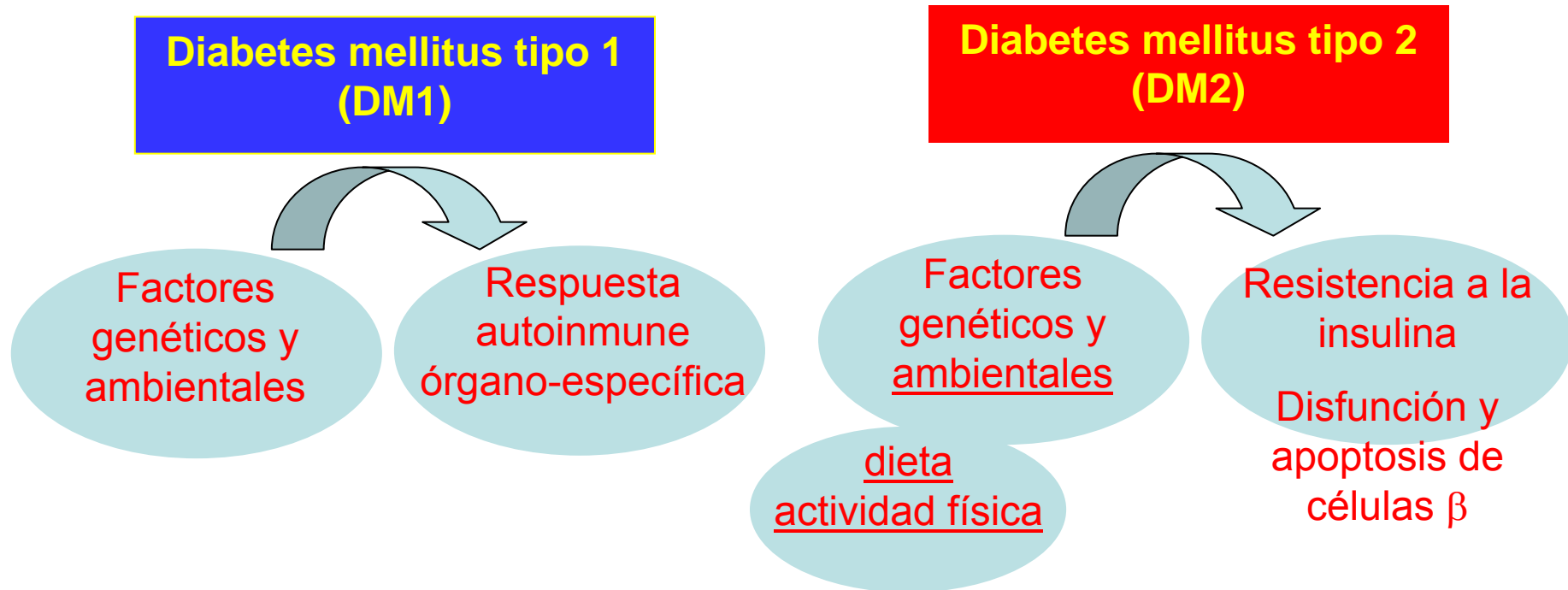
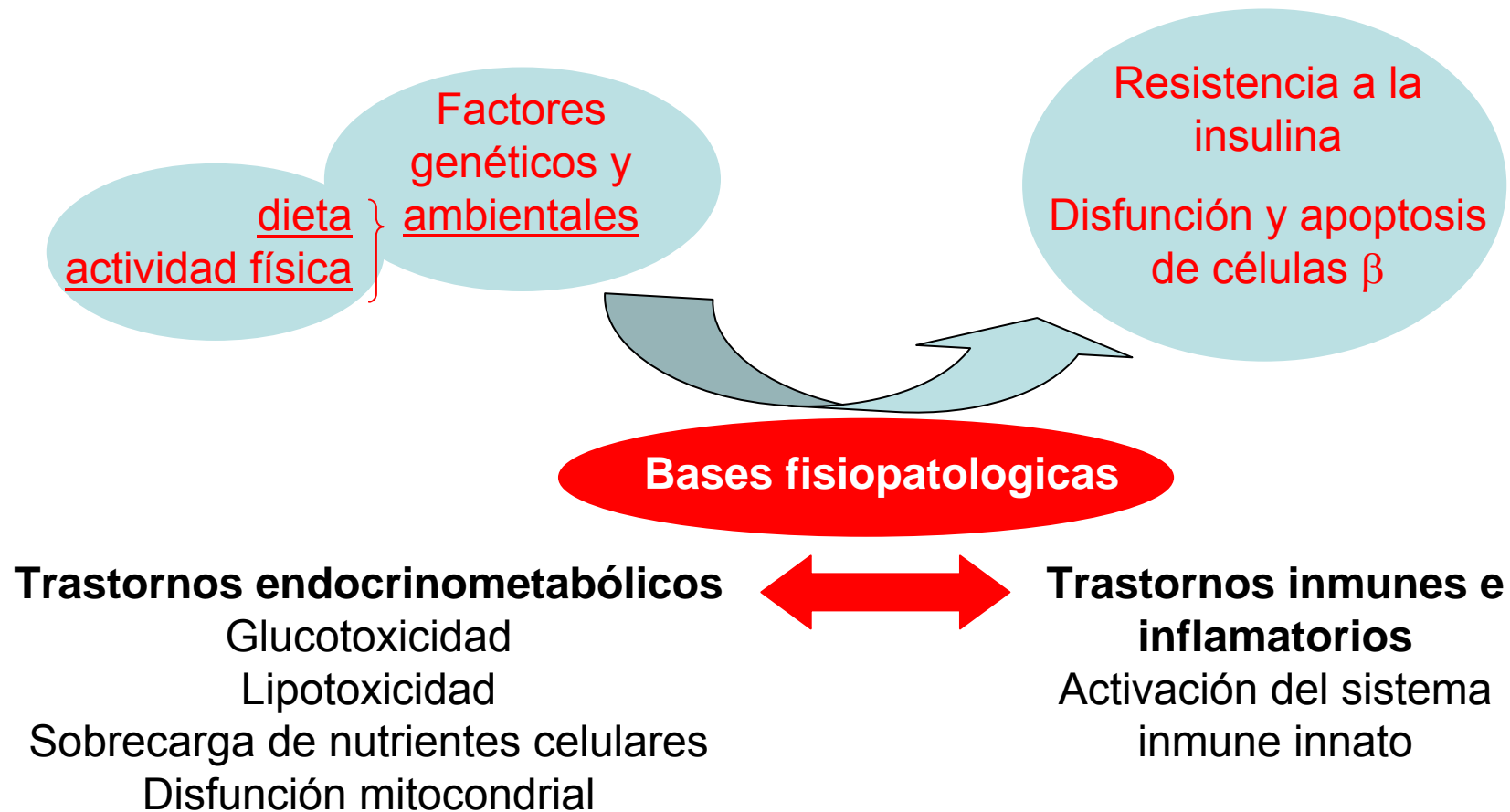

Respuesta inmune e inflamación y patogenia de la diabetes mellitus tipo 2

Dr. Manuel de J. Araña Rosaínz
Instituto Nacional de Endocrinología
La Habana, Cuba

Factores inmunes e inflamatorios en la fisiopatología de la diabetes mellitus



Factores inmunes e inflamatorios en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2



Mecanismos de respuesta inmune

NO Específicos

Inmunidad innata

RESPUESTA INMEDIATA

NO MEMORIA

fagocitosis, inflamación y respuesta de fase aguda

receptores con especificidad definida para estructuras conservadas en grupos de microorganismos y antígenos tisulares

