systematic review of terms used to describe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2015;173(5):1298–300.
54. Vinding GR, Miller IM, Zarchi K, Ibler KS, Ellervik C, Jemec GBE. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):884–9.
55. Esmann S, Dufour DN, Jemec GBE. Questionnaire-based diagnosis of hidradenitis suppurativa: specificity, sensitivity and positive predictive value of specific diagnostic questions. *Br J Dermatol.* 2010;163(1):102–6.
56. Wortsman X, Moreno C, Soto R, Arellano J, Pezo C, Wortsman J. Ultrasound in-depth characterization and staging of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg.* 2013;39(12):1835–42.
57. Wiseman MC. Hidradenitis suppurativa: a review. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):50–4.
58. Konety BR, Cooper T, Flood HD, Futrell JW. Scrotal elephantiasis associated with hidradenitis suppurativa. *Plast Reconstr Surg.* 1996;97(6):1243–5.

59. Williams ST, Busby RC, DeMuth RJ, Nelson H. Perineal hidradenitis suppurativa: presentation of two unusual complications and a review. *Ann Plast Surg.* 1991;26(5):456–62.
60. Lapins J, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):730–4.
61. Deckers IE, van der Zee HH, Prens EP. Severe fatigue based on anaemia in patients with hidradenitis suppurativa: report of two cases and a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(1):174–5.
62. Tennant F, Bergeron JR, Stone OJ, Mullins JF. Anemia associated with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol.* 1968;98(2):138–40.
63. Anderson BB, Cadogan CAM, Gangadharam D. Hidradenitis suppurativa of the perineum, scrotum, and gluteal area: presentation, complications and treatment. *J Natl Med Assoc.* 1982;74(10):999–1003.
64. Russ E, Castillo M. Lumbosacral epidural abscess due to hidradenitis suppurativa. *Am J Roentgenol.* 2002;178(3):770–1.
65. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, Pascual JC, Pereyra-Rodríguez J, Salgado L, et al. Update on hidradenitis suppurativa (part II): treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(9):716–24.
66. Clemmensen OJ. Topical treatment of hidradenitis suppurativa with clindamycin. *Int J Dermatol.* 1983;22(5):325–8.
67. Hughes R, Kelly G, Sweeny C, Lally A, Kirby B. The medical and laser management of hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(2):111–23.

68. Pascual JC, Encabo B, Ruiz de Apodaca RF, Romero D, Selva J, Jemec GB. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: an uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(6):1175–8.
69. van der Zee HH, Boer J, Prens EP, Jemec GBE. The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2009;219(2):143–7.
70. Mendonça CO, Griffiths CEM. Clindamycin and rifampicin combination therapy for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):977–8.
71. Boer J, van Gemert MJ. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):73–6.
72. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Acitretin treatment for hidradenitis suppurativa: a prospective series of 17 patients. *Br J Dermatol.* 2014;171(1):170–4.
73. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P, Poli F, Gabison G, Pouget F, et al. Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patients' outcome assessment. *Dermatology.* 2009;218(2):134–5.
74. Boer J, Nazary M. Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol.* 2011;164(1):170–5.
75. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G, Szepietowski JC, Jemec GBE. Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: A series of 24 patients. *Dermatology.* 2011;222(4):342–6.

76. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: a case series of five patients. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(4):211–3.
77. Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):920–1.
78. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1101–8.
79. Sawers RS, Randall VA, Ebling FJ. Control of hidradenitis suppurativa in women using combined antiandrogen (cyproterone acetate) and oestrogen therapy. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):269–74.
80. Golbari NM, Porter ML, Kimball AB. Antiandrogen therapy with spironolactone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):114–9.
81. Rose RF, Goodfield MJD, Clark SM. Treatment of recalcitrant hidradenitis suppurativa with oral ciclosporin. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(1):154–5.
82. Jemec GBE. Methotrexate is of limited value in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):528–9.
83. Ducroux E, Ocampo MA, Kanitakis J, Morelon E, Jullien D, Faure M, et al. Hidradenitis suppurativa after renal transplantation: complete remission after switching from oral cyclosporine to oral tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5): e210–1.
84. Scheinfeld N. Hidradenitis suppurativa: a practical review of possible medical treatments based on over 350 hidradenitis patients. *Dermatol Online J*. 2013;19(4):1.

85. Lebwohl B, Sapadin AN. Infliximab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5 Suppl): S275–6.
86. Adams DR, Yankura JA, Fogelberg AC, Anderson BE. Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol*. 2010;146(5):501–4.
87. Romaní J, Vilarrasa E, Martorell A, Fuertes I, Ciudad C, Molina-Leyva A. Ustekinumab with intravenous infusion: results in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2020;236(1);21–4.
88. Prussick L, Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Turkowski Y, Abdat R, et al. Open-label, investigator-initiated, single-site exploratory trial evaluating secukinumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, for patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):609–11.
89. Tzanetakou V, Kanni T, Giatrakou S, Katoulis A, Papadavid E, Netea MG, et al. Safety and efficacy of anakinra in severe hidradenitis suppurativa: a randomized clinical trial. *JAMA dermatol*. 2016;152(1):52–9.
90. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):80–8.
91. Danby FW, Hazen PG, Boer J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1):S62-5.
92. Barron J. The surgical treatment of perianal hidradenitis suppurativa. *Dis Colon Rectum*. 1970;13(6):441–3.
93. van der Zee HH, Prens EP, Boer J. Deroofing: a tissue-saving surgical technique for the treatment of mild to moderate hidradenitis suppurativa lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(3):475–80.

