

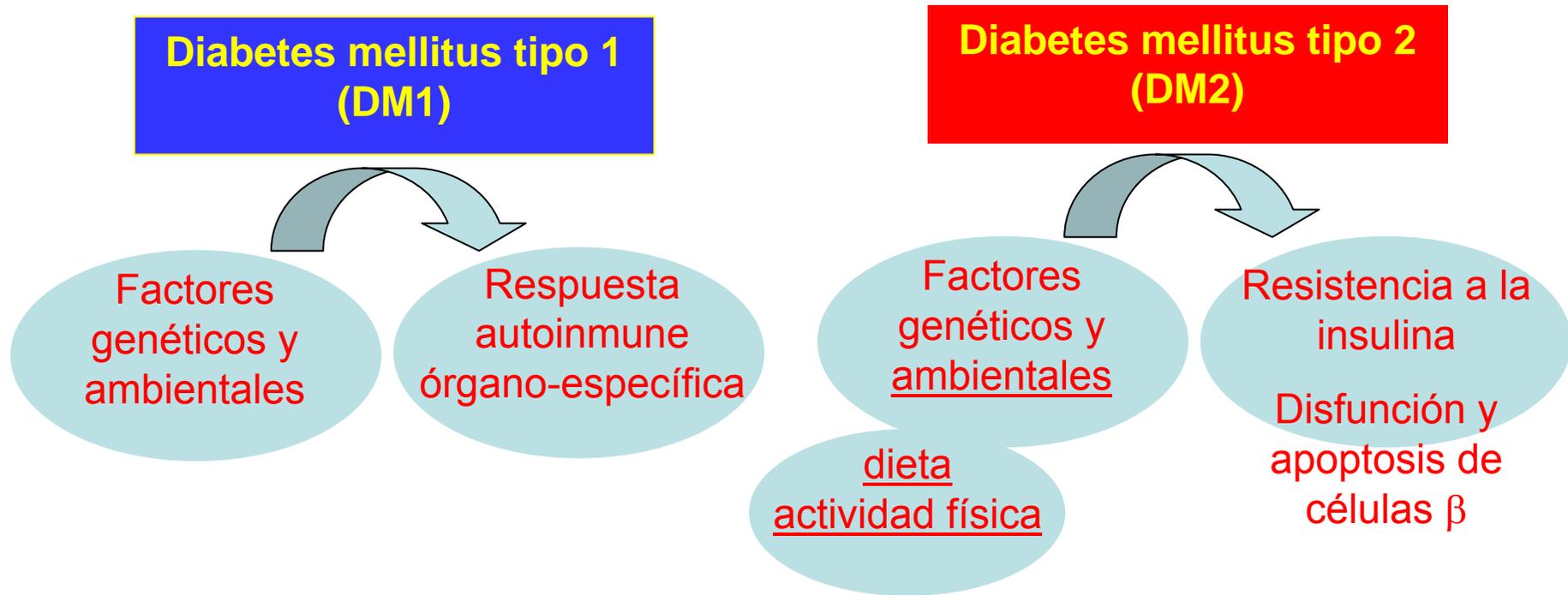
---

# 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

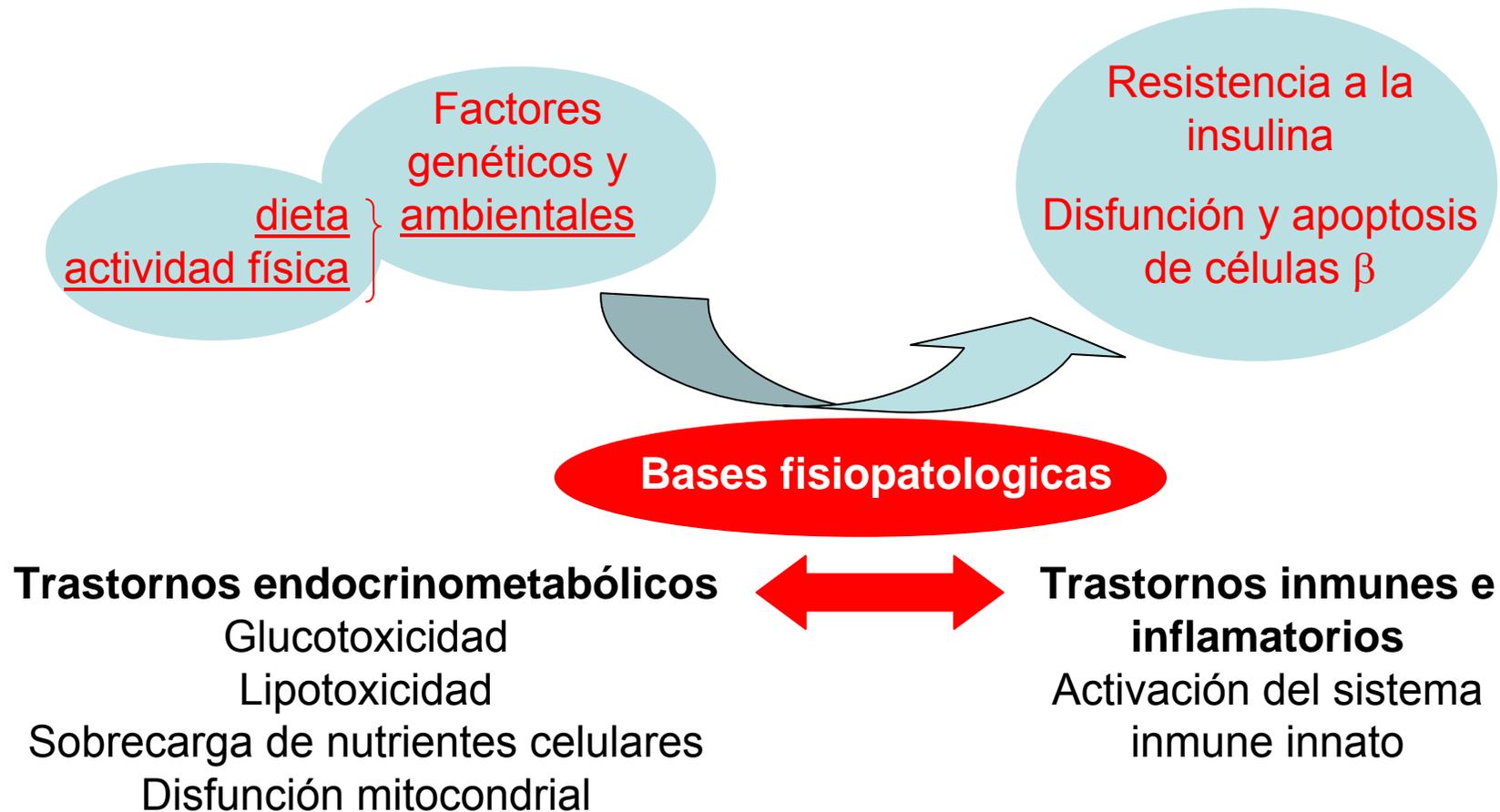
---

## 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

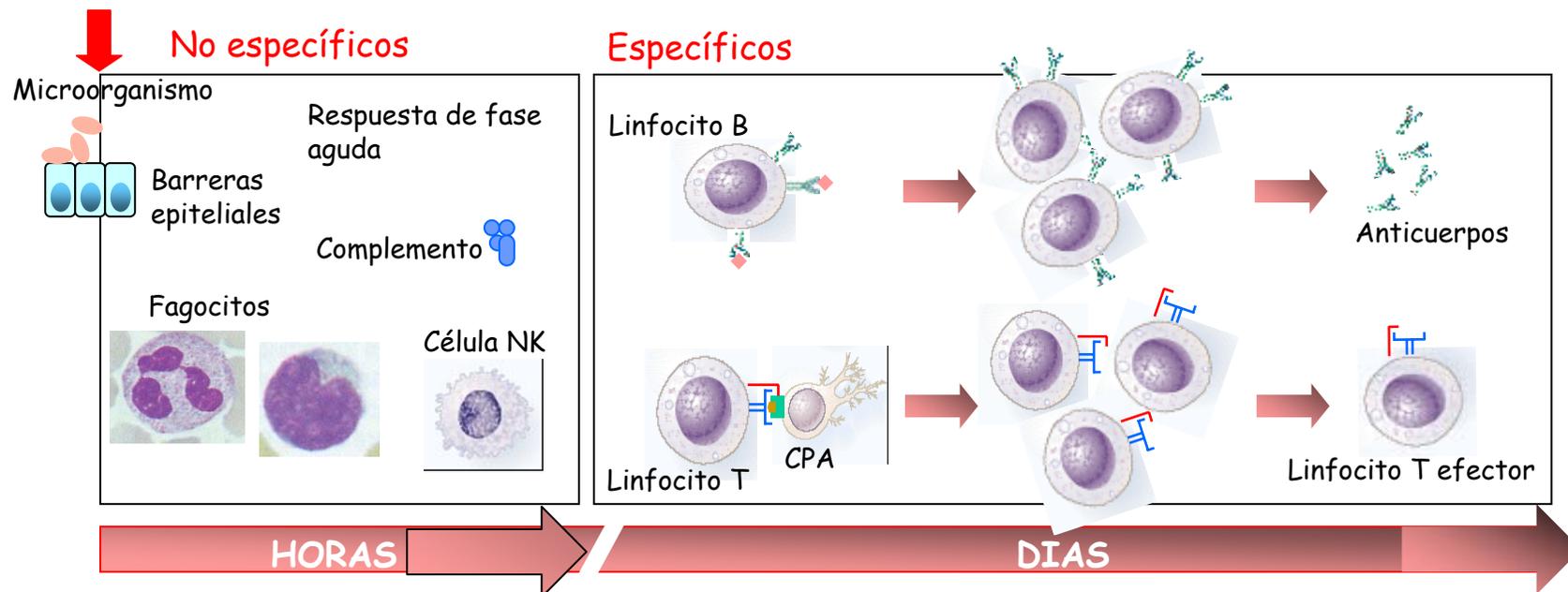
RESPUESTA REQUIERE DIAS

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
$\alpha$ 1-antitripsina	inhibición de proteasas (elastasa) inactiva la proteína C
Glicoproteína $\alpha$ 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

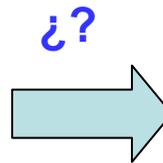
Pickup JC, Crook MA: Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41:1241–1248, 1998