DIVERSIDAD LIMITADA

Específicos

Inmunidad adaptativa

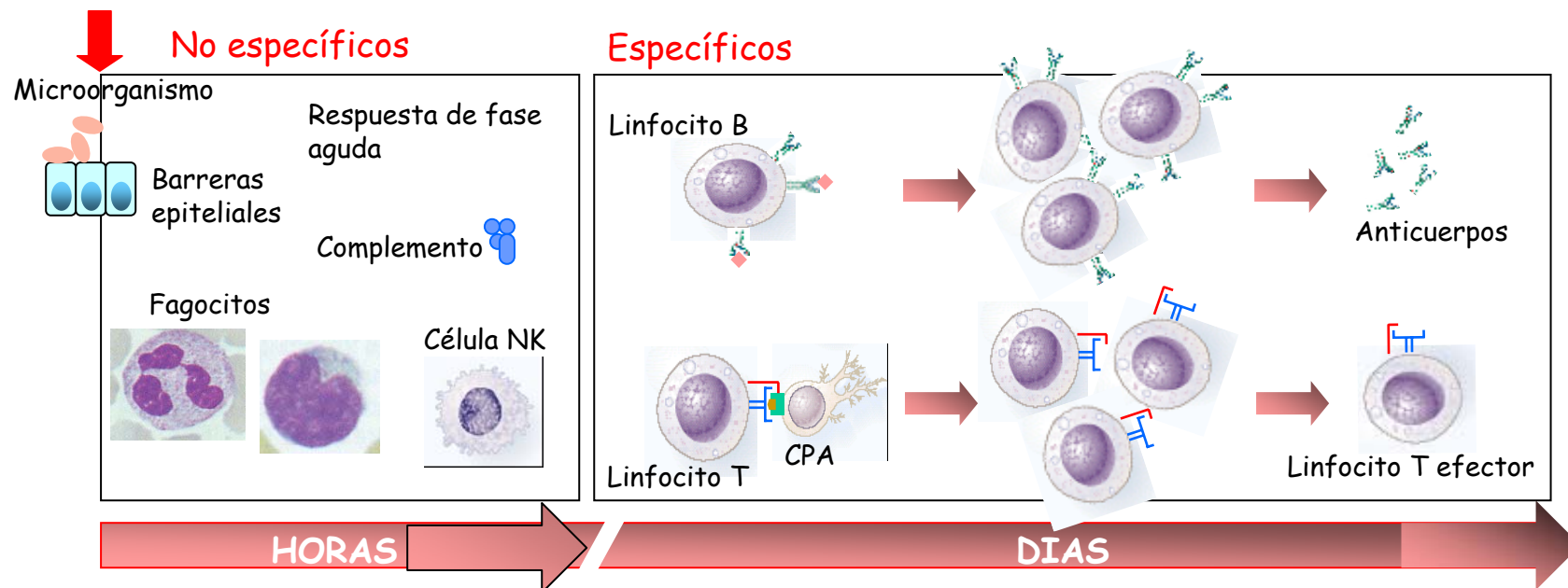
RESPUESTA REQUIERE DIAS

MEMORIA

función de linfocitos B y T específicos para el agente infeccioso

receptores de estructura única en cada linfocito que reconocen una estructura antigénica particular

GRAN DIVERSIDAD



Respuesta de fase aguda



Células blanco: Células de Kupffer
Células endoteliales
Hepatocitos
Adipocitos

Señales
inflamatorias
(IL-6)



Aumento de:

<u>Proteína C reactiva</u>	activación del complemento, unión a bacterias (fosfocolina)
<u>Fibrinógeno</u>	hemostasis
Protombina	
Ceruloplasmina	disminución de EROS
α 1-antitripsina	inhibición de proteasas (elastasa) inactiva la proteína C
Glicoproteína α 1 ácida	unión y aclaramiento de residuos tisulares
<u>IAP-1</u>	inhibición de la fibrinólisis

Disminución de:

Albúmina
Properdina
Proteína C activada
Antitrombina III
Proteína ApoB
transferrina

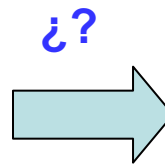
↑ lipólisis periférica (↑ ácidos grasos libres)
Hipertigliceridemia
↓ HDL

Pickup JC, Crook MA: Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41:1241–1248, 1998

Respuesta de fase aguda y DM2

↑ lipólisis periférica (↑ ácidos grasos libres)
Hipertrigliceridemia
↓ HDL

Respuesta de fase aguda -
activación del sistema inmune
innato



Diabetes mellitus
tipo 2

Pickup JC, Crook MA: Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41:1241–1248, 1998

Evidencias del rol fisiopatológico de la activación del sistema inmune innato en la DM2

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

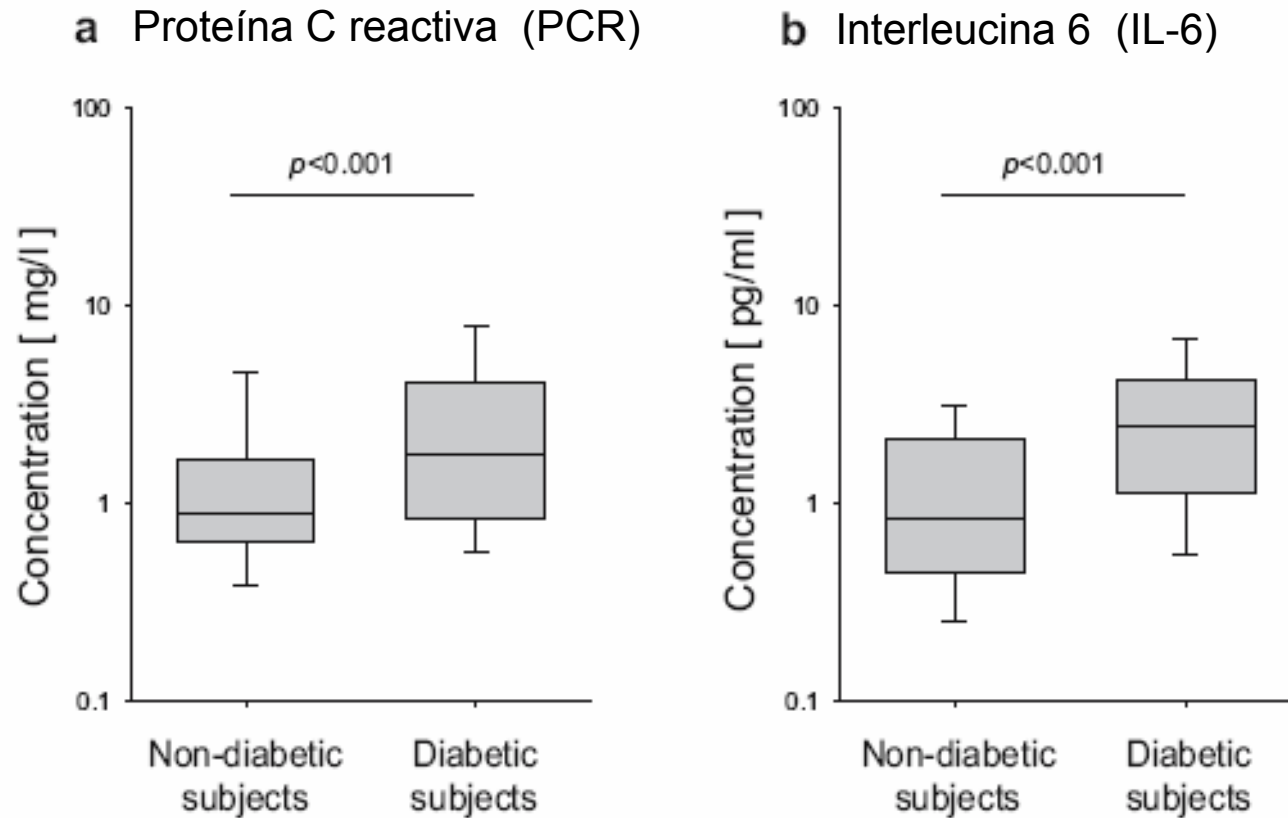
Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la resistencia a insulina

Mecanismos inmunológicos e inflamatorios vinculados con la disfunción y apoptosis de células β pancreáticas

Efectos anti-inflamatorios de intervenciones terapéuticas en DM2

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2



Concentraciones elevadas de PCR (a) e IL-6 (b) en pacientes con diabetes tipo 2. Pacientes con DM-2 (n=152) y controles cruzados por sexo y edad (n=77) de una muestra poblacional. Se representan el 10, 25, 50 (mediana), 75 y 90 percentil.

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

Proteínas de fase aguda:

Proteína C reactiva (PCR)

Fibrinógeno

Proteína amiloidea sérica A

Citocinas y quimiocinas:

IL-6, TNF- α

Receptor soluble TNF (TNFRs)

IL-18, MCP-1, MIF

RANTES, IL-8

Factores de la coagulación:

IAP-1, factor de von Willebrand

Activación endotelial:

E-selectina, ICAM-1, VCAM-1

Conteo total de leucocitos

OBESIDAD

RESISTENCIA A LA INSULINA

CONTROL METABOLICO
(HbA1c)

SINDROME METABOLICO (#)