94. Danby FW. Commentary: unroofing for hidradenitis suppurativa, why and how. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3): 481.e1–3.
95. van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FWJ. Surgical treatment of sinuses by deroofing in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg.* 2012;38(3):494–7.
96. Jemec GB. Effect of localized surgical excisions in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(5 Pt 1):1103–7.
97. Mandal A, Watson J. Experience with different treatment modules in hidradenitis suppurativa: a study of 106 cases. *Surgeon.* 2005;3(1):23–6.
98. Bieniek A, Matusiak Ł, Chlebicka I, Szepietowski JC. Secondary intention healing in skin surgery: our own experience and expanded indications in hidradenitis suppurativa, rhinophyma and non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(8):1015–21.
99. Chen YE, Gerstle T, Verma K, Treiser MD, Kimball AB, Orgill DP. Management of hidradenitis suppurativa wounds with an internal vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(3):370e–7e.
100. Harrison BJ, Mudge M, Hughes LE. Recurrence after surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294(6570):487–9.
101. Hamzavi IH, Griffith JL, Riyaz F, Hessam S, Bechara FG. Laser and light-based treatment options for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5 Suppl 1): S78–81.
102. Pagliarello C, Fabrizi G, Feliciani C, Di Nuzzo S. Cryoinsufflation for Hurley stage II hidradenitis suppurativa: a useful treatment option when systemic therapies should be avoided. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7): 765–6.

103. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1144–50.
104. Menter A. Recognizing and managing comorbidities and complications in hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(3 Suppl): S54–6.
105. Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MDP. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5 Suppl 1): S27–35.
106. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, risk factors, and comorbidities of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):7–16.
107. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(6):1014–24.
108. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. *Musculoskelet Disord*. 2013;14:147.
109. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, Zarchi K, Ibler KS, Knudsen KM, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2014;150(12):1273–80.
110. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):699–703.

111. Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, Fernández V, González M, Iruzubieta P, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2131–6.
112. Yadav S, Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, et al. Hidradenitis suppurativa in patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):65–70.
113. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, Prens EP. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):673–5.
114. Janse IC, Koldijk MJ, Spekhorst LM, Vila AV, Weersma RK, Dijkstra G, et al. Identification of clinical and genetic parameters associated with hidradenitis suppurativa in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(1):106–13.
115. Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, Bachelez H, Gislason GH, Thyssen JP, et al. Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1060–4.
116. Principi M, Cassano N, Contaldo A, Iannone A, Losurdo G, Barone M, et al. Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: an unusual, but existing association. *World J Gastroenterol*. 2016;22(20):4802–11.
117. Leybushkis B, Fasseas P, Ryan KF, Roy R. Hidradenitis suppurativa and acne conglobata associated with spondyloarthritis. *Am J Med Sci*. 2001;321(3):195–7.

118. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol.* 2010;2(1):9–16.
119. Richette P, Molto A, Viguier M, Dawidowicz K, Hayem G, Nassif A, et al. Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis -- results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol.* 2014;41(3):490–4.
120. Vasanth V, Chandrashekar BS. Follicular occlusion tetrad. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):491–3.
121. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):97–103.
122. Blok J, Jonkman M, Horváth B. The possible association of hidradenitis suppurativa and Down syndrome: is increased amyloid precursor protein expression resulting in impaired Notch signalling the missing link? *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1375–7.
123. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(3):328–32.
124. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, Lophaven S, Dufour DN, Jemec GBE, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(4):473–8.
125. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2001;144(4):809–13.
126. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(3):264–8.

127. Vinding GR, Knudsen KM, Ellervik C, Olesen AB, Jemec GB. Self-reported skin morbidities and health-related quality of life: a population-based nested case-control study. *Dermatology*. 2014;228(3):261–8.
128. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, Cohen AD, Wolkenstein P, Jemec GB. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2015;173(5): 1142–55.
129. Shalom G, Freud T, Polishchuk I, Cohen AD, Shalom G. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):464–70.
130. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KS, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17): e285–90.
131. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1093–100.
132. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143–421.
133. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):429–34.

134. Reddy S, Strunk A, Jemec GBE, Garg A. Incidence of myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2019;156(1):1–7.
135. González-López MA, Hernández JL, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, López-Mejías R, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):329–35.
136. Pascual JC, González I, Corona D, Hispán P, Ramos JM, Sánchez-Paya J, et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 ;31(7):1229–38.
137. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Endothelial dysfunction, carotid intima-media thickness, and accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(2):67–70.
138. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Dierssen T, Vaqueiro I, Blanco R, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(6):358–65.
139. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Care Res.* 2007;57(6):1074–80.

140. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1): S3-8.
141. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33(13):1635–701.
142. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005;26(2):19–39.
143. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(2):79–86.
144. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;6(3):E214–23.
145. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
146. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12): e52036.
147. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(2):361–6.

148. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654–62.
149. Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A, González-Delgado A, Kria JM, Hernández JL, et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):885–82.
150. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548–56.
151. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*. 2003;144(6):2195–200.
152. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347–55.
153. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):911–20.
154. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, Mera A, González-Gay MA, Gómez R, et al. Adipokines: linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol*. 2019;165:196–206.
155. Rodríguez-Rodríguez E, Perea JM, López-Sobaler AM, Ortega RM. Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity. *Nutr Hosp*. 2009;24(4):415–21.
156. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *J Immunol*. 2006;176(7):4468–78.

157. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Pino J, González A, et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:125458.
158. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439–51.
159. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2006;188(2):231–44.
160. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Med Clin (Barc).* 2005;124(10):388–95.
161. Uslu S, Kebapçı N, Kara M, Bal C. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2012;4(1):113–20.
162. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I. Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol.* 2007;40(2):55–67.
163. Tan W, Wang F, Zhang M, Guo D, Zhang Q, He S. High adiponectin and adiponectin receptor 1 expression in synovial fluids and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(6):420–7.
164. Targońska-Stepniak B, Dryglewska M, Majdan M. Adiponectin and leptin serum concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2010;30(6):731–7.
165. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(2):326–30.

