

# Participación de las Células del Sistema Inmune en la Patología de la Diabetes Mellitus Asociada a Obesidad

Hinojosa -Juárez A.C.

CEVECE/Regulación Sanitaria.

“Ciencia es aquello sobre lo cual cabe siempre discusión”.  
*José Ortega y Gasset*

El rápido desarrollo de la inmunología, ha hecho que cada vez se aplique más en la práctica clínica, en la prevención, en el desarrollo, en la evolución y en el tratamiento de un gran número de enfermedades. El número de enfermedades en las que se han reconocido que el mal funcionamiento del sistema inmunitario es la causa o contribuye de forma importante al proceso patológico ha aumentado considerablemente. La implicación del sistema inmunitario en la patogenia de estas enfermedades hace necesario un mayor grado de conocimiento de los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria del que ahora poseemos.

## Introducción

La diabetes mellitus era ya conocida antes de la era cristiana. En el papiro de Ebers descubierto en Egipto y que data al siglo XV a. C., ya se describen síntomas que parecen corresponder a la diabetes. Fue Areteo de Capadocia quien, en el siglo II de la era cristiana, le dio a esta afección el nombre de diabetes, que significa en griego correr a través, refiriéndose al signo más llamativo que es la eliminación exagerada de agua por el riñón, expresando que el agua entraba y salía del organismo del diabético sin fijarse en él.<sup>1</sup>

En la segunda mitad del siglo XIX el gran clínico francés Bouchardat señaló la importancia de la obesidad y de la vida sedentaria en el origen de la diabetes y marcó las normas para el tratamiento dietético, basándolo en la restricción de los glúcidos y en el bajo valor calórico de la dieta.<sup>2</sup>

En 1921, canadienses Banting y Charles Best, consiguieron aislar la insulina y demostrar su efecto hipoglucemiante. Este descubrimiento significó una de las más grandes conquistas médicas del siglo XX, porque transformó el porvenir y la vida de los diabéticos y abrió amplios horizontes en el campo experimental y biológico para el estudio de la diabetes y del metabolismo de los glúcidos.<sup>3</sup>

## Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglicemia. Existen varios tipos diferentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética y factores ambientales. Dependiendo de la causa de la DM, los factores que contribuyen a la causa de la hiperglicemia pueden ser deficiencia en la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad así como para los Sistemas de Salud. Debido a que aumenta

su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbimortalidad en el futuro próximo.<sup>4</sup>

## Etiología

En un principio se pensaba que el factor que predisponía para la enfermedad era un consumo alto de carbohidratos de rápida absorción. Pero después se vio que no había un aumento de las probabilidades de contraer diabetes mellitus respecto al consumo de hidratos de carbono de asimilación lenta. Estudios sobre diabetes tipo 1 mencionan que resulta de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  del páncreas, la enfermedad tiene estrecha asociación HLA, vinculadas con los genes DQA y DQB. Actualmente se piensa que los factores más importantes en la aparición de una diabetes tipo 2 son, además de una posible resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, el exceso de peso y la falta de ejercicio. De hecho, la obesidad abdominal se asocia con elevados niveles de ácidos grasos libres, los que podrían participar en la insulinoresistencia y en el daño a la célula beta-pancreática.<sup>4</sup>

## Clasificación

En México la Norma oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes mellitus, clasifica en más de 20 tipos diferentes de Diabetes mellitus según su proceso patógeno que culmina en hiperglucemia.<sup>5</sup>

Hoy día se puede decir que existen dos clasificaciones primordiales en la diabetes.

La número uno es la que pertenece a la OMS, en la cual reconocen tres tipos: Diabetes del tipo 1, Diabetes del tipo 2 y Diabetes gestacional. La número dos es la perteneciente a la ADA (American Diabetes Association) en 1997 la ADA, propuso una clasificación que está vigente. Se incluyen 4 categorías de pacientes y un 5º grupo de individuos que tienen glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar diabetes (también tienen mayor riesgo cardiovascular: diabetes Mellitus tipo 1, diabetes Mellitus tipo 2, otros tipos específicos de diabetes, diabetes gestacional, intolerancia a la glucosa y glicemia de ayunas alterada.<sup>6</sup>

### *Diabetes Mellitus tipo 1*

Caracterizada por una destrucción de las células beta pancreáticas, deficiencia absoluta de insulina, tendencia a la cetoacidosis y necesidad de tratamiento con insulina para vivir (insulinodependientes). Se distinguen dos sub-grupos: Diabetes autoinmune: con marcadores positivos en un 85-95% de los casos, anticuerpos antiisletos (ICAs), antiGADs (decarboxilasa del ácido glutámico) y anti tirosina fosfatasa IA2 e IA2  $\beta$ . Esta forma también se asocia a genes HLA.