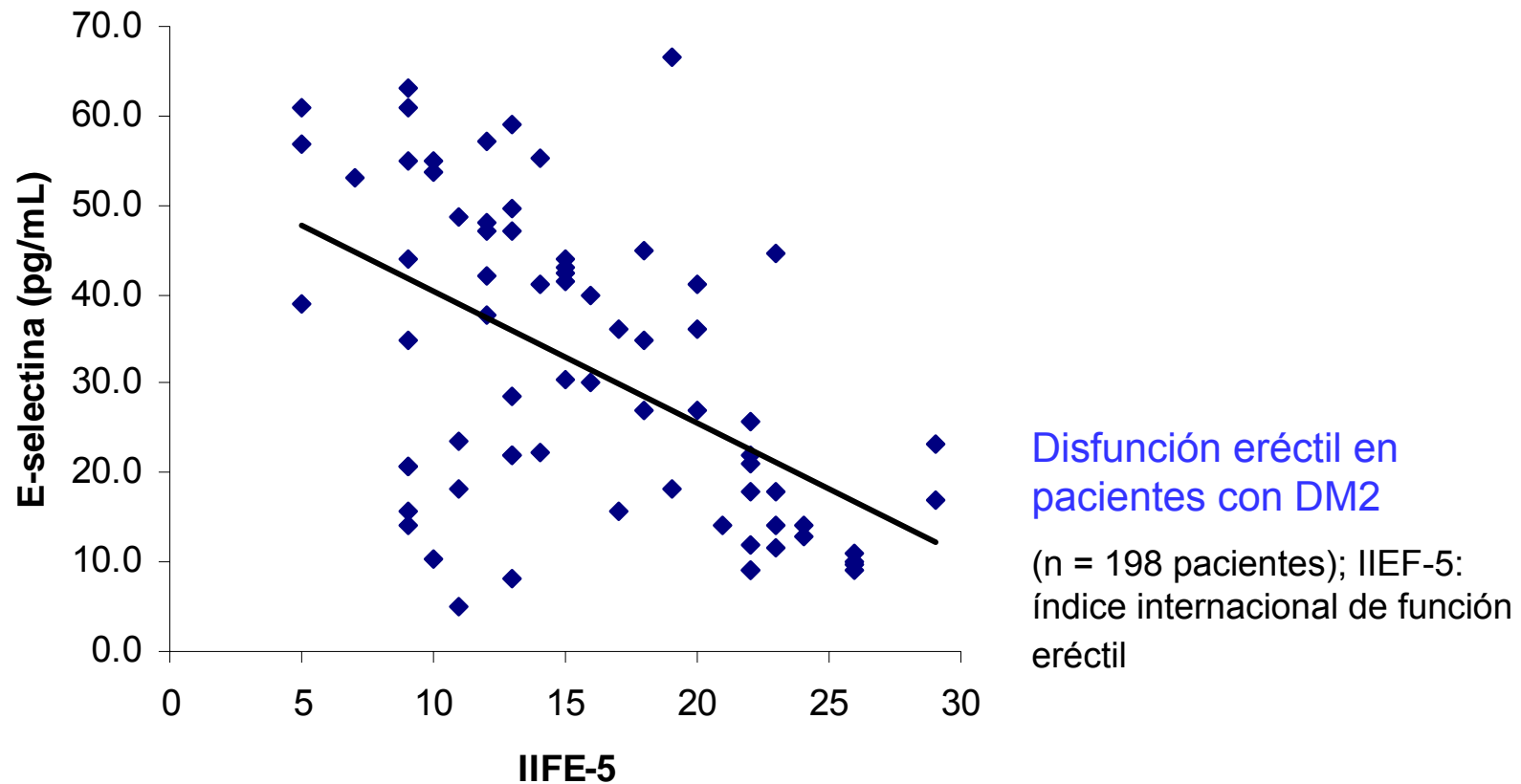
Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y complicaciones de la DM2

Marcadores de respuesta inflamatoria y nefropatía diabética

	NA	MA	P	
WBC ($n \times 10^9/L$)	6.2 (5.1–9.3)	7.1 (5.6–13.0)	7.2 (4.7–10.8)	
ESR (mm/h)	10 (4.4–28.2)	18 (8–41)	22 (8.2–62.4)	$P < 0.03$
CRP (mg/L)	3.1 (2.1–7.7)	3.4 (2.7–8.8)	5.1 (3.0–12.9)	$P < 0.04$
Fibrinogen (g/L)	3.1 (2.5–4.4)	3.1 (1.9–4.6)	4.3 (2.9–6.2)	$P < 0.001$
SAA (mg/L)	2.7 (1.2–8.3)	4.3 (1.0–9.2)	6.0 (1.8–21.6)	$P < 0.03$
IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	2.4 (1.9–8.3)	2.2 (1.8–5.7)	4.0 (2.1–8.2)	$P < 0.03$

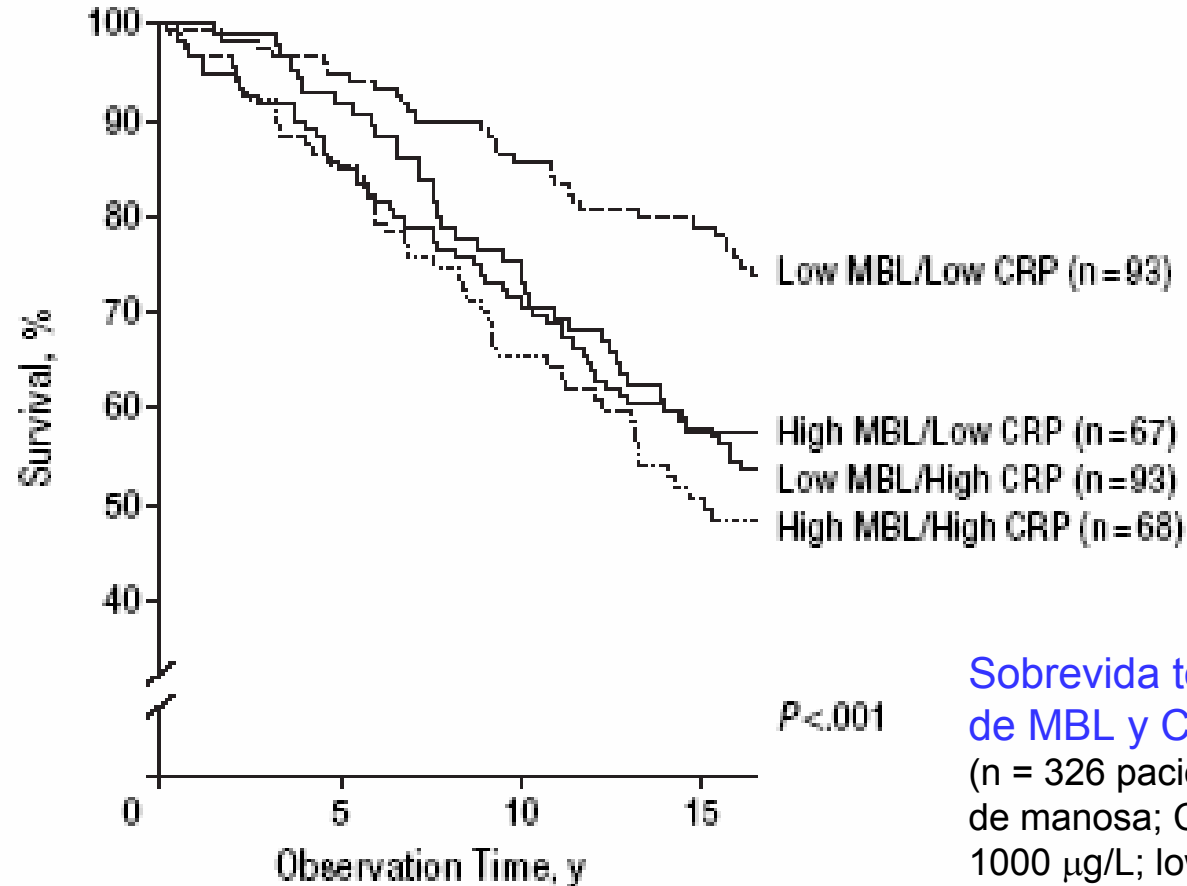
(n = 74 pacientes). NA:normoalbuminúrico; MA: microalbuminúrico; P: proteinúrico