166. Pietiläinen KH, Kannisto K, Korsheninnikova E, Rissanen A, Kaprio J, Ehrenborg E, et al. Acquired obesity increases CD68 and tumor necrosis factor-alpha and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue: a study in monozygotic twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2776–81.
167. Malara A, Hughes R, Jennings L, Sweeney CM, Lynch M, Awdeh F, et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):792–3.
168. Considine R V, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334(5):292–5.
169. Tesouro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di Daniele N. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hyperten.* 2012;2012:943605.
170. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J.* 2012;36(5):317–27.
171. Karaduman M, Oktenli C, Musabak U, Sengul A, Yesilova Z, Cingoz F, et al. Leptin, soluble interleukin-6 receptor, C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in human coronary atherosclerotic plaque. *Clin Exp Immunol.* 2006;143(3):452–7.
172. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):234–9.
173. Targońska-Stępnik B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int.* 2008;28(6):585–91.

174. Otero M, Logo R, Gomez R, Logo F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(9):1198–201.
175. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011;20(2):81–7.
176. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(9):528–36.
177. Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Hiler ML. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(3):674–8.
178. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR $\gamma$  activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(2):472–6.
179. Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clin Immunol*. 2009;133(2):157–70.
180. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307–12.
181. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005;111(7):932–9.
182. Chu S, Ding W, Li K, Pang Y, Tang C. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J*. 2008;72(8):1249–53.

183. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Tarner I, Schölmerich J, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA*. 2003;290(13):1709–10.
184. Šenolt L, Housa D, Vernerová Z, Jirásek T, Svobodová R, Veigl D, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):458–63.
185. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR, de Matias JM, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(2):311–6.
186. Friebe D, Neef M, Kratzsch J, Erbs S, Dittrich K, Garten A, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*. 2011;54(5):1200–11.
187. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1578–81.
188. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307(5708):426–30.
189. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11(8):344-347.
190. Genre F, López-Mejías R, Miranda-Filloy JA, Ubilla B, Carnero-López B, Blanco R, et al. Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *BioMed Res Int*. 2014;2014:860651.

191. Bannigida DM, Nayak SB, Vijayaraghavan R. Serum visfatin and adiponectin-markers in women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2018;1-4.
192. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation.* 2007;115(8):972-80.
193. Mattu HS, Randeve HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol.* 2013;216(1): T17-36.
194. Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G. Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Front Immunol.* 2014;5:576.
195. Żelechowska P, Kozłowska E, Pastwińska J, Agier J, Brzezińska-Błaszczyk E. Adipocytokine involvement in innate immune mechanisms. *J Interferon Cytokine Res.* 2018;38(12):527-38.
196. González I, Pascual JC, Corona D, Hispán P, Betlloch I. European Heart Systemic Coronary Risk Evaluation may underestimate cardiovascular risk after assessing cardiovascular disease with carotid ultrasound in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2018;178(1): e22-3.
197. González-López MA, Lacalle M, Mata C, López-Escobar M, Corrales A, López-Mejías R, et al. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification in patients with hidradenitis suppurativa. *PLoS One.* 2018;13(1): e0190568.

198. Monfrecola G, Balato A, Caiazza G, De Vita V, Di Caprio R, Donnarumma M, et al. Mammalian target of rapamycin, insulin resistance and hidradenitis suppurativa: a possible metabolic loop. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(9):1631–3.
199. Akdogan N, Alli N, Uysal PI, Topcuoglu C, Candar T, Turhan T. Visfatin and insulin levels and cigarette smoking are independent risk factors for hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(10):785–93.
200. Vilanova I, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzueta MT, Portilla V, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case–control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):820–4.
201. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:479354.
202. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030.
203. Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):397–408.
204. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The liver as an endocrine organ—linking NAFLD and insulin resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367–93.
205. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor necrosis factor-alpha: role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):105–110.
206. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271(5249):665–68.

207. Li G, Barrett EJ, Barrett MO, Cao W, Liu Z. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces insulin resistance in endothelial cells via a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *Endocrinology*. 2007;148(7):3356–63.
208. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen XP, Lee S, Yang J, et al. Role of TNF- $\alpha$  in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116(3):219–30.
209. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011;305(24):2525–31.
210. Stanley TL, Zanni M V., Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF- $\alpha$  antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1): E146–50.
211. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1325–30.
212. Rehman K, Munawar SM, Hamid Akash MS, Buabeid MA, Chohan TA, Tariq M, et al. Hesperidin improves insulin resistance via down-regulation of inflammatory responses: biochemical analysis and in silico validation. *PLoS One*. 2020;15(1): e0227637.
213. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006;124(3):471–84.
214. Dazert E, Hall MN. mTOR signaling in disease. *Curr Opin Cell Biol*. 2011;23(6):744–55.

215. Salido-Vallejo R, Garnacho-Saucedo G, Vélez A. Elucidation of the mTOR pathway and therapeutic applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(5):379–90.
216. Laplante M, Sabatini DM. Regulation of mTORC1 and its impact on gene expression at a glance. *J Cell Sci.* 2013;126(8):1713–9.
217. Marasca C, Balato A, Annunziata MC, Cacciapuoti S, Fabbrocini G. Insulin resistance, mTOR and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3): e106–7.
218. Balato A, Lembo S, Ayala F, Balato N, Caiazzo G, Raimondo A, et al. Mechanistic target of rapamycin complex 1 is involved in psoriasis and regulated by anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Exp Dermatol.* 2017;26(4):325–7.
219. Hay N. Interplay between FOXO, TOR, and Akt. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(11):1965–70.
220. Rajan MR, Nyman E, Brännmark C, Olofsson CS, Strålfors P. Inhibition of FOXO1 transcription factor in primary human adipocytes mimics the insulin-resistant state of type 2 diabetes. *Biochem J.* 2018;475(10):1807–20.
221. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep.* 2019;8(2):156–64.
222. Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2011;89(3):516–24.
223. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Cir Res.* 2010;107(9):1058–70.