## 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

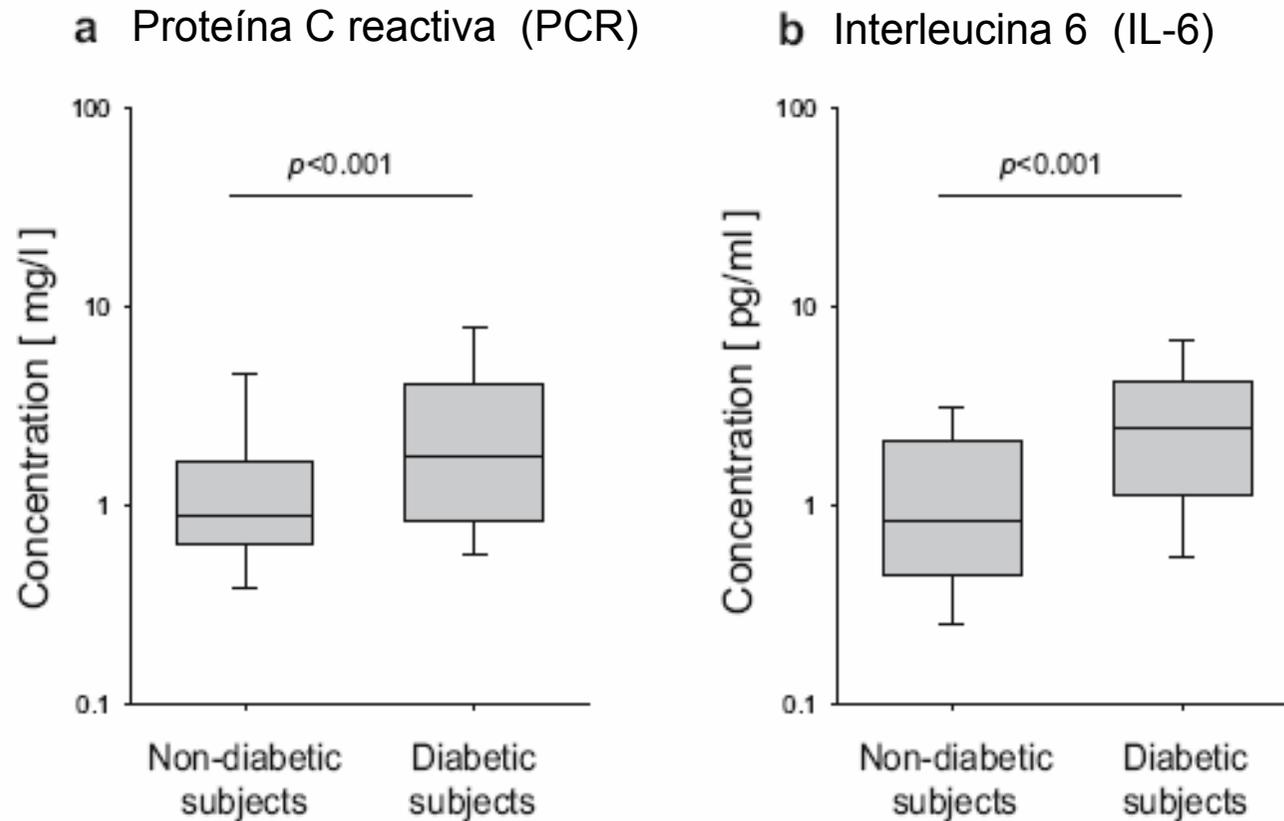
Mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la resistencia a insulina

Mecanismos inmunológicos e inflamatorios vinculados con la disfunción y apoptosis de células  $\beta$  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- $\alpha$

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

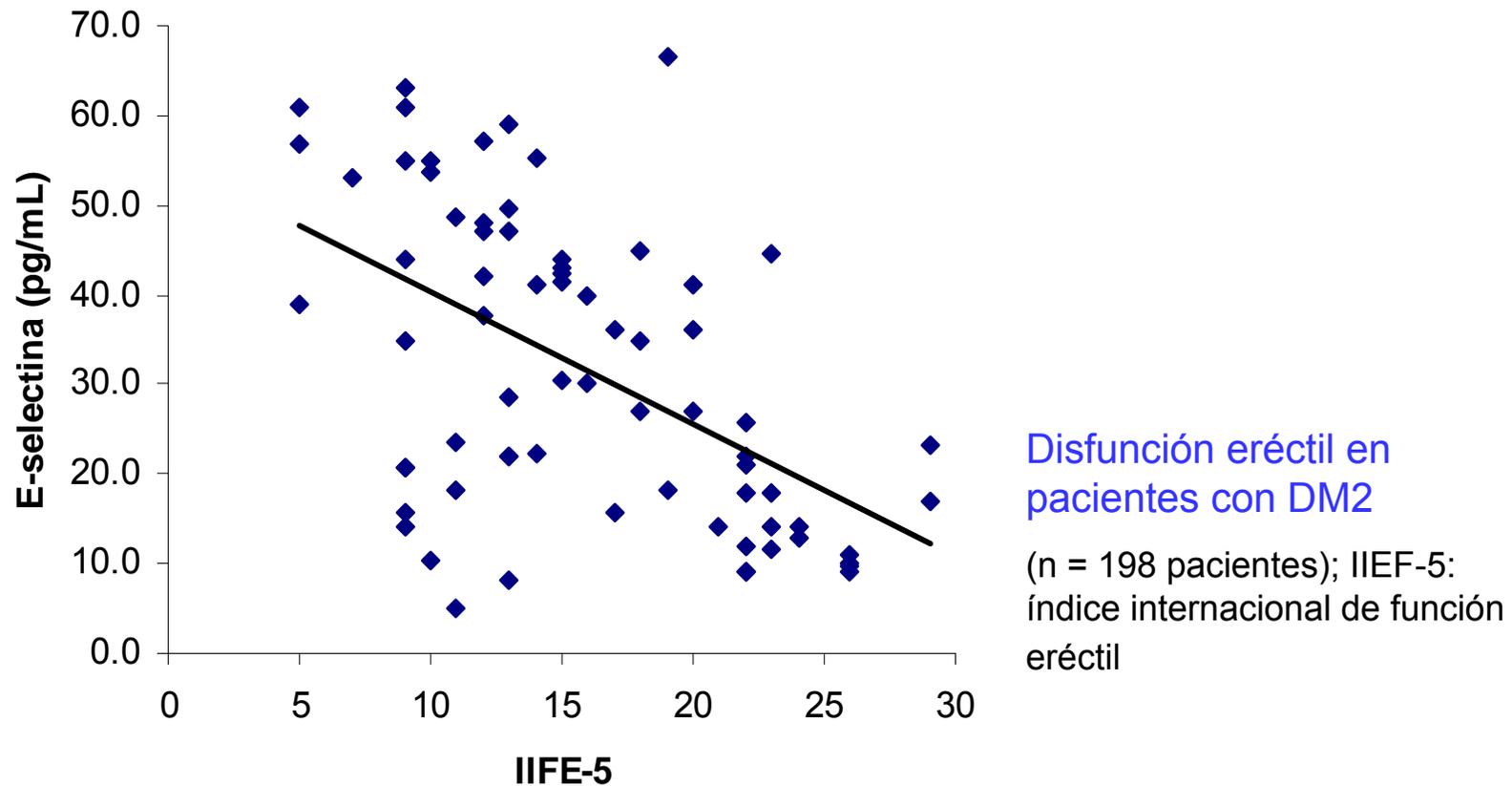
### Marcadores de respuesta inflamatoria y nefropatía diabética