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y complicaciones de la DM2



Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y complicaciones de la DM2

Marcadores de respuesta inflamatoria y mortalidad

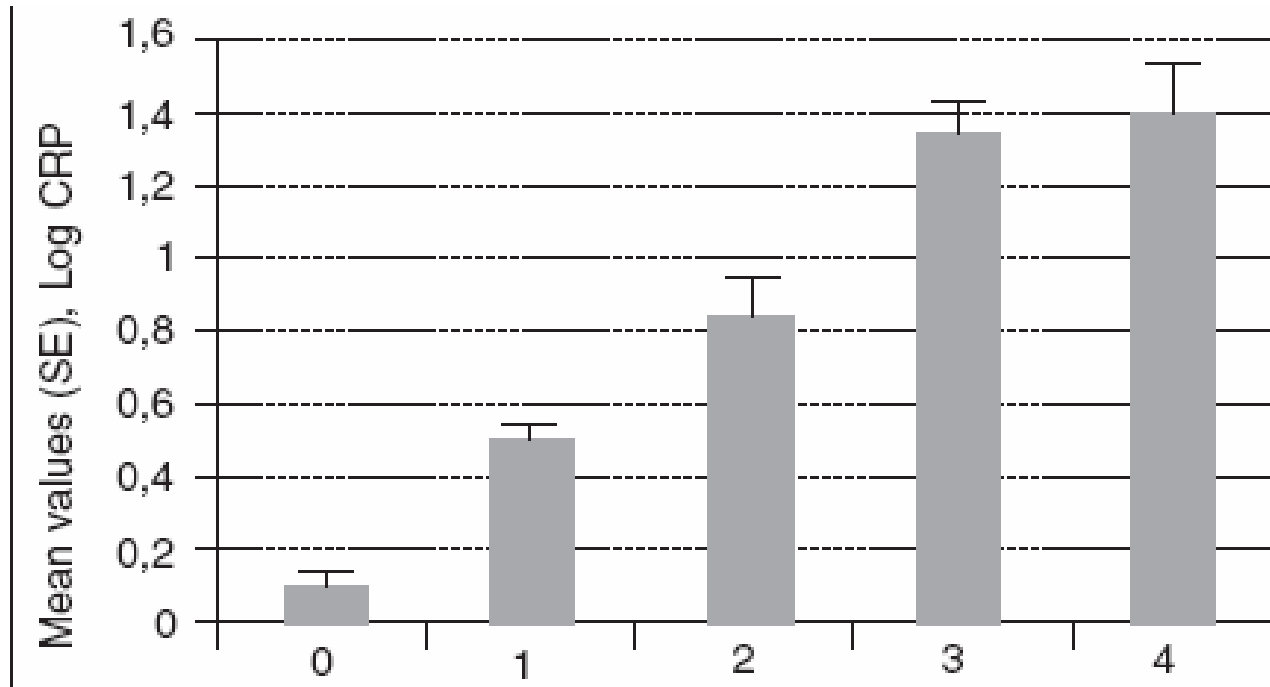


Sobrevida total de acuerdo a niveles iniciales de MBL y CRP

(n = 326 pacientes; 15 años); MBL: lectina unidora de manosa; CRP: proteína C reactiva; low MBL: < 1000 μ g/L; low CRP: < 3.6 mg/L

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

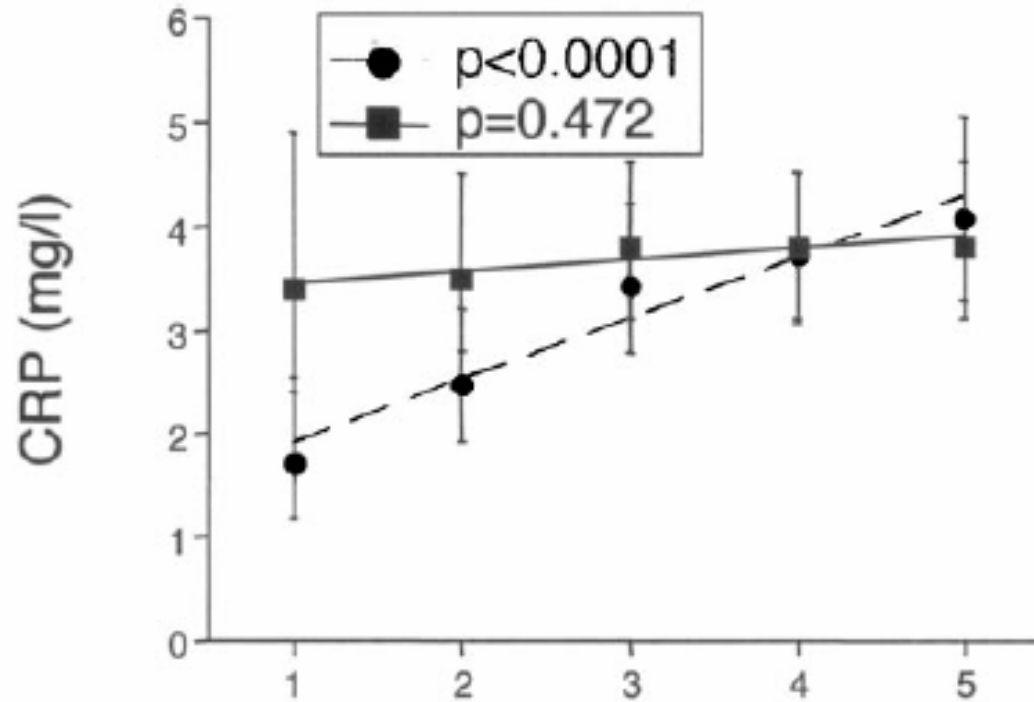
Proteína C reactiva y número de trastornos metabólicos



Concentración media de PCR (log) de acuerdo al número de trastornos metabólicos diagnosticados (dislipidemia, obesidad, IR, hipertensión) en el *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*.

Festa A, et al. *Circulation* 102:42–47, 2000

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2



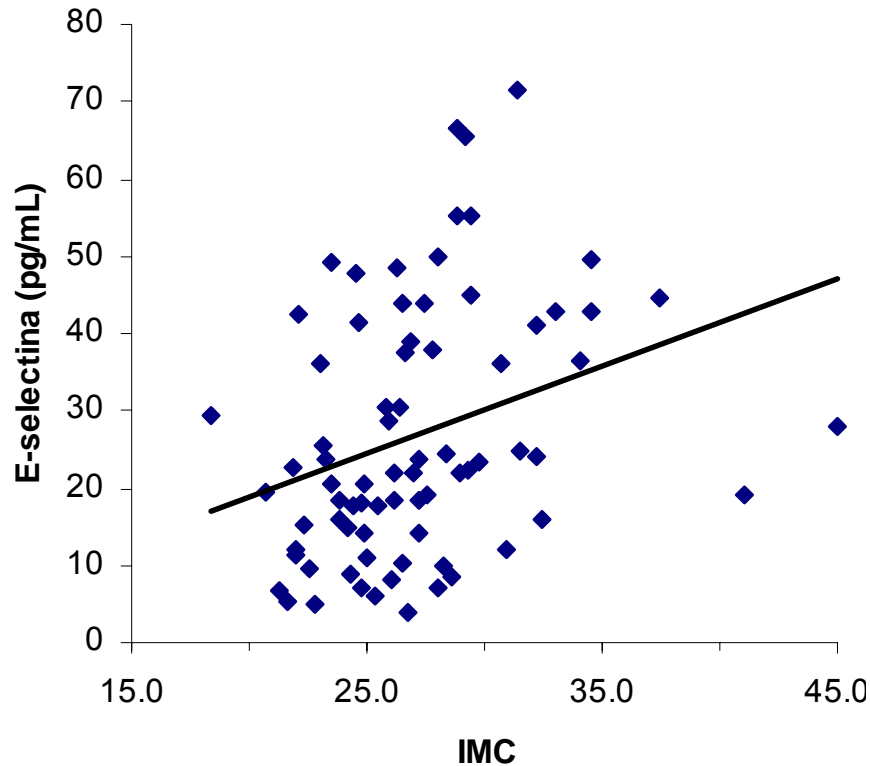
Numero de componentes del síndrome metabólico

Asociación entre PCR y número de componentes del Síndrome Metabólico (ATP-III) ajustado para IMC (n = 931; ADOPT:A Diabetes Outcome Progression Trial)

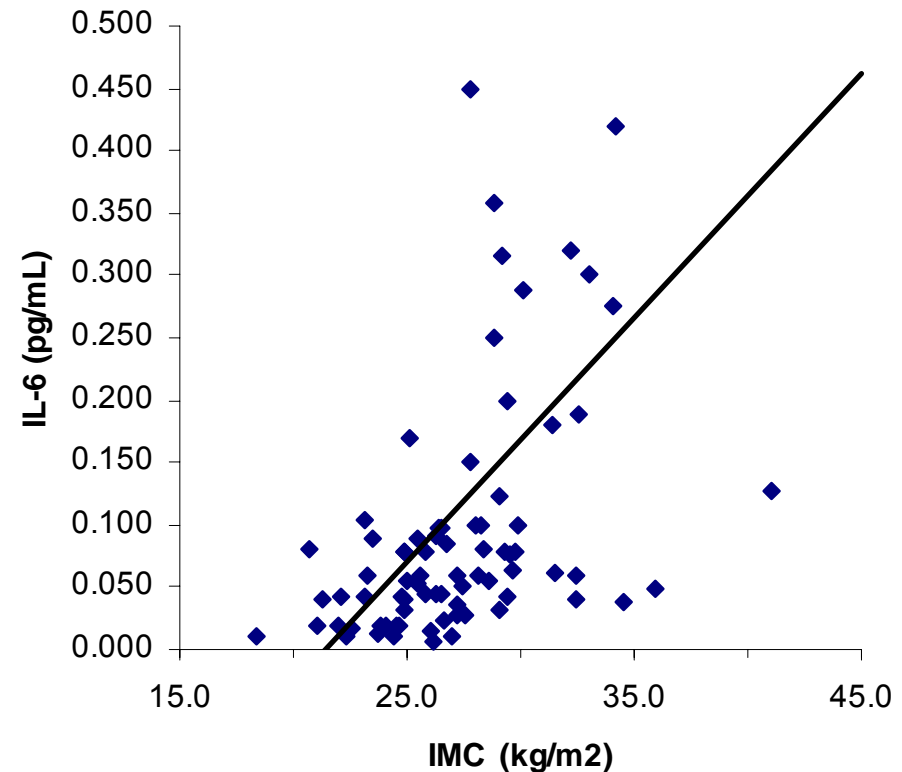
Kahn et al.; Diabetes 55:2357–2364, 2006

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

a) E-selectina soluble



b) Interleucina 6 (IL-6)



Asociación entre concentraciones de E-selectina soluble (a) e IL-6 (b) y la adiposidad corporal (IMC) en pacientes hombres con diabetes tipo 2 (n=189). Análisis de correlación parcial con ajuste para la edad y el tiempo de evolución (Ess: $r = 0.293$, $p = 0.01$; IL-6: $r = -0.613$, $p = 0.045$).