224. Rodríguez-Zuñiga MJM, García-Perdomo HA, Ortega-Loayza AG. Asociación entre la hidradenitis supurativa y el síndrome metabólico: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(4):279–88.
225. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum leptin, resistin, and adiponectin concentrations in psoriasis: a meta-analysis of observational studies. *Dermatology.* 2017;233(5):378-389.
226. Surendar J, Frohberger SJ, Karunakaran I, Schmitt V, Stamminger W, Neumann AL, et al. Adiponectin limits IFN- $\gamma$  and IL-17 producing CD4 T cells in obesity by restraining cell intrinsic glycolysis. *Front Immunol.* 2019;10:2555.
227. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Circulating adipokine levels in portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(12):1386–94.
228. Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2(6):235–45.
229. de Almeida-Pititto B, Ribeiro-Filho FF, Santos IS, Lotufo PA, Bensenor IM, Ferreira SR. Association between carotid intima-media thickness and adiponectin in participants without diabetes or cardiovascular disease of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(2):116–22.
230. López-Jaramillo P, Gómez-Arbeláez D, López-López J, López-López C, Martínez-Ortega J, Gómez-Rodríguez A, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;18(1):37–45.

231. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PWF, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3165–72.
232. Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res.* 2003;11(8):997–1001.
233. Waluga M, Hartleb M, Boryczka G, Kukla M, Zwirska-Korczala K. Serum adipokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(22):6912–7.



## **8. ANEXOS**



## 8.1 ARTÍCULOS PUBLICADOS

**Vilanova I**, Hernández JL, Mata C, Durán C, García-Unzueta MT, et al. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):820-824.

Hernández JL, Blanco R, **Vilanova I**, González-Gay MA, González-López MA. Author's response to Drs. Marasca et al. and Drs. De Vita and Melnik: hidradenitis suppurativa, insulin resistance and mTOR. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):e109.

González-López MA, **Vilanova I**, Ocejo-Viñals G, Arlegui R, Navarro I, Guiral S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetics patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(8):595-600.

## ORIGINAL ARTICLE

## Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case–control study

I. Vilanova,<sup>1</sup> J.L. Hernández,<sup>2</sup> C. Mata,<sup>3</sup> C. Durán,<sup>1</sup> M.T. García-Unzueta,<sup>4</sup> V. Portilla,<sup>5</sup> P. Fuentevilla,<sup>5</sup> A. Corrales,<sup>5</sup> M.C. González-Vela,<sup>6</sup> M.A. González-Gay,<sup>5</sup> R. Blanco,<sup>5</sup> M.A. González-López<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Dermatology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Cantabria, Spain

<sup>2</sup>Division of Internal Medicine, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Cantabria, Spain

<sup>3</sup>Division of Rheumatology, Hospital Comarcal, Laredo, Cantabria, Spain

<sup>4</sup>Division of Medical Laboratory, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Cantabria, Spain

<sup>5</sup>Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Cantabria, Spain

<sup>6</sup>Division of Pathology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Santander, Cantabria, Spain

\*Correspondence: M. A. González-López. E-mail: marcosg@aedv.es

### Abstract

**Background** The association between chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis and psoriasis, and insulin resistance (IR) has been well established. Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic inflammatory cutaneous disease that affects the apocrine gland-bearing areas of the body.

**Objective** We aimed to determine the prevalence of IR in patients with HS.

**Methods** This cross-sectional, case–control study enrolled 137 subjects, 76 patients with HS and 61 age- and gender-matched controls. Demographic data, clinical examination of HS patients, anthropometric measures, cardiovascular risk factors and laboratory studies were recorded. The homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR) was calculated in all participants by measuring fasting plasma glucose and insulin levels.

**Results** The median (IQR) HOMA-IR value in HS patients was significantly higher [2.0 (1.0–3.6)] than in controls [1.5 (0.9–2.3)] ( $P = 0.01$ ). The prevalence of IR was significantly higher in cases (43.4%) compared with controls (16.4%) ( $P = 0.001$ ). In the linear regression multivariable analysis after adjusting for age, sex and body mass index (BMI), HS remained as a significant factor for a higher HOMA-IR [2.51 (0.18) vs 1.92(0.21);  $P = 0.04$ ]. The HOMA-IR value and the prevalence of IR did not differ significantly among HS patients grouped by severity of the disease.

**Conclusion** Our results show an increased frequency of IR in HS. Thus, we suggest HS patients to be evaluated for IR and managed accordingly.

Received: 18 December 2017; Accepted: 24 January 2018

### Conflict of interest

None declared.

### Funding sources

This study was funded through an unrestricted grant provided by AbbVie.

### Introduction

Hidradenitis suppurativa (HS) is a chronic, inflammatory skin disease of the hair follicle characterized by relapsing painful inflammatory nodules, abscesses and fistula tracts in the apocrine gland-bearing areas of the body, most commonly in the axillae, inguinal and anogenital regions.<sup>1–3</sup> HS incidence ranges

between four and ten cases per 100 000 population/year and prevalence between 0.2% and 4%.<sup>3</sup> Although its pathogenesis is not completely understood, it is postulated to begin with disturbed keratinization of the follicular infundibulum which results in follicular occlusion.<sup>4</sup> Current knowledge indicates that inflammation induced by abnormal immune response plays an important role in the pathogenesis of HS.<sup>5</sup> To this respect, several investigations have shown an increased expression of proinflammatory cytokines, such as tumour necrosis factor alpha

Drs. Vilanova and Hernández shared first authorship

Drs. Blanco and González-López shared senior authorship

(TNF- $\alpha$ ) and interleukin (IL) IL-1 $\beta$  in HS lesions.<sup>6</sup> Moreover, the presence of elevated serum TNF- $\alpha$ <sup>7</sup> and IL-6<sup>8</sup> levels in HS patients has been reported, suggesting a systemic inflammatory activation as a pathogenic mechanism for the disease.