### Diabetes Mellitus tipo 2

Caracterizada por insulino-resistencia y deficiencia (no absoluta) de insulina. Es un grupo heterogéneo de pacientes, la mayoría obesos y/o con distribución de grasa predominantemente abdominal, con fuerte predisposición genética no bien definida (multigénica). Con niveles de insulina plasmática normal o elevada, sin tendencia a la acidosis, responden a dieta e hipoglicemiantes orales, aunque muchos con el tiempo requieren de insulina para su control.

### Otros tipos específicos de diabetes

Incluyen pacientes con defectos genéticos en la función de la célula beta como las formas llamadas MODY (maturity onset diabetes of the young); otros con defectos genéticos de la acción de la insulina; otros con patologías pancreáticas (pancreatectomía, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, neoplasia del páncreas, hemocromatosis); endocrinopatías (Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma), lo conforma un variado y numeroso grupo de patologías.

### Diabetes gestacional

Se caracteriza por hiperglicemia, que aparece en el curso del embarazo. Se asocia a mayor riesgo en el embarazo y parto y de presentar diabetes clínica (60% después de 15 años). La diabetes gestacional puede desaparecer al término del embarazo o persistir como intolerancia a la glucosa o diabetes clínica.

### Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayuno alterada

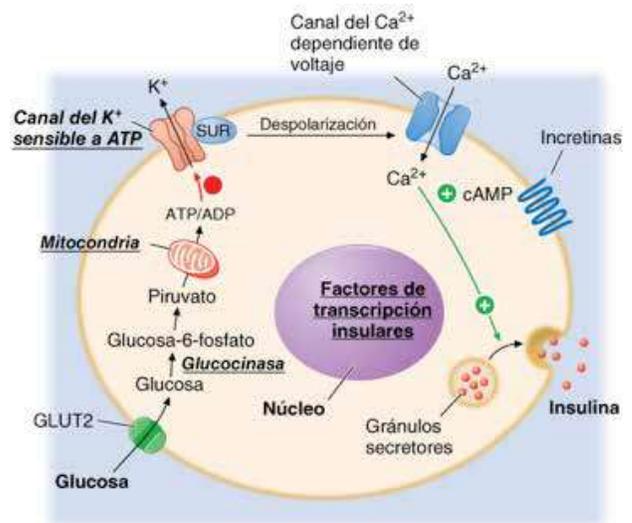
La Intolerancia a la glucosa se caracteriza por una respuesta anormal a una sobrecarga de glucosa suministrada por vía oral. Este estado se asocia a mayor prevalencia de patología cardiovascular y a riesgo de desarrollar diabetes clínica (5-15% por año). Glicemia de ayuno alterada se caracteriza por el hallazgo de una glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dL. Su identificación sugiere el realizar una prueba de sobrecarga de glucosa oral, para la clasificación definitiva. 7

### Bioquímica de la secreción de Insulina

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por la célula beta pancreática, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa que pasan de 70 mg/mL estimulan la síntesis de insulina principalmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando es incorporada a las células beta por el transportador de glucosa GLUT2. La fosforilación de glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa 6 fosfato por la vía de la glucólisis genera ATP, que inhibe la actividad del canal de K<sup>+</sup> sensible a ATP. Este canal contiene dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglicemiantes orales (sulfonilureas, meglitinidas), y el otro es una proteína de canal de K<sup>+</sup> rectificadora hacia el interior (Kir6.2). La inhibición de este canal de K<sup>+</sup> induce la despolarización de la membrana de las células beta, lo que abre canales de calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Los análogos de incretina, como

exenatide, se han utilizado para intensificar la secreción de insulina endógena. **Figura 1.** <sup>4,8,9</sup>

**Figura 1.** Diabetes y anomalías de la secreción de insulina estimulada por glucosa. La glucosa y otros nutrientes regulan la secreción de insulina por la célula beta pancreática. La glucosa es transportada por el transportador GLUT2; el metabolismo subsecuente de la glucosa por la célula beta modifica la actividad del canal de iones, lo que tiene como consecuencia secreción de insulina. El receptor SUR es el sitio de fijación para fármacos que actúan como secretagogos de la insulina. Las mutaciones en los sucesos o las hormonas cuyos nombres se han subrayado en la figura son causas de diabetes del tipo de inicio en la madurez que ocurre en personas jóvenes (MODY) o de otras formas de diabetes. SUR, receptor de sulfonilurea.