Marcadores inflamatorios como predictores de la DM2

— ESTUDIOS PROSPECTIVOS —

Marcadores inflamatorios asociados de modo independiente al riesgo de DM2 después del ajuste para posibles confusores

Proteína C reactiva (PCR)	<i>Freeman et al., 2002; West of Scotland Coronary Prevention Study</i> <i>n = 5245; 5 años; n DM2 = 151; OR 2.46</i> <i>Han et al., 2003; Mexico City Diabetes Study</i> <i>n = 1244; 6 años; n DM2 = 86; OR 5.4 (mujeres) DM2 y SM</i> <i>Hu et al., 2004; n = 32826 (mujeres); 10 años; n DM2 = 737; OR 3.99</i> <i>Laaksonen et al, 2004. n = 762 (hom); 11 años; n DM2 = 78; OR 2.3</i>
IL-6	<i>Duncan et al, 2003; Atherosclerosis Risk in Communities Study;</i> <i>n = 1153; n DM2 = 581; OR 1.6 (caso/control)</i>
IL-18	<i>Thorand et al., 2005; MONICA/KORA Augsburg Study (caso/control)</i> <i>n = 2225; n DM2 = 527; 10.7 años; HR 1.73</i>
IAP-1	<i>Festa et al., 2002; Insulin Resistance Atherosclerosis Study;</i> <i>n = 1047; 5 años; n DM2 = 147; OR 1.32</i>
factor von Willebrand	<i>Meigs et al, 2006; Framingham Offspring Study;</i> <i>n = 9924; 7 años; n DM2 = 153; OR 1.39</i>
Conteo total de leucocitos	<i>Schmidt et al, 1999; Atherosclerosis Risk in Communities Study</i> <i>n = 12330; 7 años; n DM2 = 1335; OR 1.5</i>

Marcadores inflamatorios como predictores de la DM2

— ESTUDIOS PROSPECTIVOS —

Marcadores inflamatorios asociados de modo independiente al riesgo de DM2 después del ajuste para posibles confusores

Proteína C reactiva (PCR)

IL-6

IL-18

IAP-1

factor von Willebrand

Conteo total de leucocitos

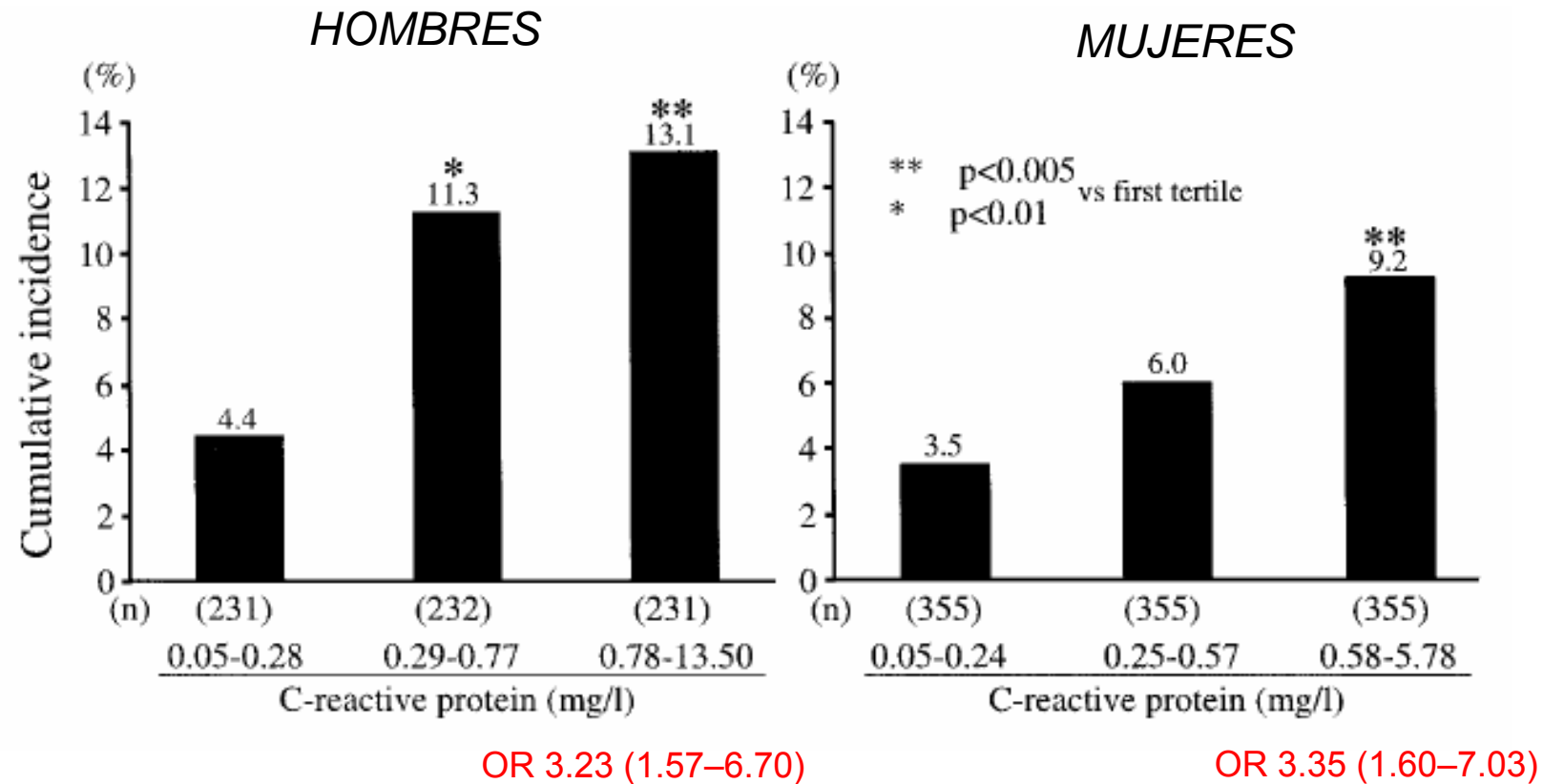
Ganmaglobulinas séricas

Proteína amiloidea sérica A

RIESGO INDEPENDIENTE DE:
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
RESISTENCIA A INSULINA
OBESIDAD

Marcadores inflamatorios como predictores de la DM2

ESTUDIOS PROSPECTIVOS



Índice acumulativo de diabetes ajustado para la edad de acuerdo a tertiles de niveles de PCR; n = 1759; 9 años; n diabéticos: 131

Evidencias del rol fisiopatológico de la activación del sistema inmune innato en la DM2

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la resistencia a insulina

Mecanismos inmunológicos e inflamatorios vinculados con la disfunción y apoptosis de células β pancreáticas

Efectos anti-inflamatorios de intervenciones terapéuticas en DM2

Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Modelos animales que prueban la relación entre genes inmune/inflamatorios y DM2

❑ Defectos inmunológicos que causan resistencia a insulina o DM2 en ratones sometidos a dieta hipercalórica

disrupción del ICAM-1

disrupción del gen IL-6

❑ Defectos inmunológicos que previenen la resistencia a insulina o DM2 en ratones sometidos a dieta hipercalórica

disrupción de genes TNF- α y receptores de TNF- α tipo 1 y 2

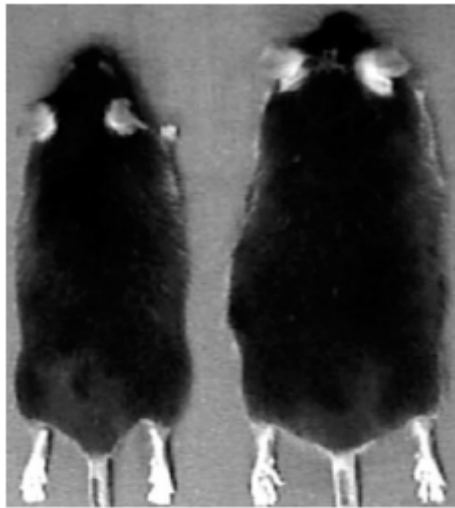
disrupción del gen IAP-1

sobre-expresión del gen IAP-1

disrupción del gen NOSi

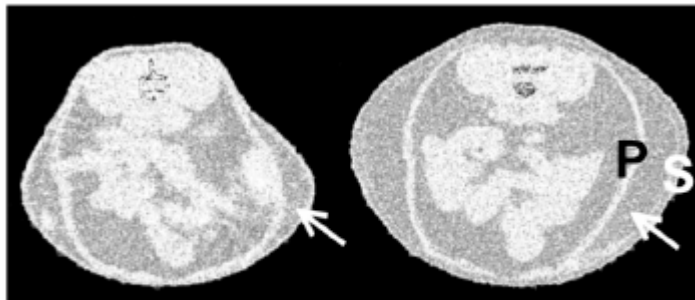
Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Disrupción del gen IL-6 (IL-6^{-/-})