Hidradenitis suppurativa is currently recognized as a systemic inflammatory condition extended beyond the skin, and there is an increasing evidence of an association between HS and other comorbidities, including cardiovascular (CV) risk factors, inflammatory joint disorders, inflammatory bowel disease, endocrinological disorders and psychological disorders.<sup>9–12</sup> In a recently population-based cohort study, HS was associated with a significantly increased risk of major adverse CV events, including myocardial infarction, ischaemic stroke and CV-associated death.<sup>13</sup> In keeping with these findings, we and others have recently demonstrated an increased prevalence of subclinical atherosclerosis in HS patients.<sup>14,15</sup> Furthermore, HS has also been associated with a greater prevalence of CV risk factors, such as diabetes mellitus (DM), dyslipidaemia, cigarette smoking, metabolic syndrome (MS) and obesity.<sup>16</sup> However, it should be noted that the premature and accelerated development of atherosclerosis in patients with HS is independent of these CV risk factors.<sup>14,15</sup> This fact suggests that HS itself may be an independent risk factor for atherosclerotic CV disease, and that other disease-related factors may be implicated in the premature development of the atherogenic process in HS patients.

Insulin resistance (IR) represents the best predictor of type 2 DM and plays a central role in the high CV risk of the MS.<sup>17</sup> The metabolic changes induced by IR may contribute to the development of accelerated atherosclerosis and CV disease. This occurs by increasing serum glucose and insulin concentrations, but also through mechanisms that involve dyslipidaemia, hypertension and systemic inflammations.<sup>18,19</sup> In this sense, IR is closely related to the presence of a chronic systemic inflammation and has been linked to several chronic inflammatory conditions such as rheumatoid arthritis (RA),<sup>20</sup> systemic lupus erythematosus (SLE)<sup>19</sup> and psoriasis.<sup>21–23</sup> Thus, it has also been postulated that IR might explain the increased CV comorbidity associated with these inflammatory diseases.

Taking all of these considerations into account, the aim of this study was to analyse, for the first time to our knowledge, the prevalence of IR in a relatively large, ethnically homogeneous cohort of HS patients. Furthermore, we sought to assess whether there is a correlation between IR and the severity of the HS.

## Methods

### Study participants and protocol

This was a cross-sectional, case-control study that included 76 patients with HS and 61 age and gender-matched controls. The HS patients were recruited from our Dermatology outpatient clinic at the University Hospital Marques de Valdecilla (Santander, Northern Spain). The diagnosis of HS was always

performed by dermatologists based on clinical findings, including a history of recurrent inflamed and non-inflamed nodules, abscesses and sinus tracts involving of typical skin areas. The control group consisted of hospital medical staff and of subjects who attended the dermatology department due to skin disorders other than HS, such as melanocytic naevus, warts or epithelioma.

The exclusion criteria for both groups were as follows: (i) age <18 years; (ii) documented history of major adverse cardiovascular events; (iii) type 1 or type 2 DM; (iv) chronic kidney or liver diseases; (v) diseases that might influence glucose metabolism (such as Cushing syndrome, thyroid disorders, polycystic ovary syndrome. . .); (vi) treatment with drugs that might affect carbohydrate metabolism (i.e. systemic corticosteroids, retinoids, cyclosporine, hypoglycaemic drugs. . .) in the previous 6 months; and (vii) concomitant inflammatory disorders, such as cutaneous diseases (psoriasis or atopic dermatitis among others), inflammatory bowel disease, inflammatory arthritis (RA or ankylosing spondylitis), or autoimmune or connective tissue diseases (scleroderma, SLE. . .).

The study protocol was approved by the local institutional ethics committee, and all the participants provided informed written consent.

The severity of HS was assessed by the HS Physician Global Assessment (HS-PGA),<sup>24</sup> which includes six stages (scale 0–5) (Table 1). According to HS-PGA and as we have previously described in detail,<sup>14</sup> HS was classified as moderate–severe–very severe (PGA > 3) and as minimal–mild HS (PGA < 3). The Hurley grade of disease severity for each zone involved at the time of clinical examination was also evaluated. Moreover, information on previous treatment for HS was also assessed in all the patients.

All the participants provided information on their demographic features, past medical history and data on current and

**Table 1** Hidradenitis suppurativa-Physician's Global Assessment (HS-PGA)

<b>Clear (score = 0)</b>	No abscesses, no draining fistulae, no inflammatory nodules, and no noninflammatory nodules
<b>Minimal (score = 1)</b>	No abscesses, no draining fistulae, no inflammatory nodules but presence of noninflammatory nodules
<b>Mild (score = 2)</b>	No abscesses, no draining fistulae, and 1–4 inflammatory nodules, or 1 abscess or draining fistula and no inflammatory nodules
<b>Moderate (score = 3)</b>	No abscesses, no draining fistulae and $\geq 5$ inflammatory nodules and $\geq 1$ inflammatory nodule, or 2–5 abscesses or draining fistula and <10 inflammatory nodules
<b>Severe (score = 4)</b>	2–5 abscesses or draining fistula and > 10 inflammatory nodules
<b>Very severe (score = 5)</b>	>5 abscesses or draining fistula

prior systemic therapy. Traditional CV risk factors were defined as previously reported.<sup>14</sup> Body height and weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), systolic blood pressure (BP) and diastolic BP were measured in all patients and controls. BMI was calculated as weight (kg)/[height (m)]<sup>2</sup>. Blood samples were drawn after an overnight fast in all participants, and serum total cholesterol (TC), HDL-c, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), triglycerides, glucose, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were assessed.

MS was diagnosed by the presence of three or more criteria according to the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATPIII):<sup>25</sup> waist circumference >102 cm in men or >88 cm in women; hypertriglyceridaemia  $\geq 150$  mg/dL or lipid lowering treatment; HDL-c <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women; BP  $\geq 130/85$  mmHg or current use of medication for hypertension; fasting plasma glucose  $\geq 110$  mg/dL or use of antidiabetic drugs.