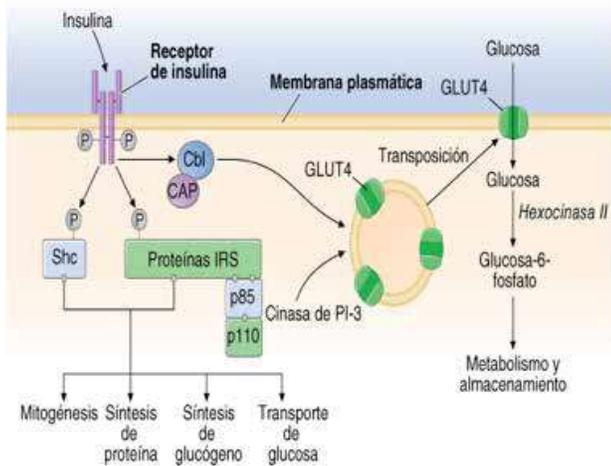


**Fuente:** WL Lowe, en JL Jameson [ed]: Principles of Molecular Medicine. Totowa, NJ, Humana, 1998.

### Vía de transducción de señales de la insulina en el músculo esquelético.

El receptor de la insulina tiene actividad intrínseca de cinasa de tirosina y entra en interacción con proteínas sustratos del receptor de insulina ([insulin receptor substrates, IRS] y Shc). La insulina incrementa el transporte de glucosa por medio de la cinasa de PI-3 y la vía Cbl, lo que a su vez promueve la transposición de vesículas intracelulares que contienen el transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática. **Figura 2.**

**Figura 2.** Vía de transducción de señales de la insulina en el músculo esquelético. El receptor de la insulina tiene actividad intrínseca de cinasa de tirosina y entra en interacción con proteínas sustratos del receptor de insulina ([insulin receptor substrates, IRS] y Shc). Se fijan a estas proteínas celulares diversas proteínas de "acoplamiento" e inician las acciones metabólicas de la insulina [GrB-2, SOS, SHP-2, p65, p110 y cinasa de fosfatidilinositol-3' (phosphatidylinositol-3'-kinase, cinasa de PI-3)]. La insulina incrementa el transporte de glucosa por medio de la cinasa de PI-3 y la vía Cbl, lo que a su vez promueve la transposición de vesículas intracelulares que contienen el transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática.



**Fuente:** WL Lowe, in Principles of Molecular Medicine, JL Jameson [ed]. Totowa, NJ, Humana, 1998; A Virkamaki et al: J Clin Invest 103:931, 1999. Para encontrar detalles adicionales consulte a AR Saltiel, CR Kahn: Nature 414:799, 2001.

La homeostasia de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa y la captación y utilización periférica de este sustrato. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, el efecto de otras vías, como aferencias nerviosas, señales metabólicas y hormonas (glucagon) generan un control integrado del aporte y la utilización de glucosa. En el ayuno, los niveles bajos de insulina intensifican la producción de glucosa al estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado y disminuir la captación de glucosa por parte de tejidos insulino sensibles (músculo de fibra estriada), con lo cual se estimula la movilización de precursores almacenados, como aminoácidos y ácidos grasos libres. El glucagon secretado por las células alfa del páncreas cuando disminuyen los niveles de glucosa o insulina en la sangre, estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado y la médula del riñón.

En la fase posprandial, la carga de glucosa hace que aumente el nivel de insulina y disminuya el de glucagon, con lo cual se invierten dichos procesos. La insulina hormona anabólica, estimula el depósito de carbohidratos y grasas y la síntesis de proteínas. La mayor parte de la glucosa posprandial es utilizada por el músculo esquelético, efecto que se debe a la captación de glucosa estimulada por la insulina. Otros tejidos, principalmente el cerebral, utilizan la glucosa independientemente de la insulina.<sup>4,9</sup>

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una menor secreción de insulina, por resistencia a dicha hormona, por producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de grasa. La obesidad, en particular la visceral o central (como se manifiesta en razón de la circunferencia a nivel de la cadera/abdominal) es muy frecuente en la diabetes tipo 2. En la etapa inicial, la tolerancia a la glucosa es casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona. Al evolucionar la resistencia a la insulina y surgir la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos en algunas personas no pueden conservar el estado hiperinsulinémico y en ese momento surge intolerancia a la

glucosa. La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes franca con hiperglucemia en el ayuno.

### Sistema inmune en la patología de diabetes mellitus y obesidad

El paciente obeso está sometido a una mayor mortalidad que el delgado y mayor riesgo de padecer diabetes mellitus DM tipo 2. La mortalidad aumenta cuando su IMC supera 25 a 27, este incremento de mortalidad está relacionado con problemas cardiovasculares, favorecidos a su vez en el paciente obeso por la coexistencia de otros factores de riesgo etiopatogénicamente relacionados con la propia obesidad (hipertensión arterial sistémica e hiperlipemia entre otros). La diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad por su alta incidencia son un gran problema de salud pública en México y en todo el mundo. Se ha establecido que tanto la DM tipo 2 como la obesidad cursan con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, como consecuencia del incremento en la masa del tejido adiposo y la producción de citocinas proinflamatorias.<sup>10</sup>

En este proceso inflamatorio participan distintas células del sistema inmune. Las más estudiadas han sido los macrófagos y monocitos, pero recientemente se ha reportado la participación de otras células, tales como neutrófilos, mastocitos, eosinófilos, células dendríticas, natural killer (NK), natural killer de estirpe T (NKT) e inclusive células del sistema inmune adaptativo como los linfocitos Th1, Th2, T reguladoras (Tregs), Th17 y células B. El síndrome de resistencia a la insulina, caracteriza a un espectro de trastornos entre ellos la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. La resistencia a la insulina ha sido relacionada ampliamente con la obesidad, y en ambas se ha detectado un estado inflamatorio crónico de baja intensidad.<sup>11,12</sup>