	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

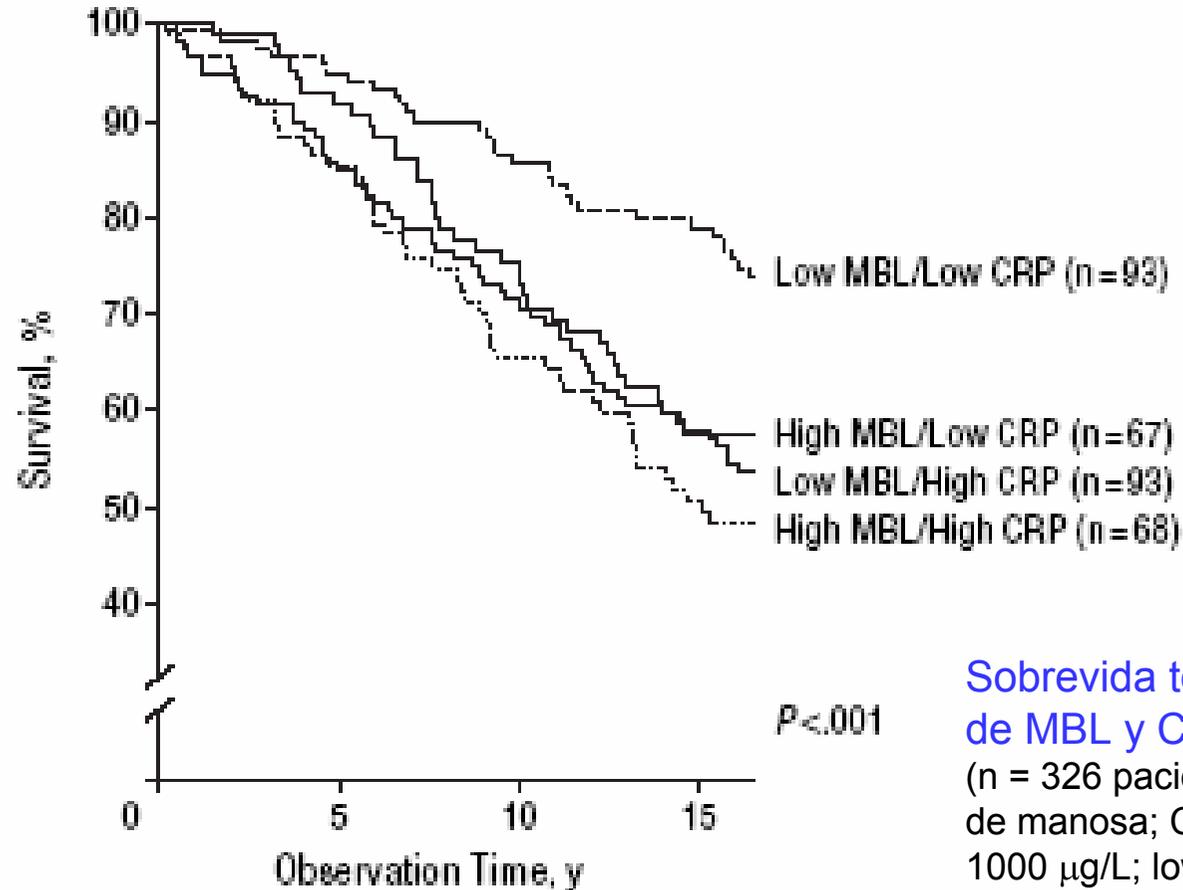
# Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y complicaciones de la DM2