The homeostatic model assessment for IR (HOMA-IR) was calculated using this formula: fasting insulin level ( $\mu\text{IU}/\text{mL}$ )  $\times$  fasting glucose level (mg/dL)/405. IR was defined as an elevated HOMA-IR value of >2.5, based on the original HOMA research.<sup>26</sup>

#### Statistical analysis

Results were expressed as number (percentage), mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), as

**Table 2** Demographic, clinical and laboratory findings of patients with HS and controls

Parameter	HS patients (n = 76)	Controls (n = 61)	P
Age, y	42.6 $\pm$ 11.8	45.6 $\pm$ 12.9	0.16
Height, m	1.67 $\pm$ 0.1	1.69 $\pm$ 0.1	0.24
Weight, kg	82.5 $\pm$ 17.9	76.1 $\pm$ 16.9	0.04
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.3 $\pm$ 5.4	26.4 $\pm$ 4.5	0.001
Waist perimeter, cm	99.5 $\pm$ 14.1	91.2 $\pm$ 13.7	0.001
SBP, mmHg	132.3 $\pm$ 16.5	124.0 $\pm$ 15.9	0.003
DBP, mmHg	81.8 $\pm$ 13.9	77.0 $\pm$ 8.4	0.02
HDL-c, mg/dL	46.0 (41.0–56.8)	53.0 (46.5–70.0)	0.01
Triglycerides, mg/dL	96.6 $\pm$ 45.2	96.9 $\pm$ 66.7	0.97
Fasting plasma glucose, mg/dL	94.9 $\pm$ 13.7	89.1 $\pm$ 8.1	0.003
Fasting plasma insulin, $\mu\text{IU}/\text{mL}$	10.1 (5.4–16.7)	7.3 (4.9–10.7)	0.009
HOMA-IR	2.0 (1.0–3.6)	1.5 (0.9–2.3)	0.01
Insulin Resistance, %	43.4	16.4	0.001
Metabolic Syndrome, %	34.2	11.5	0.002

Values are expressed as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range) as appropriate.

BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic model assessment for insulin resistance.

appropriate. Mann–Whitney *U*-test was performed to compare quantitative variables and chi-squared test or Fisher exact test, to compare qualitative variables. Multivariable general linear regression models, using HOMA-IR levels as dependent variable, were performed to assess the relationship between HS and IR. A *P* value <0.05 was considered statistically significant. All the analyses were performed with the Stata V.12/SE package (Stata Corp, College Station, Texas, USA).

#### Results

A total of 137 participants, 76 patients with HS and 61 control subjects were included in the study. Table 2 shows the main demographic, clinical and laboratory findings of patients and controls. Patients and controls were similar in age and sex (51% and 49% women, respectively, *P* = 0.80). According to HS-PGA, 32 (42.1%) patients were classified as having minimal–mild HS (HS-PGA score < 3) and the remaining 44 (57.9%) as having moderate–severe–very severe HS (HS-PGA score  $\geq 3$ ). Nineteen HS patients (25%) were classified as Hurley stage I, 44 (57.8%) as stage II and 13 (17.1%) as stage III. Twenty-three HS patients (30.2%) were on anti-TNF- $\alpha$  agents.

There was no significant statistical difference between patients and controls in terms of height and triglyceride levels. The HS group had significantly higher weight, BMI, waist perimeter, systolic and diastolic BP than controls. Moreover, HS group showed lower serum HDL levels than the control group (*P* < 0.05).

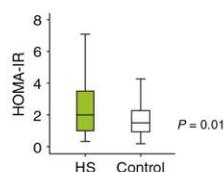
Noteworthy, fasting serum glucose and insulin levels, as well as HOMA-IR values, were higher in HS patients than in controls (Fig. 1). As seen in the Table 2, IR, defined as a HOMA-IR value greater than 2.5, was observed in 43% of cases and 16 % of controls (*P* = 0.001). Besides, the prevalence of MS was three times more common in HS patients than in control subjects.

In the general linear regression multivariable analysis after adjusting for age, sex and BMI, HS remained as a significant factor for HOMA-IR [mean (SE) 2.51(0.18) vs 1.92(0.21); *P* = 0.04].

To determine whether the severity of the HS had any impact on the association between HS with both IR and MS, we divided the HS patients into two subgroups, according to their HS-PGA score (>3 or <3). There was no significant association between disease severity and the prevalence of the MS and/or the HOMA-IR value. Although IR was higher in patients with moderate–severe HS (52.3%) than in those with HS-PGA score <3 (31.3%), this difference did not reach statistical significance (*P* = 0.06) (Table 3).

#### Discussion

The current study shows that patients with HS have a significantly higher prevalence of IR compared to age- and sex-matched controls. Moreover, and in accordance with other previous reports,<sup>27–29</sup> we found in our series of HS patients a



**Figure 1** Box plot showing median HOMA-IR values in HS patients and controls.

**Table 3** Study parameters in the two HS severity groups.

Parameter	PGA < 3 (n = 32)	PGA ≥ 3 (n = 44)	P
Age, y	39.1 ± 11.6	45.2 ± 11.4	0.03
Height, m	1.68 ± 0.1	1.67 ± 0.1	0.79
Weight, kg	79.6 ± 20.2	84.7 ± 15.9	0.22
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.0 ± 5.5	30.2 ± 5.2	0.08
Waist perimeter, cm	95.8 ± 15.3	102.1 ± 12.6	0.05
SBP, mmHg	130.2 ± 17.4	133.9 ± 15.8	0.33
DBP, mmHg	79.0 ± 10.1	83.9 ± 16.0	0.13
HDL-c, mg/dL	49.5 (42.0–62.0)	45.5 (41.0–55.8)	0.15
Triglycerides, mg/dL	81.1 ± 37.4	107.8 ± 47.4	0.01
Fasting plasma glucose, mg/dL	93.8 ± 15.8	95.7 ± 12.2	0.56
Fasting plasma insulin, μIU/mL	7.1 (1.4–16.9)	11.4 (8.1–16.7)	0.08
HOMA-IR	1.4 (0.9–3.6)	2.6 (1.2–3.7)	0.17
Insulin Resistance, %	31.3	52.3	0.06
Metabolic Syndrome, %	25.0	40.9	0.14

Values are expressed as mean ± SD or median (interquartile range) as appropriate.