En la obesidad la acumulación excesiva de triglicéridos conduce a una hipertrofia de los adipocitos y a una desregulación en la secreción de adipocinas, tales como: adiponectina, resistina, leptina, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 10 (IL-10).<sup>13, 14</sup> Esto conduce a una infiltración de numerosas células del sistema inmune al tejido adiposo, así como un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias. Estas alteraciones del sistema inmune pueden participar de manera muy importante en la inducción de la resistencia a la insulina, por la inhibición en las proteínas de sustrato del receptor de insulina o inducir la lipólisis, con posterior liberación de ácidos grasos saturados de los adipocitos. De esta manera se desencadena un proceso que activa a los macrófagos a través de los receptores tipo toll (TLR), específicamente TLR2 y TLR4; este mecanismo participa de manera importante en la inducción de un estado inflamatorio crónico que a la larga induce resistencia a la insulina y posteriormente DM tipo 2.

<sup>13, 14, 15</sup>



## Células del sistema inmune innato

Las células más estudiadas involucradas en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo son los macrófagos, los cuales infiltran este tejido en procesos obesogénicos. Los macrófagos se han clasificado en dos categorías basadas principalmente en el perfil de citocinas que secretan. Los macrófagos M1 (macrófagos activados clásicamente) producen citocinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$  e IL-6. En contraste, los macrófagos M2 (macrófagos activados alternativamente) secretan citocinas antiinflamatorias como IL-10 y factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Las citocinas estimuladoras de macrófagos M1 son interferón  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) y lipopolisacárido (LPS), mientras que macrófagos M2 son activados por interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13).<sup>16-19</sup>

En el tejido adiposo de los pacientes obesos se ha encontrado un incremento importante de los macrófagos M1 esto, aunado a una reducción en los niveles de moléculas antiinflamatorias como IL-10 y arginasa, con un consecuente incremento de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , que ha sido ampliamente descrito como factor proinflamatorio en obesidad, resistencia a la insulina y DM tipo 2. El mecanismo por el cual se incrementan los macrófagos M1 no ha sido descrito completamente, pero se ha propuesto un cambio fenotípico de M2 a M1 o bien al reclutamiento de nuevos macrófagos provenientes del torrente sanguíneo al tejido adiposo. Los macrófagos M1 inducen un estado inflamatorio y resistencia a la insulina a través de la inhibición de la señalización de la insulina, producido indirectamente por las citocinas TNF- $\alpha$  e IL-6, mientras que los macrófagos M2 protegen de la resistencia a la insulina a través de un mecanismo dependiente de IL-10; a este respecto se ha descrito que en adipocitos 3T3-L1, la IL-10 bloquea la sobrerregulación de genes proinflamatorios inducidos por TNF- $\alpha$ , incluyendo IL-6 y Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES por sus siglas en inglés). Por otro lado, la IL-10 también reduce la expresión de MCP-1 y protege contra la resistencia a la insulina en el hígado.<sup>20,21</sup>

Los niveles altos de glucosa (hiperglucemia) disminuyen el número total de la población de células dendríticas, afectando de manera importante tanto a las plasmocitoides como a las mieloides; este efecto se ha observado también en pacientes diabéticos con un buen control metabólico.<sup>22, 23, 24</sup>

En pacientes con DM tipo 2 con complicaciones ateroscleróticas algunos estudios han mostrado, aumento en la producción intracelular de TNF- $\alpha$  por células dendríticas plasmocitoides y del factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), una citocina proinflamatoria que participa en la generación de células dendríticas de origen mieloides.<sup>25, 26</sup>

En la obesidad, los neutrófilos, al igual que los monocitos, también se infiltran en el tejido adiposo y secretan mayor cantidad de citocinas proinflamatorias; así mismo muestran una mayor expresión de CD11b, un marcador de activación de estas células, en contraste con las células de sujetos sanos.<sup>27, 28, 29</sup>

En pacientes con DM tipo 2, los neutrófilos muestran una mayor capacidad de inducción del estallido respiratorio y producción de especies reactivas de oxígeno, sugiriendo la presencia de factores séricos responsables del incremento del estallido respiratorio y la producción de especies reactivas de oxígeno.<sup>30-34</sup>

Los mastocitos, se han encontrado incrementados en el tejido adiposo de pacientes con obesidad en comparación con sujetos delgados. Se ha determinado por citometría de flujo una disminución en la proporción de las células NK en sujetos obesos. Las células NKT comparten propiedades con las células T y las células NK, al reconocer lípidos o glucolípidos asociados a CD1d, pueden contribuir de manera importante en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina.<sup>35-37</sup>