---



# 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

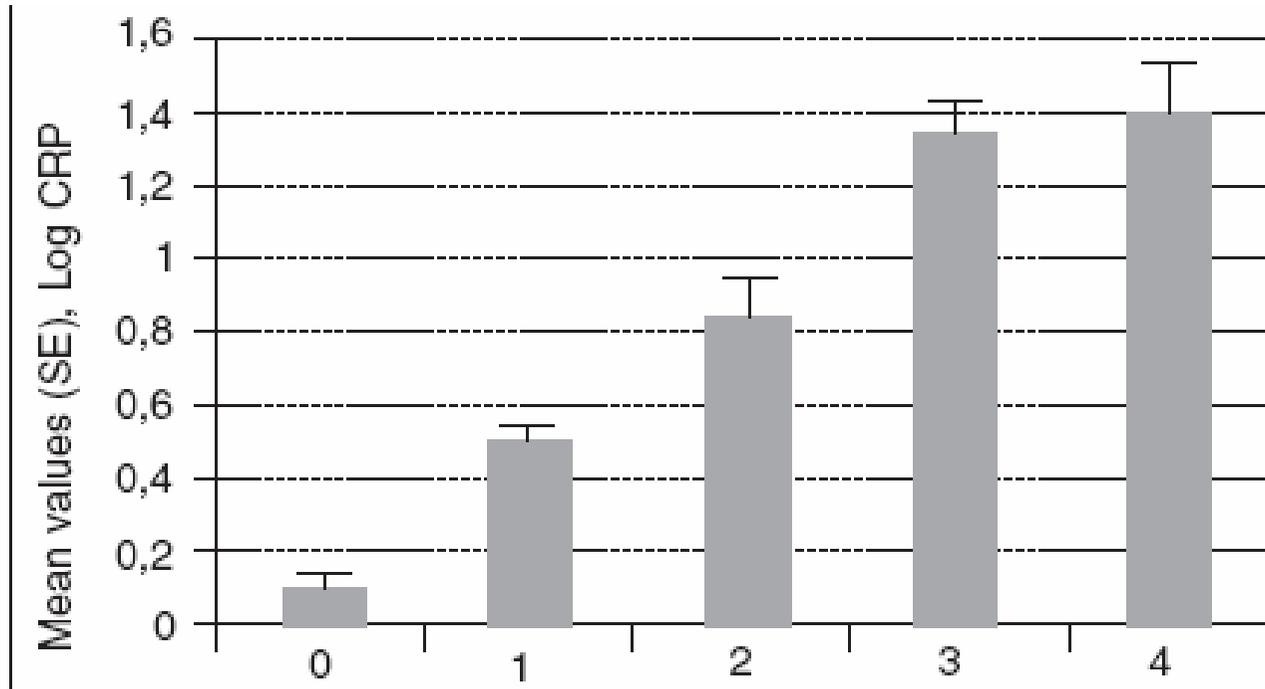
(n = 326 pacientes; 15 años); MBL: lectina unidora de manosa; CRP: proteína C reactiva; low MBL: < 1000  $\mu$ g/L; low CRP: < 3.6 mg/L

Hansen, T.K. *et al. Arch Intern Med.* 2006;166:2007-2013

# Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

---

## Proteína C reactiva y número de trastornos metabólicos

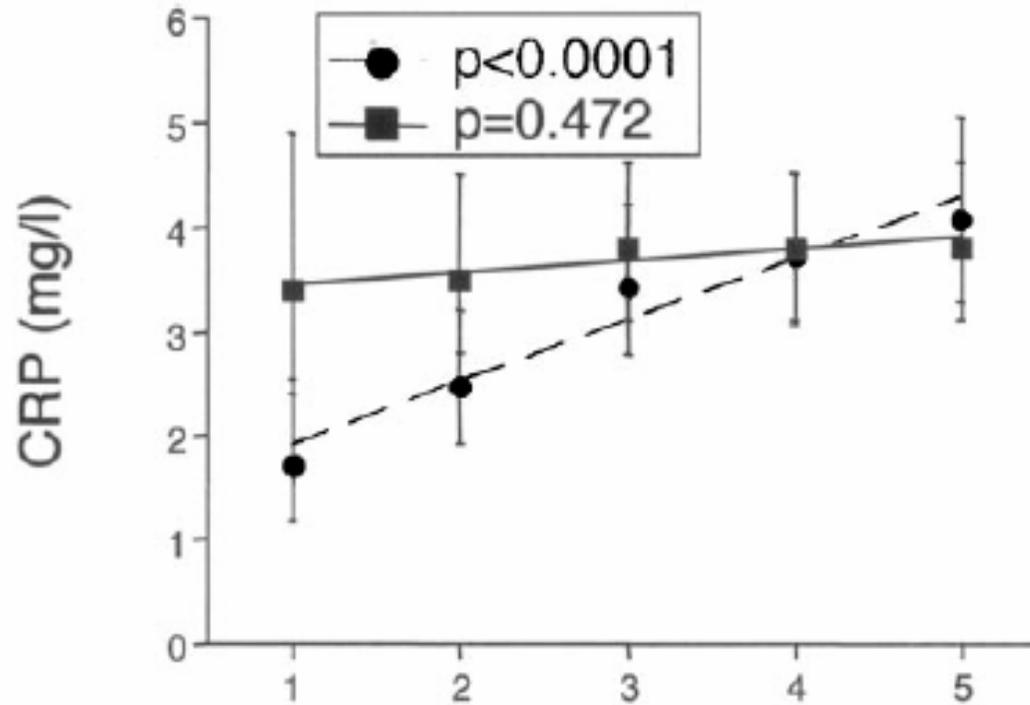


Concentración media de PCR (log) de acuerdo al número de trastornos metabólicos diagnosticados (dislipidemia, obesidad, IR, hipertensión) en el *Insulin Resistance Atherosclerosis Study*.