PGA, physician global assessment; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, Homeostatic model assessment for insulin resistance.

significantly higher prevalence of MS than in the control group. Moreover, patients with HS were more obese and had higher prevalence of hyperglycaemia, lower HDL-cholesterol levels and raised systolic and diastolic BP than control subjects. Nevertheless, no correlation was observed between the severity of HS and both IR and MS.

Our results suggest that HS may predispose to the development of IR. In this sense, we consider that the high prevalence of obesity found in our HS patients might have influenced the obtained results, as it is well known that obesity can impair the effects of insulin. However, even after adjustment for BMI, age and sex, the HOMA-IR value remained significantly higher in HS patients than in controls. This fact suggests that HS itself may be an independent risk factor for the development of IR.

A possible explanation for the link between HS and IR could be the presence of chronic inflammation that occurs due to persistent secretion of several proinflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$  and IL-6.<sup>7,8</sup> In this regard, TNF- $\alpha$  is considered nowadays one of the major pathogenic factors for HS as demonstrated by the efficacy of the anti-TNF- $\alpha$  agent adalimumab in the treatment of this disease.<sup>3,24</sup> Furthermore, it is known that TNF- $\alpha$  plays a key role in the impairment in glucose tolerance and insulin sensitivity.<sup>30,31</sup> Thus, TNF- $\alpha$  is able to induce insulin signalling defects by acting on adipocytes and muscle cells, impair insulin signalling through inhibition of tyrosine kinase activity of the insulin receptor, and suppress the secretion from adipocytes of adiponectin, an anti-inflammatory molecule that also regulates insulin sensitivity.<sup>31,32</sup> To this respect, Malara *et al.*<sup>33</sup> recently reported that patients with HS have significantly decreased the serum adiponectin levels.

On the other hand, it has been shown that IL-6 induces IR in hepatocytes.<sup>34</sup> In this scenario, the increased inflammatory burden in HS could alter glucose metabolism and induce IR. IR may in turn contribute to endothelial dysfunction, leading subsequently to atherosclerosis and finally to long-term clinical events, such as myocardial infarction or stroke.

Eddy *et al.*<sup>35</sup> observed that IR prevention may reduce myocardial infarction risk by 42% in young adults. Thus, it is worth emphasizing that several studies have demonstrated a beneficial effect of the TNF- $\alpha$  blockade on the mechanisms of accelerated atherogenesis in patients with chronic inflammatory diseases, such as RA or psoriasis, including specifically the effect of these agents on IR.<sup>20,36</sup> In this regard, it should be noted that about 30% of our patients were on adalimumab therapy. Anti-TNF- $\alpha$  therapy may therefore have improved the insulin sensitivity in these patients, underestimating the actual prevalence of IR in HS. On the other hand, it is also noteworthy that several studies have shown that metformin, an antihyperglycemic agent used for treating type 2 DM, could be beneficial in the treatment of HS.<sup>37,38</sup> Metformin decreases hepatic glucose production and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Although metformin in HS acts by a mechanism yet unknown, it has been suggested that the beneficial effects of this drug might be, at least in part, through lowering the IR that is present in some patients with HS.<sup>38</sup>

Our study has the inherent limitations of its cross-sectional design. Despite these limitations, we think that it provided important insights into the association of HS and IR that may have clinical implications for the overall management of these patients.

In conclusion, our study provides evidence that patients with HS have a significant higher prevalence of IR than controls. There is growing evidence that HS is not only a cutaneous disease but also a chronic systemic inflammatory disorder with increased CV risk. Thus, it is important to control known modifiable CV risk factors according to current guidelines, as well as

monitoring serum glucose levels in patients with HS. Besides its clinical benefit, treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents can provide an effective treatment strategy for the prevention and control of the development of IR. Nevertheless, further investigations are needed to elucidate the beneficial effects of biological therapy on IR in patients with HS.

## References

- Jemec GB. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2012; **366**: 158–164.
- Revuz J. Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 985–988.
- Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; **29**: 619–644.
- Prens E, Deckers I. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa: An update. *J Am Acad Dermatol* 2015; **73**(5 Suppl 1): S8–S11.
- Kelly G, Prens EP. Inflammatory mechanisms in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2016; **34**: 51–58.
- van der Zee HH, de Ruyter L, van den Broecke DG et al. Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . *Br J Dermatol* 2011; **164**: 1292–1298.
- Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Increased serum tumour necrosis factor-alpha in hidradenitis suppurativa patients: is there a basis for treatment with anti-tumour necrosis factor-alpha agents? *Acta Derm Venereol* 2009; **89**: 601–603.
- Xu H, Xiao X, He Y et al. Increased serum interleukin-6 levels in patients with hidradenitis suppurativa. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; **34**: 82–84.
- Dauden E, Lazaro P, Aguilar MD et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; **32**: 129–144.
- Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol* 2010; **2**: 9–16.
- Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**: 1144–1150.
- Kohorst JJ, Kimball AB, Davis MD. Systemic associations of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2015; **73**(5 Suppl 1): S27–S35.
- Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2016; **152**: 429–434.
- González-López MA, Hernández JL, Lacalle M et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2016; **75**: 329–335.
- Pascual JC, González I, Corona D et al. Assessment of subclinical atherosclerosis in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; **31**: 1229–1238.
- Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W et al. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2015; **173**: 1142–1155.
- Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Mejias R, Riancho-Zarza-beitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; **2013**: 710928.
- Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS ONE* 2012; **7**: e52036.
- Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; **35**: 885–892.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010; **1193**: 153–159.
- Boehncke S, Thaci D, Beschmann H et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007; **157**: 1249–1251.
- Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol* 2014; **41**: 1357–1365.
- Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2010; **49**: 642–646.
- Kimball AB, Kerdel F, Adams D et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; **157**: 846–855.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) Final report. *Circulation* 2002; **106**:3143–3421.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologica* 1985; **28**: 412–419.
- Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 2014; **70**: 699–703.
- Miller IM, Ellervik C, Vinding GR et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2014; **150**: 1273–1280.
- Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol* 2015; **173**: 464–470.
- Maruotti N, d'Onofrio F, Cantatore FP. Metabolic syndrome and chronic arthritis: effects of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Clin Exp Med* 2015; **15**: 433–438.
- Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *Scientific World J* 2015; **2015**: 479354.
- Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**: 2276–2283.
- Malara A, Hughes R, Jennings L et al. Adipokines are dysregulated in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2017. <http://doi.org/10.1111/bjd.15904>.
- Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 2002; **51**: 3391–3399.
- Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care* 2009; **32**: 361–366.
- Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; **29**: 1325–1330.
- Arun B, Loffeld A. Long-standing hidradenitis suppurativa treated effectively with metformin. *Clin Exp Dermatol* 2009; **34**: 920–921.
- Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; **27**: 1101–1108.