## Células del sistema inmune adaptativo en la obesidad y DM tipo 2

La implicación de células T en la obesidad y DM tipo 2 no es sorprendente debido a su papel crucial en diversos procesos inflamatorios. Desde que se reportó un incremento en la frecuencia de células CD3+ en tejido adiposo de ratones y humanos obesos, relacionados con resistencia a la insulina e inflamación, se ha establecido la participación de las células CD4+ y CD8+ con el inicio y progresión de la obesidad y DM tipo 2.<sup>38-40</sup>

Experimentos in vitro se ha demostrado que las células T CD8+ aisladas del tejido adiposo de individuos obesos poseen un fenotipo activado y producen grandes cantidades de mediadores proinflamatorios, los cuales se han asociado a la activación y reclutamiento de macrófagos.<sup>41, 42</sup>

La depleción de las células T CD8+ por tratamiento con anticuerpos o por eliminación genética resultó en una disminución de la infiltración de macrófagos M1 dentro de los depósitos de grasa visceral y, consecuentemente, un decremento de mediadores proinflamatorios tales como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 y MCP-1, y un mejoramiento en la sensibilidad de la insulina y tolerancia a la glucosa. Cuando las células CD8+ son transferidas a ratones CD8a-/- (deficientes de linfocitos CD8+) se incrementa la infiltración de macrófagos M1 al tejido adiposo, los niveles de expresión de IL-6 y TNF- $\alpha$  y se agrava la intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la obesidad promueve la activación de células T CD8+ en el tejido adiposo, que, a su vez, conduce al reclutamiento, diferenciación y activación de los macrófagos a través de mediadores proinflamatorios, lo que conduce finalmente a la resistencia a la insulina y la DM tipo 2.<sup>43</sup>

Yang y col., han encontrado que el tejido adiposo visceral de sujetos obesos expresa niveles elevados de IFN- $\gamma$ , lo cual es crítico en la patogénesis de la resistencia a la insulina, ya que ratones deficientes de IFN- $\gamma$  con obesidad inducida por dieta rica en grasas muestran una mejora en la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina acompañada de una disminución en el número de macrófagos en el tejido adiposo visceral y expresión de genes proinflamatorios.<sup>44-46</sup>

El tejido adiposo inflamado puede además propagar la polarización hacia un fenotipo Th1 a través de la producción



de leptina, la cual puede actuar directa o indirectamente en las células T promoviendo la producción de las citocinas interleucina 2 (IL-2) e IFN- $\alpha$ . Las células con fenotipo Th2 expresan el factor de transcripción GATA-3 y producen un patrón de citocinas que incluyen: IL-4, IL-5 e IL-13.<sup>47</sup>

El incremento de macrófagos M2 mediado por Th2 puede ser un importante mecanismo por el cual estas células impactan en la resistencia a la insulina. La caracterización de las células Tregs del tejido adiposo a través de la expresión génica y análisis del repertorio del receptor de linfocitos T (TCR) revelan una población distinta de otros órganos linfoides, caracterizándose por la capacidad de producción de niveles altos de la citocina antiinflamatoria IL-10.<sup>48-52</sup>

Matarese, et al., describen que la leptina, adipocina que controla la ingesta de alimento, promueve la activación de linfocitos T potenciando la producción de linfocitos Th1 y la producción de citocinas proinflamatorias e inhibiendo la proliferación de células Tregs por lo que los niveles elevados de leptina que normalmente acompañan a la obesidad pueden inhibir la proliferación de estas células. Alternativamente, Deilulis, et. al. han argumentado que la reducción de las células Tregs en individuos obesos es una consecuencia directa de las señales inflamatorias producidas por los macrófagos.<sup>52,53</sup>

Algunos datos demuestran que las Tregs reducen la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina. La expansión de las Tregs mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, acompañándose de una reducción de macrófagos M1 y un significativo aumento de macrófagos M2 productores de IL-10 en tejido adiposo visceral. De la misma manera, un tratamiento oral con anti-CD3 y B-glucosilceramida en ratones ob/ob restauró las Tregs asociadas a tejido adiposo visceral y mejoró los niveles de glucosa sanguínea, la inflamación del tejido adiposo y daño hepático. Mientras que la depleción de las Tregs resulta en un incremento en la resistencia a la insulina. Las Tregs influyen en la resistencia a la insulina a través de múltiples mecanismos, entre ellos la producción de IL-10, la cual altera la polarización de los macrófagos y reduce la resistencia a la insulina a través de su vía de señalización.<sup>48</sup>