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

## Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

---



*Numero de componentes del síndrome metabólico*

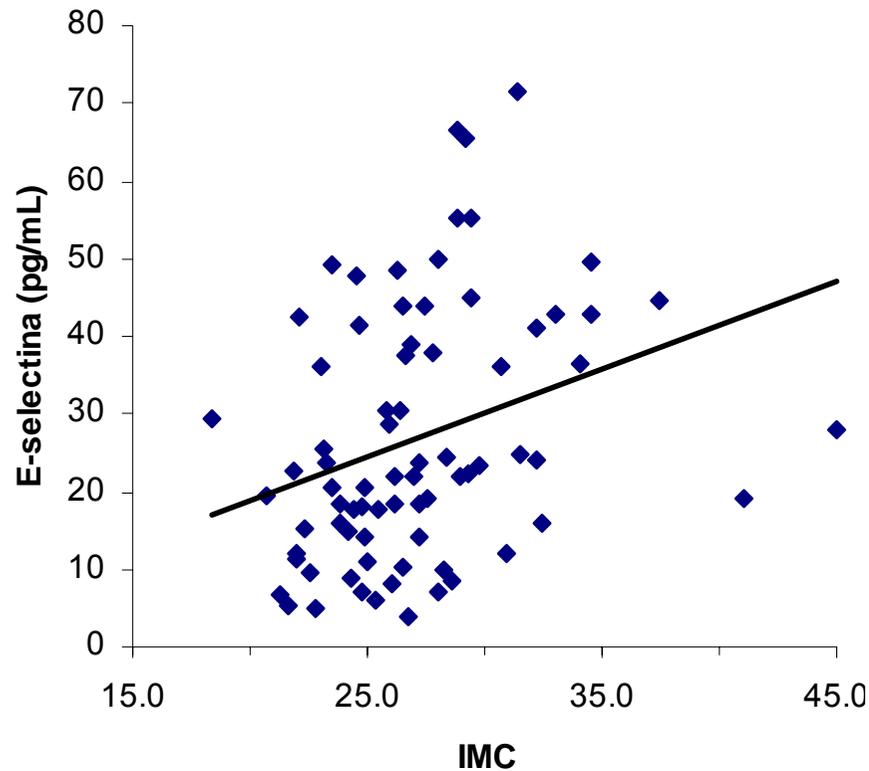
*Asociación entre PCR y número de componentes del Síndrome Metabólico (ATP-III) ajustado para IMC (n = 931; ADOPT:A Diabetes Outcome Progression Trial)*

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

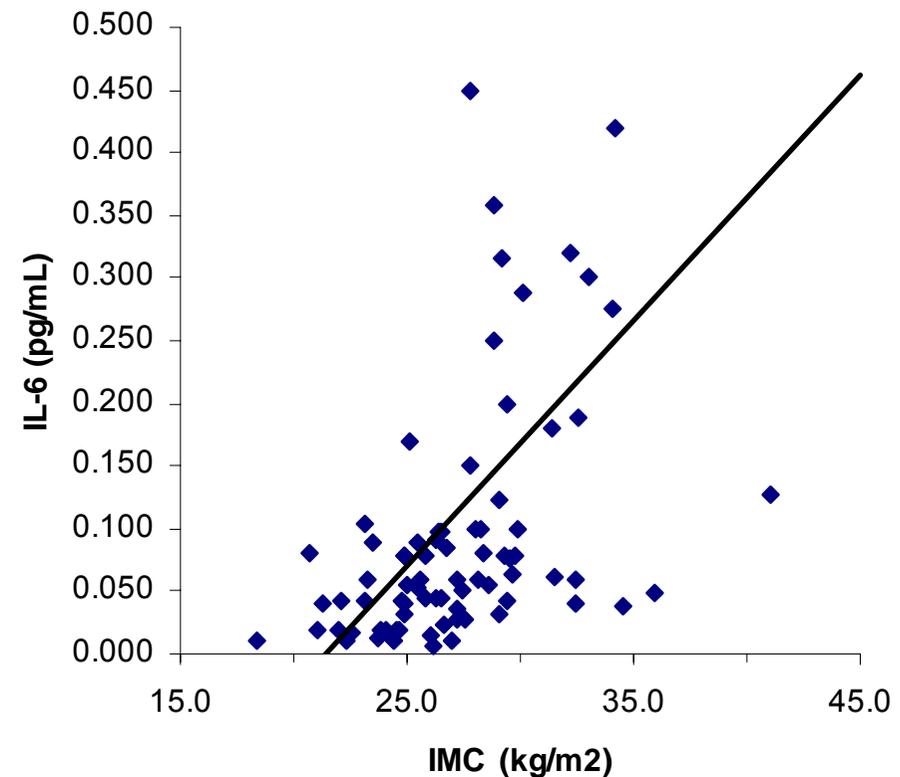
# Asociación entre inflamación de bajo grado (subclínica) y DM2