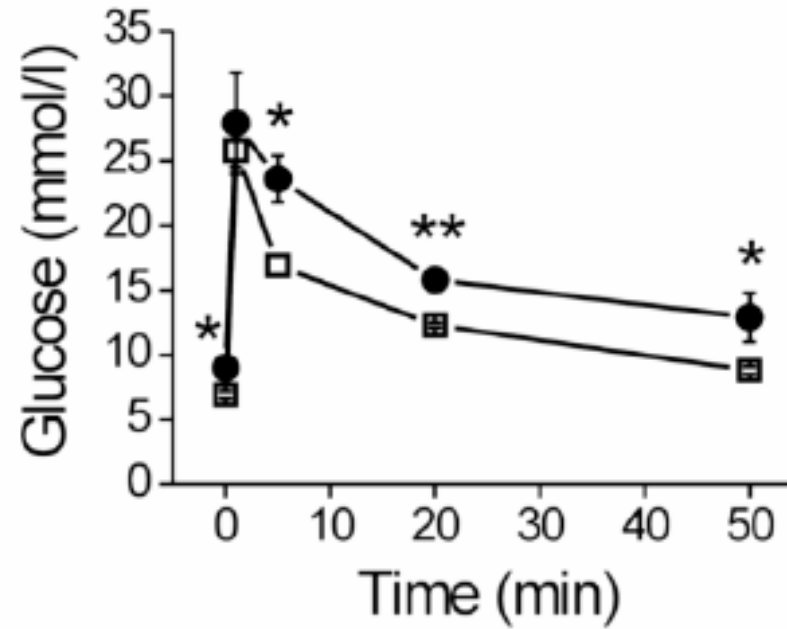
WT

IL-6^{-/-}



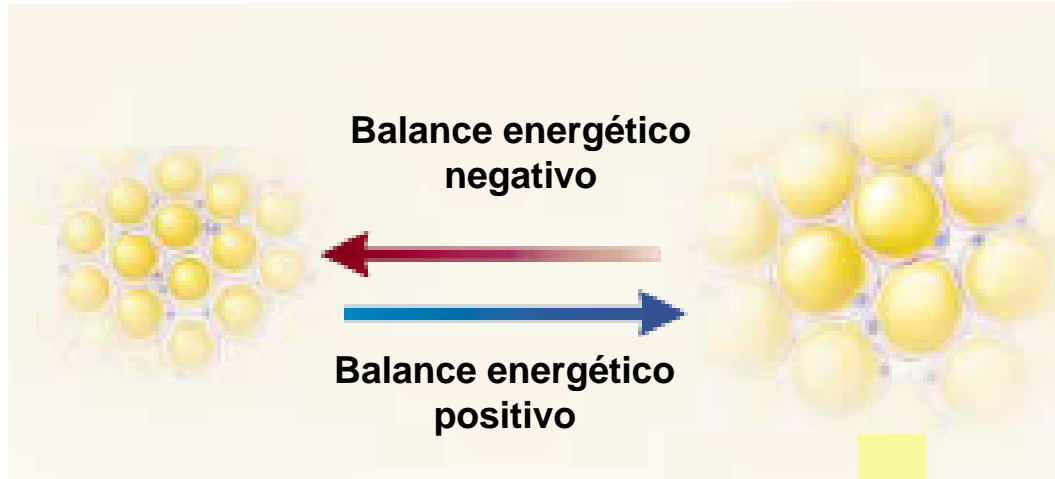
WT

IL-6^{-/-}

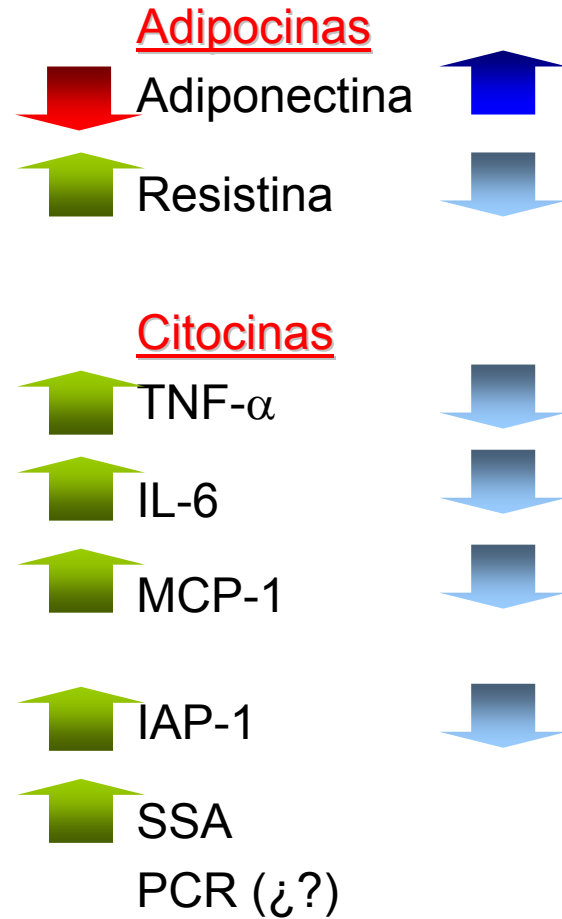


Wallenius V, et al. (2002) *Nat Med* 8:75–79

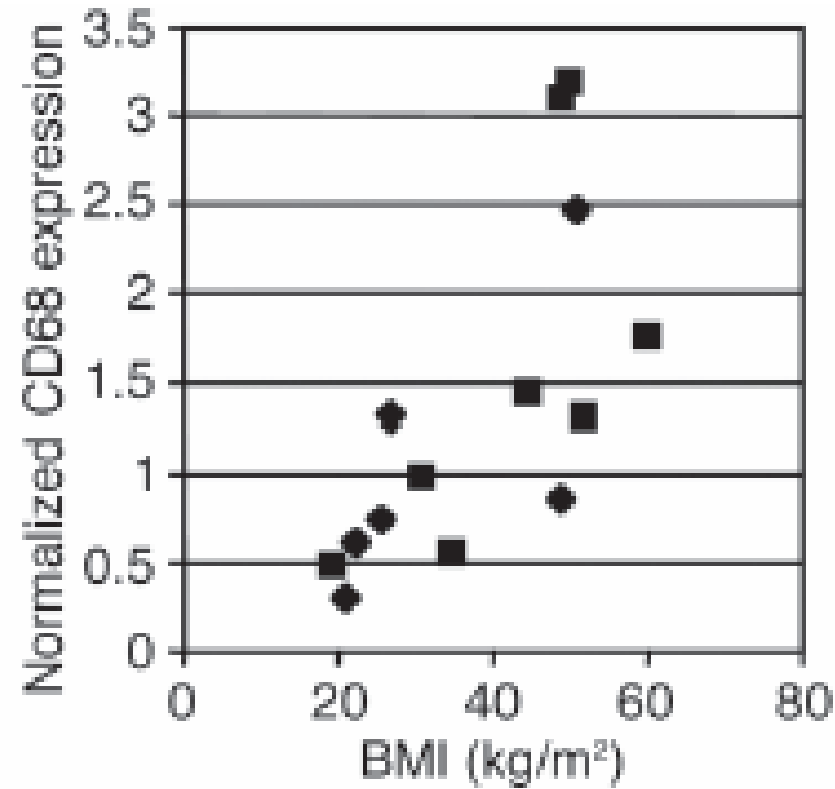
Tejido adiposo y respuesta inflamatoria



Sensibilidad a la insulina

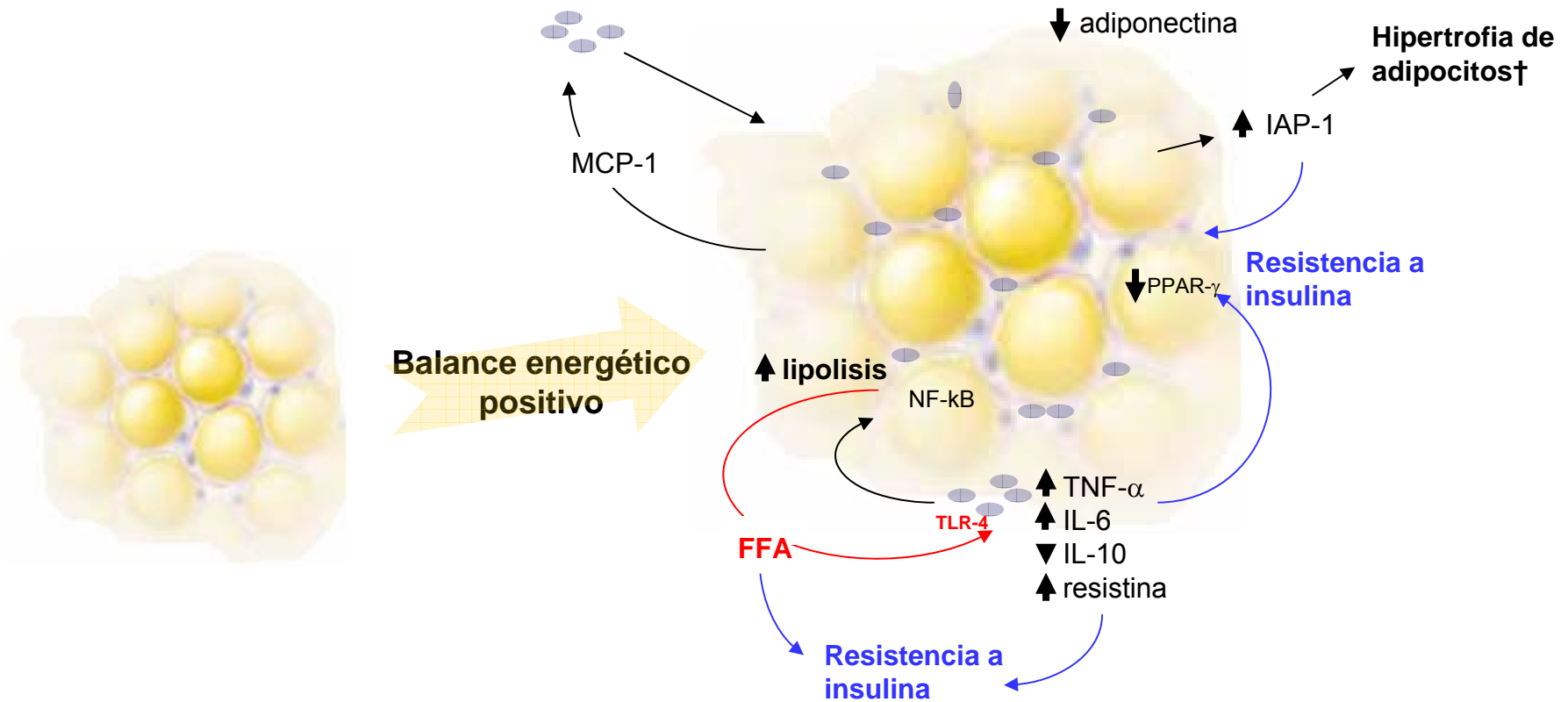


— Interacción tejido adiposo / células del sistema inmune —



Correlación positiva entre contenido de macrófagos del tejido adiposo e índices de adipocidad (IMC y tamaño promedio de los adipocitos)

— Interacción adipocitos / macrófagos



Polarización del macrófago a fenotipo pro-inflamatorio §

↓adiponectina favorece fenotipo pro-inflamatorio y acumulación ectópica de triglicéridos en hígado y músculo ‡

§ Lumeng et al., *J. Clin. Invest.* 117:175–184 (2007)

Suganami et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:84-91

†Crandall et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2209–2215

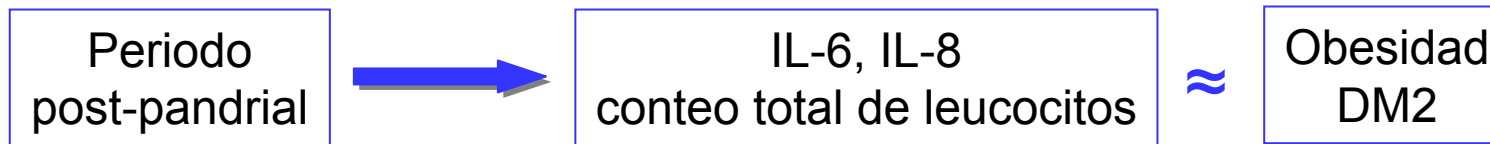