Otra población de células T son las células Th17, las cuales se caracterizan por la capacidad de producir la citocina interleucina 17 (IL-17). Las células Th17 son conocidas como mediadores patogénicos de la inflamación en un gran número de enfermedades autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple y artritis reumatoide. La IL-17 actúa a través de su receptor IL-17R, el cual es ampliamente expresado; este actúa activando la vía de señalización del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y produciendo citocinas (incluyendo factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]), para de esta manera inducir la inflamación. Las células Th17 también han sido encontradas en tejido adiposo visceral, aunque en una baja proporción. Estudios en humanos han mostrado que la producción de IL-17 por células T se correlaciona con la severidad de la intolerancia a la glucosa. Las células T de pacientes con DM tipo 2 obesos muestran un incremento significativo de IL-17 cuando son estimuladas in vitro, comparadas con células de pacientes obesos sin DM tipo 2. Estos efectos pueden ser explicados por la función de la IL-

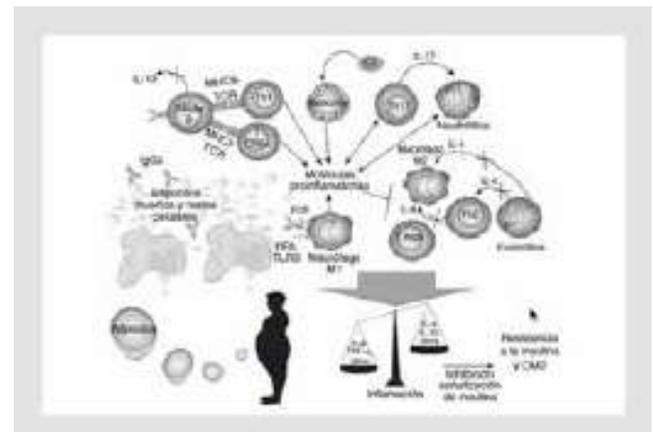
17, ya que esta citocina es capaz de inhibir la adipogénesis y otros genes relacionados, como el GLUT4.<sup>54-56</sup>

A partir del reconocimiento de la participación de las células T en patologías asociadas con la obesidad, el interés de estudiar a las células B en estas alteraciones metabólicas también se ha incrementado. Se ha encontrado que los linfocitos B se infiltran en el tejido adiposo de ratones alimentados con una dietas ricas en grasas durante las primeras 3 semanas de iniciado el tratamiento. Los linfocitos B de ratones alimentados con una dietas ricas en grasas (DRG) que maduran a células plasmáticas secretan grandes cantidades de inmunoglobulina G (IgG) en tejido adiposo visceral; y en el bazo reducen la expresión de inmunoglobulina M (IgM) y aumentan la secreción de IgG2c, sugiriendo que la DRG puede inducir una respuesta inmune humoral sistémica al inducir un fenotipo M1 a través de las IgG y los receptores Fc (FcR), incrementando la producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Ratones deficientes de linfocitos B alimentados con una DRG han mostrado niveles más bajos de glucosa e insulina y mejoramiento en la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa. Lo anterior sugiere que la regulación metabólica de las células B es dependiente de la ingesta de una DRG.<sup>57,58</sup>

Las células B también pueden ejercer distintas funciones efectoras en la resistencia a la insulina a través de la producción de citocinas. Por ejemplo, células B aisladas de pacientes de DM tipo 2 muestran una producción disminuida de IL-10 en respuesta a TLR2, TLR4 y TLR9. Así mismo, las células B aisladas de sangre periférica de pacientes con DM tipo 2 producen niveles elevados de IL-8 (una quimiocina proinflamatoria), en comparación con sujetos sanos.<sup>59,60</sup>

### Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina

Existe evidencia sólida que apoya la participación de las células del sistema inmune en la etiología de la resistencia a la insulina y DM tipo 2 a través de la inflamación del tejido adiposo. **Figura 3.**



En la obesidad los adipocitos aumentan de tamaño y mueren, lo que provoca la liberación de lípidos y restos celulares. Los ácidos grasos libres (FFA) activan a los macrófagos a través de los TLR y los restos celulares activan a las células B y estas secretan IgG, las cuales inducen la diferenciación de macrófagos hacia M1 a través de los FcR. Las células B, dendríticas o macrófagos pueden activar a las Th1 y a las T CD8+, provocando la liberación de citocinas proinflamatorias. Los mastocitos son activados a través de la vía del complemento y liberan más citocinas diferenciando a las Th en Th17 e induciendo la liberación de IL-17 y reclutamiento de neutrófilo. Las



citocinas proinflamatorias inhiben la activación y diferenciación de las Tregs, Th2 y macrófagos M2. Por otra parte, los eosinófilos secretan menos IL-4, provocando que no se diferencian las Th2 ni los macrófagos M2. Todo esto da como resultado una inflamación debido al desbalance entre las citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias, las cuales inhiben la señalización de la insulina, lo que provoca resistencia a la insulina y DM tipo 2

El tejido adiposo en la obesidad lleva a la hipoxia y estrés oxidativo, conduciendo a la disfunción de los adipocitos y a la inflamación. El estrés oxidativo puede disparar múltiples vías de señalización, incluyendo NF- $\kappa$ B y JNK-AP1, las cuales pueden influir en la regulación o disfunción del metabolismo y la inflamación. La muerte de los adipocitos puede ocurrir en situaciones extremas de obesidad, cuando los adipocitos crecen en exceso y son incapaces de obtener sus requerimientos de oxígeno debido a la presencia de hipoxia local. 61- 65

En la obesidad se reduce el número de eosinófilos y la producción de IL-4, lo que provoca también la inhibición de la diferenciación de las Th2 y de los macrófagos con fenotipo M2. Las células B dejan de secretar IL-10 y cambian su fenotipo de IgM a IgG para activar a los macrófagos a través de los receptores Fc $\gamma$ R y de esta manera potenciar el estado inflamatorio.