---

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

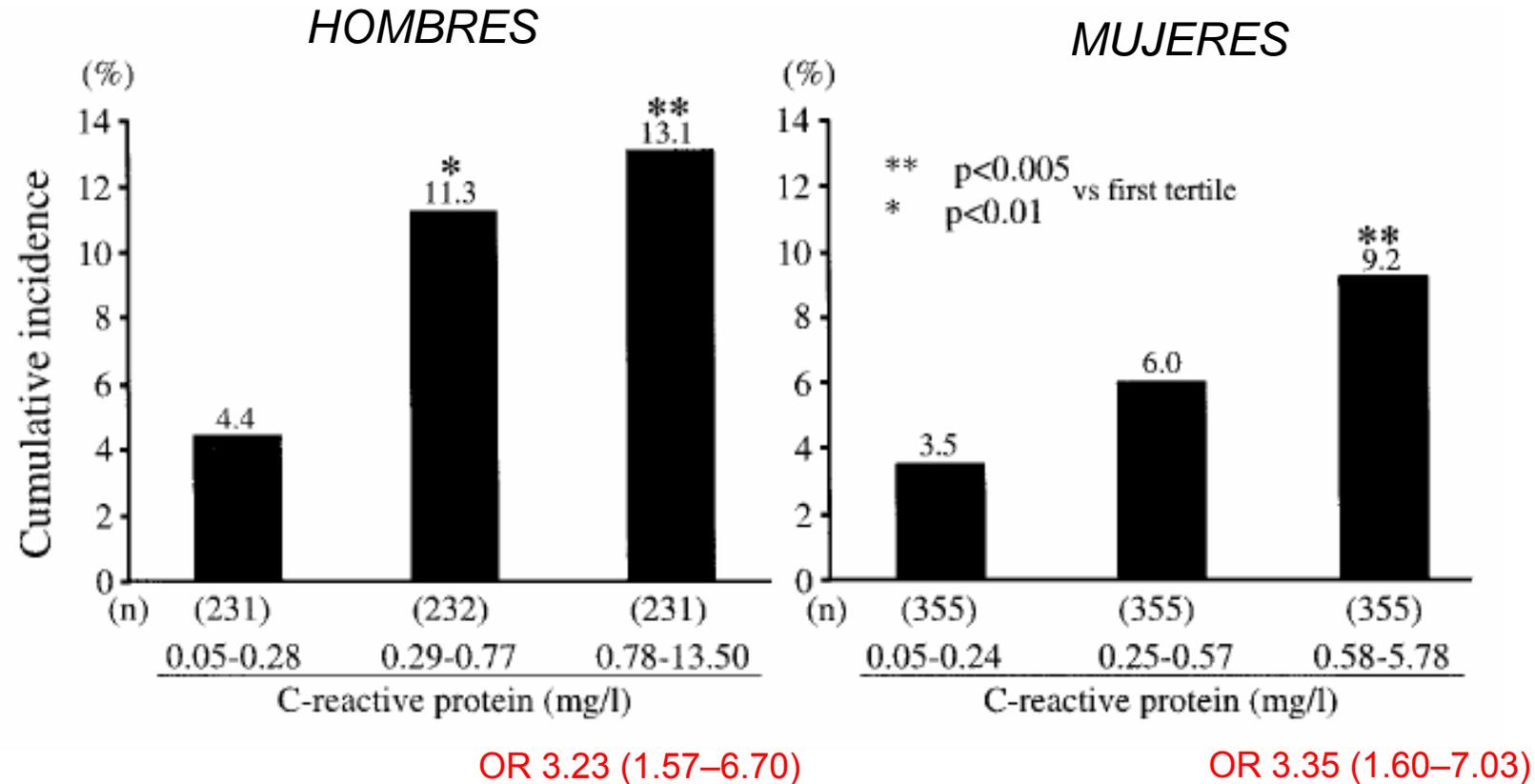
Ganmaglobulinas séricas

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  $\beta$  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- $\alpha$  y receptores de TNF- $\alpha$  tipo 1 y 2

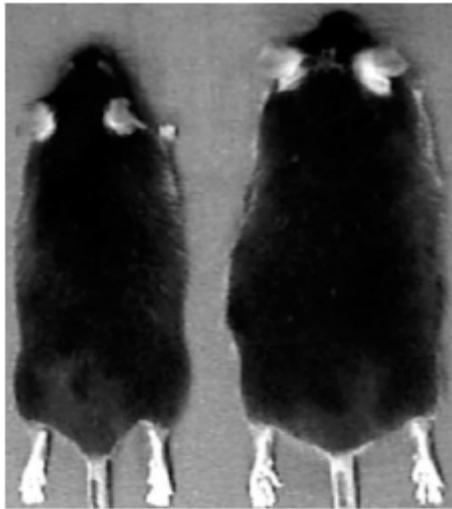
  - disrupción del gen IAP-1

  - sobre-expresión del gen IAP-1

  - disrupción del gen NOSi

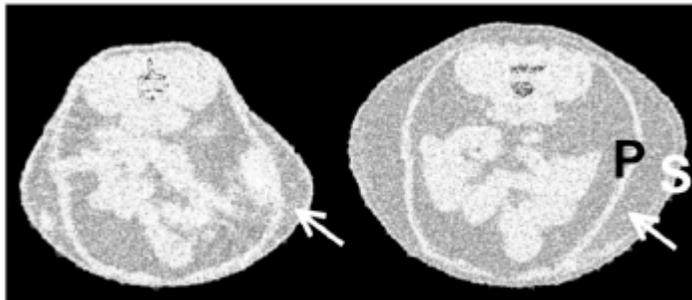
## Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Disrupción del gen IL-6 (IL-6<sup>-/-</sup>)