‡Kim et al., *J. Clin. Invest.* 117:2621–2637 (2007).

— Tejido adiposo y respuesta inflamatoria —

visceral vs. subcutáneo en obesos

Adipocina	sitio de obtención de la muestra	
	arteria radial	vena porta
→ IL-6 (pg/ml)	28.5 ± 27.6	42.1 ± 41.8*
TNF-α (pg/ml)	1.87 ± 0.8	1.93 ± 0.8
MCP-1 (pg/ml)	205 ± 88	190 ± 99
Resistin (pg/ml)	18.5 ± 11	18.1 ± 11
→ Leptin (ng/ml)	101 ± 51	81 ± 42†
Total adiponectin (μg/ml)	14.3 ± 10	14.7 ± 11

La obesidad no es un factor patógeno obligado



Período post-pandrial mantenido por patrones modernos de alimentación

Dietas ricas en productos finales de glicosilación y lipoxilación avanzada

Carroll et al.; *Circulation* 108:24 –31, 2003
Nappo at al.; *J Am Coll Cardiol* 39:1145–1150, 2002
Van Oostrom et al.; *J Lipid Res* 44:576 –583, 2003

Evidencias del rol fisiopatológico de la activación del sistema inmune innato en la DM2

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

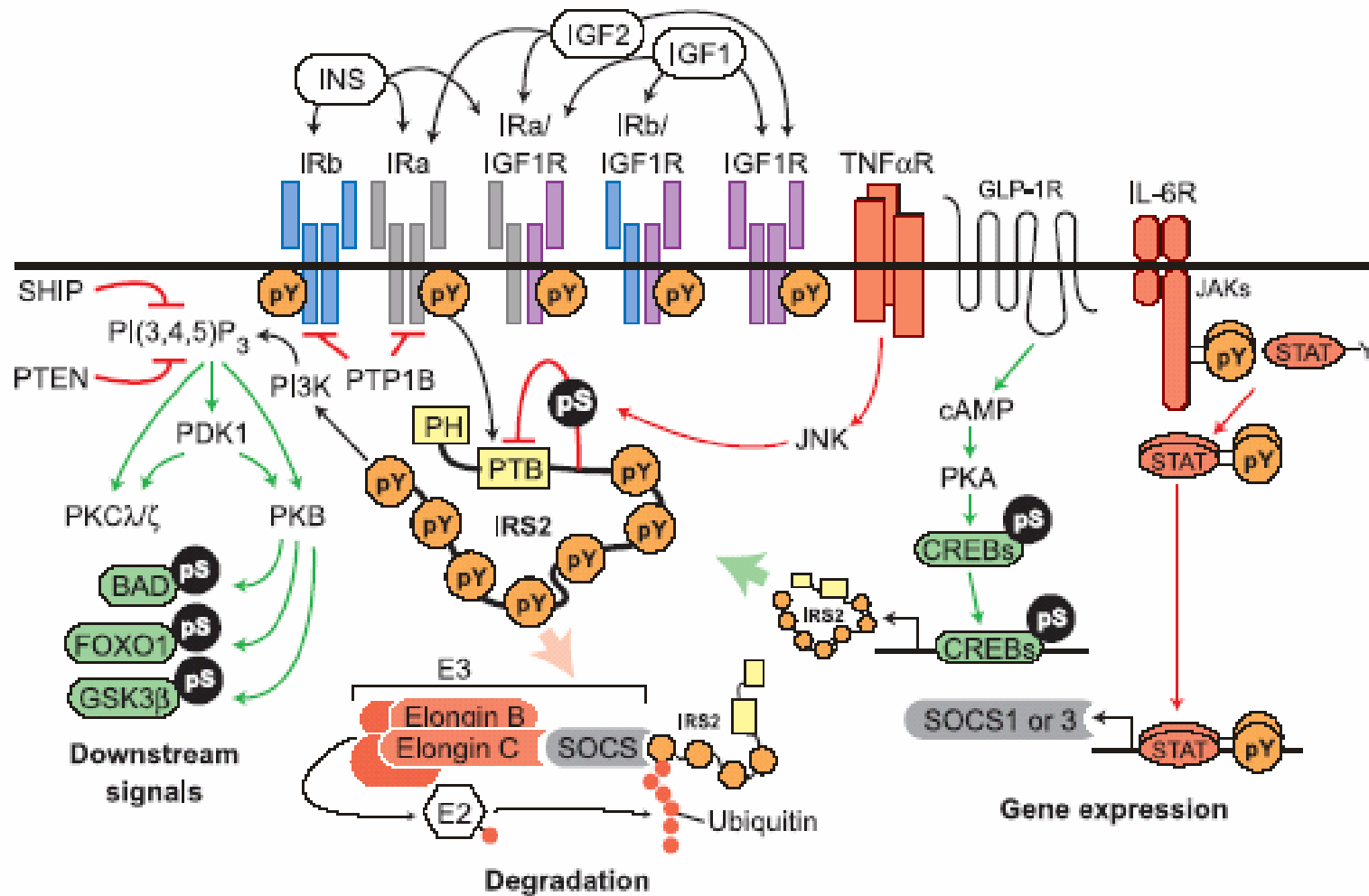
Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la resistencia a insulina