Resumiendo, en condiciones normales de salud, las Tregs, Th2, eosinófilos, células B productoras de IL-10 y macrófagos con fenotipo M2 son capaces de regular y controlar la respuesta inflamatoria a través de la producción de citocinas proinflamatorias como IL-10, IL-13 e IL-4, pero en circunstancias de obesidad, el reclutamiento y activación de macrófagos M1, mastocitos, neutrófilos, células Th1, Th17, células B y células T CD8<sup>+</sup> inclinan la balanza a su favor, resultando en la inducción de una inflamación excesiva, con producción aumentada de citocinas proinflamatorias, las cuales actúan en distintas células inhibiendo la vía de señalización de la insulina y, por lo tanto, la entrada de glucosa a las células, provocando resistencia a la insulina y posteriormente DM tipo 2. Sin embargo, cada día existen múltiples publicaciones de la participación del sistema inmune en alteraciones metabólicas, por lo que esta pequeña revisión nos mantendrá actualizados en este tema de manera temporal.

## Referencias Bibliográficas

- Sánchez R. G. Historia de la diabetes. Gac Med Bol v.30 n.2 Cochabamba 2007
- Tuney A. L. Introducción a la historia de la diabetes mellitus, desde la antigüedad hasta la era pre-insulínica. 14.03.2007 Consultado en: [http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/diabetes\\_melli.pdf](http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/diabetes_melli.pdf)
- BLISS, M. The discovery of insulin. The University of Chicago. Press, Chicago & McClelland and Stewart Limited, Toronto, 1982.
- Harrison T.R. Braunwald E. Kasper D.L. et al. Principios de Medicina Interna, 17a edición. Capítulo 338. Diabetes mellitus. McGraw-Hill. 2009.
- Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Consultada en: [dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5168074&fecha=23/11/2010)
- American Diabetes Associatio 2013. Consultada en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=78712>
- Diabetes mellitus: Definición, diagnóstico y clasificación. Consultado en: [http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/diabetes\\_mellitus.htm](http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/diabetes_mellitus.htm)
- Nuevas recomendaciones para la práctica clínica sobre diabetes. American Diabetes Associatio 2013. Consultada en: <http://emssolutionsint.blogspot.mx/2013/01/nuevas-recomendaciones-para-la-practica.html>
- Lehninger. Principios de Bioquímica", 4ª ed. Nelson, D.L. y Cox, M.M. Ed. Omega. 2006.
- Hiller T. A. Pedula K. L. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type2 diabetes. Diabetes Care. 24: 1522-1527. 2001.
- Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(11):738-49.
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107.
- Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, Comuzzie AG. Macrophages, inflammation, adipose tissue, obesity and insulin resistance. Gac Med Mex. 2007;143(6):505-12.
- Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretary, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. J Nutr. 2000;130 Suppl 12:3110-15.
- Alexaki VI, Notas G, Pelekanou V, et al. Adipocytes as immune cells: differential expression of TWEAK, BAFF, and APRIL and their receptors (Fn14, BAFF-R, TAC1, and BCMA) at different stages of normal and pathological adipose tissue development. J Immunol. 2009;183(9):5948-56.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest. 2003;112(12):1796-808.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest. 2003;112(12):1821-30.
- Gordon S. Alternative activation of macrophages. Nat Rev Immunol. 2003;3(1):23-35.
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol. 2004;25(12):677-86.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. J Clin Invest. 2007;117(1):175-84.
- Cintra DE, Pauli JR, Araujo EP, et al. Interleukin-10 is a protective factor against diet-induced insulin resistance in liver. J Hepatol. 2008;48(4):628-37.
- Summers KL, Marleau AM, Mahon JL, McManus R, Hramiak I, Singh B. Reduced IFN-alpha secretion by blood dendritic cells in human diabetes. Clin Immunol. 2006;121(1):81-9.
- Seifarth CC, Hinkmann C, Hahn EG, Lohmann T, Harsch IA. Reduced frequency of peripheral dendritic cells in type 2 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;116(3):162-6.
- Blank SE, Johnson EC, Weeks DK, Wysham CH. Circulating dendritic cell number and intracellular TNF-alpha production in women with type 2 diabetes. Acta Diabetol. 2010. DOI 10.1007/s00592-010-0190-8.
- Corrales JJ, Almeida M, Burgo RM, Hernández P, Miralles JM, Orfao A. Decreased production of inflammatory cytokines by circulating monocytes and dendritic cells in type 2 diabetic men with atherosclerotic complications. J Diabetes Complications. 2007;21(1):41-9.
- Surendar J, Mohan V, Pavankumar N, Babu S, Aravindhan V. Increased levels of serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with activated peripheral dendritic cells in type 2 diabetes subjects (CURES-99). Diabetes Technol Ther. 2011.
- Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. J Lipid Res. 2008;49(9):1894-903.
- Mastej K, Adamiec R. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy. Acta Diabetol. 2008;45(3):183-90.
- Hatanaka E, Monteagudo PT, Marrocos MS, Campa A. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. Clin Exp Immunol. 2006;146(3):443-7.
- Gupta A, Tripathi AK, Tripathi RL, Madhu SV, Banerjee BD. Advanced glycosylated end products-mediated activation of polymorphonuclear neutrophils in diabetes mellitus and associated oxidative stress. Indian J Biochem Biophys. 2007;44(5):373-8.
- Ayilavarapu S, Kantarci A, Fredman G, et al. Diabetes-induced oxidative stress is mediated by Ca2+-independent phospholipase A2 in neutrophils. J Immunol. 2010;184(3):1507-15.
- Stegenga ME, Van der Crabben SN, Dessing MC, et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. Diabet Med. 2008;25(2):157-64.
33. Park S, Rich J, Hanses F, Lee JC. Defects in innate immunity predispose C57BL/6J-Leprdb/Leprdb mice to infection by Staphylococcus aureus. Infect Immun. 2009;77(3):1008-14.
- Stegenga ME, Van der Crabben SN, Blumer RM, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. Blood.