- inversa: evidence from the national Italian registry. *Br J Dermatol* 2016; **174**: 195–197.
- 5 De Vita V, Melnik BC. Activation of mechanistic target of rapamycin complex 1: the common link between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Rheumatology (Oxford)* 2018. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key038>.
- 6 Kelly G, Hughes R, McGarry T *et al*. Dysregulated cytokine expression in lesional and nonlesional skin in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2015; **173**: 1431–1439.
- 7 Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Dahm K, Kammoun HL. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? *Front Immunol* 2014; **5**: 470.
- 8 De Vita V. Altered mTORC1 signalling may contribute to macrophage dysregulation in hidradenitis suppurativa. *Inflamm Res* 2018; **67**: 207–208.
- 9 Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: a little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; **27**: 1101–1108.
- 10 De Vita V, Melnik BC. The magnitude of mTORC1 signalling may predict the response to isotretinoin treatment in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2017; **233**: 399–400.

DOI: 10.1111/jdv.15270

## Author's response to Drs. Marasca *et al.* and Drs. De Vita and Melnik: hidradenitis suppurativa, insulin resistance and mTOR

Editor

We would like to thank Dr. Marasca *et al.*<sup>1</sup> and Drs. De Vita and Melnik<sup>2</sup> for their interest in our recently published paper 'Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study'.<sup>3</sup> They suggest that mTORC1 could be a key molecular pathway involved in the pathogenesis of insulin resistance (IR) in patients with hidradenitis suppurativa (HS).<sup>4</sup> IR is a complex metabolic disorder in which multiple mechanisms have been involved. We agree with our colleagues that mTOR signalling could be one of these pathogenic mechanisms. However, some others might be involved as in the case of obesity-related IR and probably warrant further research, such as Toll-like receptors, FoxO1 pathway (also related with mTOR), obesity-related adipokines, pro-inflammatory cytokines that activate stress-signalling cascades (such as NF- $\kappa$ B or JNK-associated pathways) leading to inhibition of insulin action in target tissues, oxidative modifications of biomolecules, the role of diet and microbiota and the study of epigenetic factors (especially DNA methylation). The understanding of the pathogenic mechanisms and their interplay to induce IR in patients with HS will be crucial to better manage this entity, but in the meantime, we agree that routine assessment of glucose metabolism should be strongly advised.

JEADV 2018, 33, e92–e143

On the other hand, as Dr. Marasca pointed out, we have found a high, albeit non-significant, IR in patients with moderate to severe HS compared with those with HS-PGA scores <3, suggesting that IR might be associated with more severe forms of HS, as they found in their previous study.<sup>4</sup> Larger prospective studies are needed to gain a deeper insight into the pathogenesis of this systemic chronic inflammatory disorder.

J.L. Hernández,<sup>1</sup> R. Blanco,<sup>2</sup> I. Vilanova,<sup>3</sup> M.A. González-Gay,<sup>2</sup> M.A. González-López<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Internal Medicine, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Avda. de Valdecilla s/n 39008, Santander, Cantabria, Spain, <sup>2</sup>Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Avda. de Valdecilla s/n 39008, Santander, Cantabria, Spain, <sup>3</sup>Division of Dermatology, Hospital Universitario Marques de Valdecilla, IDIVAL, University of Cantabria, Avda. de Valdecilla s/n 39008, Santander, Cantabria, Spain  
\*Correspondence: M.A. González-López. E-mail: marcosg@aedv.es

**Linked articles:** This article is commented on by C. Marasca *et al.*, pp. e106–e107 in this issue. To view this article visit <https://doi.org/10.1111/jdv.15271>.

This article is commented on by V. De Vita *et al.*, pp. e107–e109 in this issue. To view this article visit <https://doi.org/10.1111/jdv.15270>.

### References

- 1 Marasca C, Balato A, Annunziata MC, Cacciapuoti S, Fabbrocini G. Insulin resistance, mTOR and hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018. <https://doi.org/10.1111/jdv.15271>. [Epub ahead of print]
- 2 De Vita V, Melnik BC. mTORC1 at the crossroad of metabolism and immunity in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018. <https://doi.org/10.1111/jdv.15270>. [Epub ahead of print]
- 3 Vilanova I, Hernandez JL, Mata C *et al*. Insulin resistance in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32**: 820–824.
- 4 Monfrecola G, Balato A, Caiazzo G *et al*. Mammalian target of rapamycin, insulin resistance and hidradenitis suppurativa: a possible metabolic loop. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; **30**: 1631–1634.

DOI: 10.1111/jdv.15273

## Acute localized exanthematous pustulosis due to metronidazole

Dear Editor,

A 78-year-old male patient known for hypertension consulted for a pustular eruption of the face of acute onset. The patient was receiving oral metronidazole as a treatment for rosacea and reported the sudden development of multiple pustules on the face 2 days after the initiation of metronidazole. Physical

© 2018 European Academy of Dermatology and Venereology

González-López, M.A., **Vilanova, I.**, Ocejo-Viñals, G. et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetics patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol Res 312, 595–600 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00403-019-02018-4>