Mecanismos inmunológicos e inflamatorios vinculados con la disfunción y apoptosis de células β pancreáticas

Efectos anti-inflamatorios de intervenciones terapéuticas en DM2

Señalización de la insulina y sitios de regulación por citocinas inflamatorias



White, M.F. *Science*. 2003

Evidencias del rol fisiopatológico de la activación del sistema inmune innato en la DM2

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la resistencia a insulina

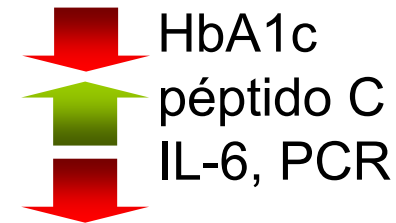
Mecanismos inmunológicos e inflamatorios vinculados con la disfunción y apoptosis de células β pancreáticas

Efectos anti-inflamatorios de intervenciones terapéuticas en DM2

Disfunción y apoptosis de células β pancreáticas

Células β productoras de IL-1 β en páncreas de pacientes con DM2

Bloqueo de la IL-1 por IL-1ra (anakinra):



Aumento de macrófagos asociados a islotes pancreáticos de pacientes con DM2

Maedler et al. *J Clin Invest* 2002;110:851-60.
Larsen et al.; *N Engl J Med* 2007;356:1517-26
Ehres et al.; *Diabetes* 56:2356-2370, 2007

Evidencias del rol fisiopatológico de la activación del sistema inmune innato en la DM2

Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la resistencia a insulina

Mecanismos inmunológicos e inflamatorios vinculados con la disfunción y apoptosis de células b pancreáticas

Efectos anti-inflamatorios de intervenciones terapéuticas en DM2

Pérdida de peso y ejercicio físico



IL-6, PCR^{§¶}
IL-18[‡], MCP-1
TNF- α , rsTNF α
VCAM-1s, ICAM-1s[†]
IAP-1

Cardioprotectores

Estatinas

Fibratos

Inhibidores ECA

ASA (altas dosis)



PCR



PCR, IL-6



MCP-1, TNF- α , IL-6



PCR[±]

Hipoglicemiantes

Metformin

Tiazolinedionas



PCR (asociado a  peso)



PCR, TNF, SSA, IAP-1

IL-6, IL-8, WBC (post-pandrial)*

§Tchernof et al., (2002) *Circulation* 105:564–569

¶Milani et al. (2004) *J Am Coll Cardiol* 43:1056–1061

‡Esposito et al. (2002) *J Clin Endocrinol Metab* 87:3864–3866

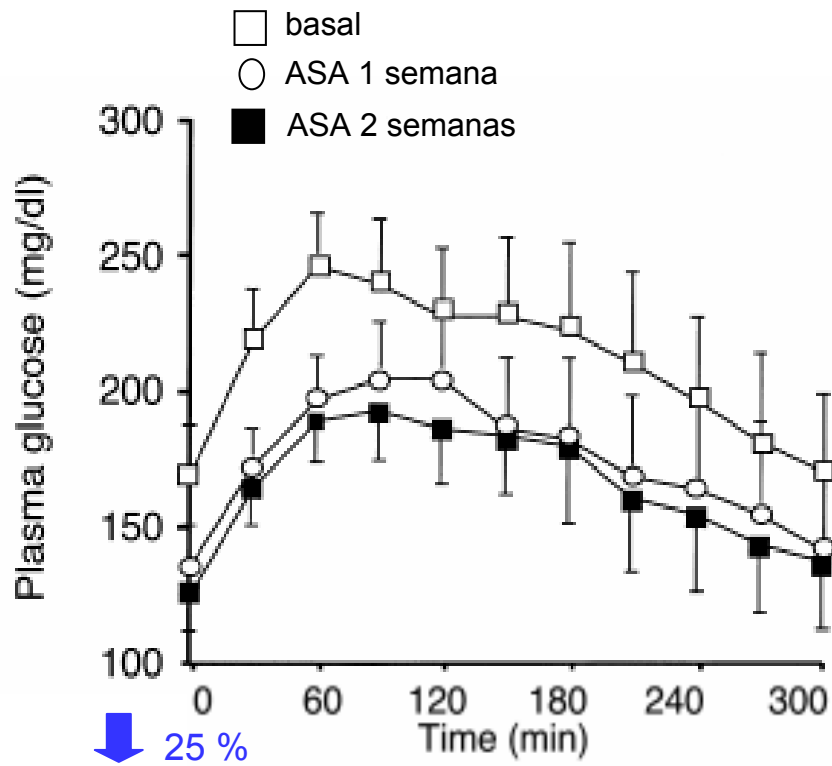
†Esposito et al. (2003) *JAMA* 289:1799–1804

±Hundal RS, et al.. *J Clin Invest* 2002;109:1321–1326.

*Van Wijk et al., *Atherosclerosis*, 2006; 186(1): 152-9

Interacción entre inflamación y señalización de insulina

	basal n = 9	post-tratamiento n = 9	p	
Triglycerides (mg/dl)	227 ± 29	117 ± 8	0.009	↓ 50 %
C-reactive protein (mg/dl)	0.71 ± 0.44	0.59 ± 0.44	0.02	↓ 15 %

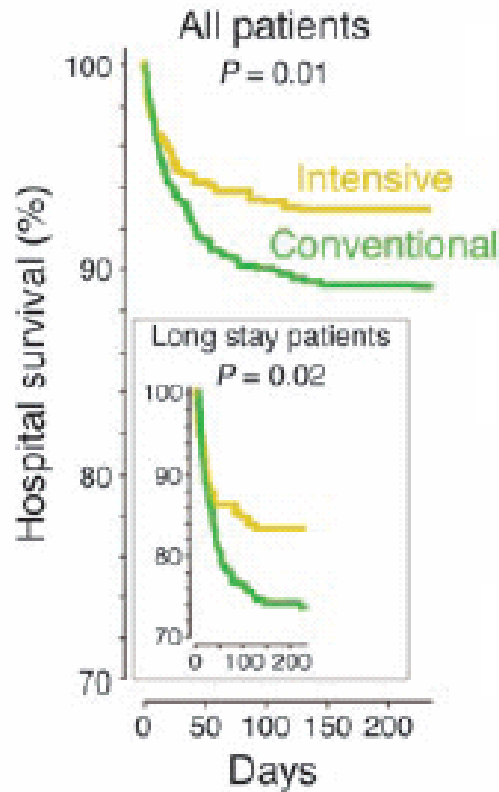
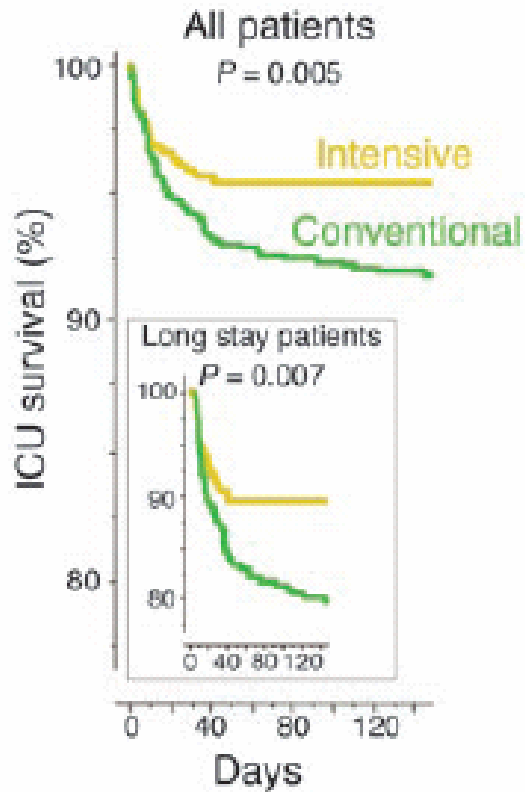


Inhibición actividad IKK β con
altas dosis de ASA

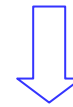


- ▼ Resistencia insulina
- ▲ Tolerancia a la glucosa

— Relación entre activación del sistema inmune innato y diabetes —



Resistencia a insulina
en las sepsis



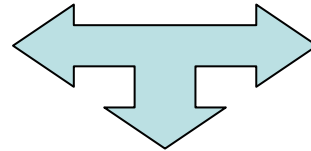
Respuesta tratamiento
intensivo con insulina



Disminución PCR

Inflamación y fisiopatología de la DM2

Resistencia a
insulina



Inflamación

Nuevos blancos
terapéuticos