- 2008;112(1):82-9.
35. Duffaut C, Zakaroff-Girard A, Bourlier V, et al. Interplay between human adipocytes and T lymphocytes in obesity: CCL20 as an adipochemokine and T lymphocytes as lipogenic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1608-14.
  36. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(3):601-5.
  37. Mantell BS, Stefanovic-Racic M, Yang X, Dedousis N, Sipula IJ, O'Doherty RM. Mice lacking NKT cells but with a complete complement of CD8+ T-cells are not protected against the metabolic abnormalities of diet-induced obesity. *PLoS One.* 2011;6(6):e19831.
  38. Jiménez-Álvarez L, Zúñiga J, Gaxiola M, et al. Inflammatory response and dynamics of lung T cell subsets in Th1, Th2 biased and Th2 deficient mice during the development of hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol.* 2010;88(3):407-15.
  39. Notley CA, Ehrenstein MR. The yin and yang of regulatory T cells and inflammation in RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(10):572-7.
  40. Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1304-10.
  41. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(3):451-63.
  42. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol.* 2010;185(3):1836-45.
  43. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med.* 2009;15(8):914-20.
  44. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, et al. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol.* 2010;185(3):1836-45.
  45. Winer S, Chan Y, Paltser G, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. *Nat Med.* 2009;15(8):921-9.
  46. O'Rourke RW, Metcalf MD, White AE, et al. Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-gamma in inflammation in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(9):978-90.
  47. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 1998;394(6696):897-901.
  48. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med.* 2009;15(8):930-9.
  49. Zeyda M, Huber J, Prager G, Stulnig TM. Inflammation correlates with markers of T-cell subsets including regulatory T cells in adipose tissue from obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(4):743-8. J.M. Guzmán-Flores, S. López-Briones: Inmunidad en diabetes y obesidad 389
  50. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 1995; 269(5223):540-3.
  51. Klebig ML, Wilkinson JE, Geisler JG, Woychik RP. Ectopic expression of the agouti gene in transgenic mice causes obesity, features of type II diabetes, and yellow fur. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(11):4728-32.
  52. Matarese G, Procaccini C, De Rosa V, Horvath TL, La Cava A. Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med.* 2010;16(6):247-56.
  53. Deiluiis J, Shah Z, Shah N, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One.* 2011;6(1):e16376.
  54. Zúñiga LA, Shen WJ, Joyce-Shaikh B, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol.* 2010;185(11):6947-59.
  55. Jagannathan-Bogdan M, McDonnell ME, Shin H, et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J Immunol.* 2011;186(2):1162-72.
  56. Nikolajczyk BS, Jagannathan-Bogdan M, Shin H, Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun.* 2011;12(4):239-50.
  57. Winer DA, Winer S, Shen L, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med.* 2011;17(5):610-7.
  58. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(1):34-47.
  59. Van Exel E, Gussekloo J, De Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van der Wiel A, Westendorp RG. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes.* 2002;51(4):1088-92.
  60. Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, et al. Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(7):1461-71.
  61. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010;140(6):900-17.
  62. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol.* 2009;29(16):4467-83.
  63. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14(3-4):222-31.
  64. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007;56(4):901-11.
  65. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-55.