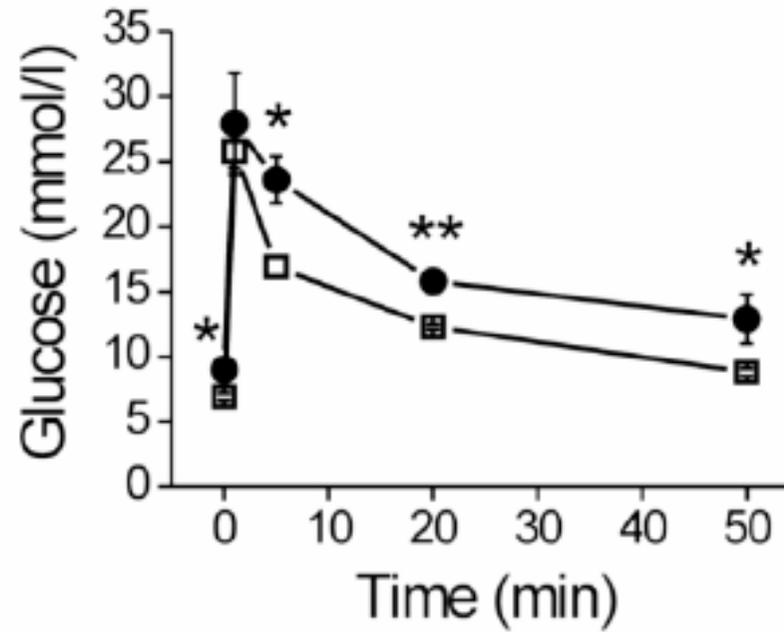
WT

IL-6<sup>-/-</sup>



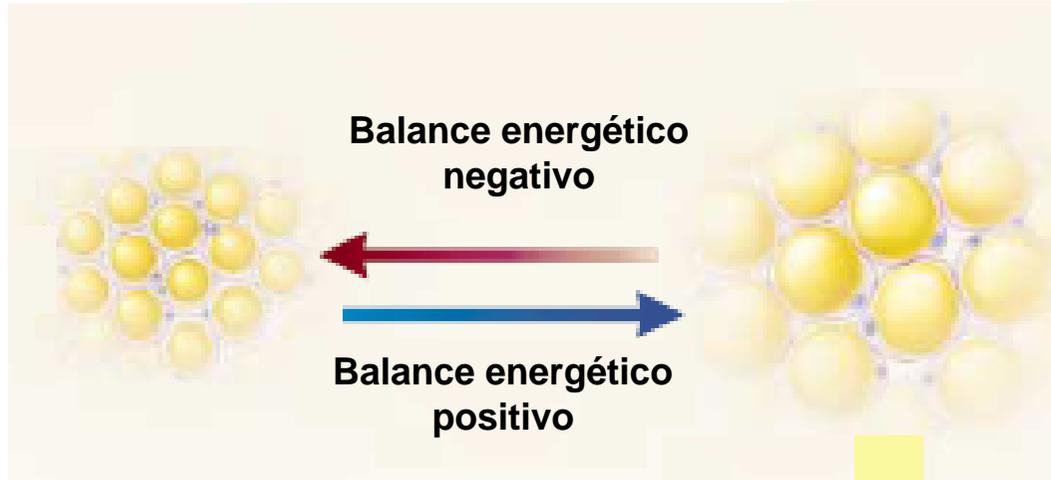
WT

IL-6<sup>-/-</sup>

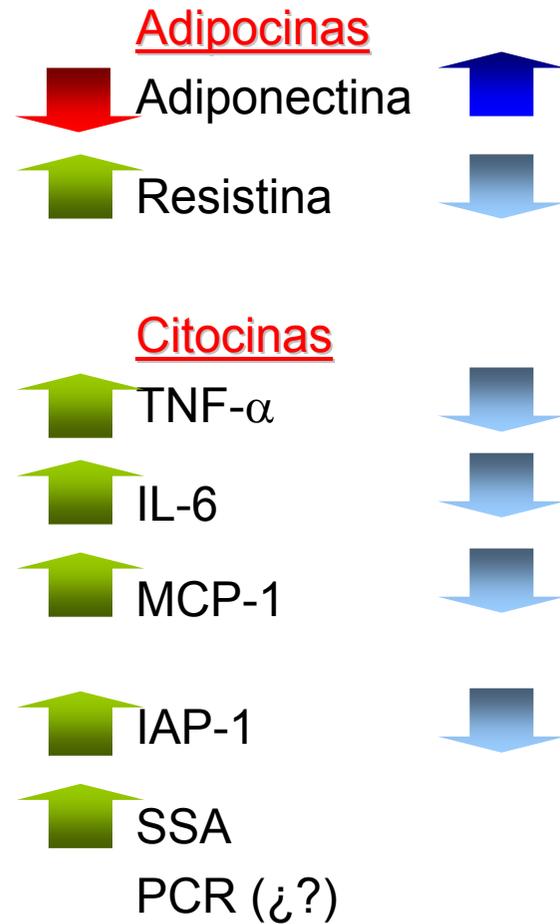


Wallenius V, et al. (2002) *Nat Med* 8:75–79

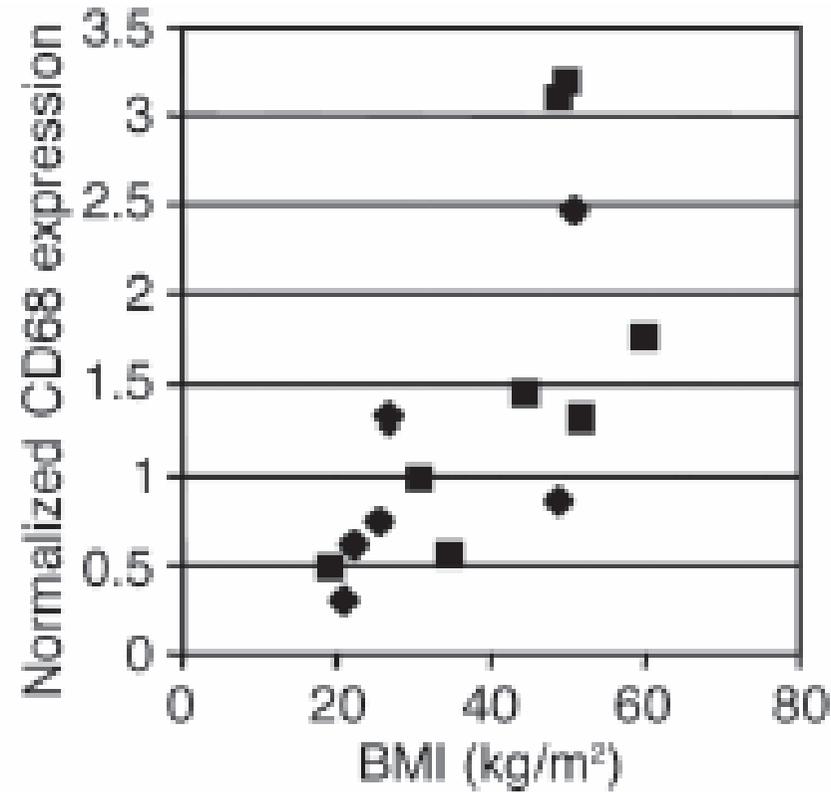
# Tejido adiposo y respuesta inflamatoria



Sensibilidad a la insulina

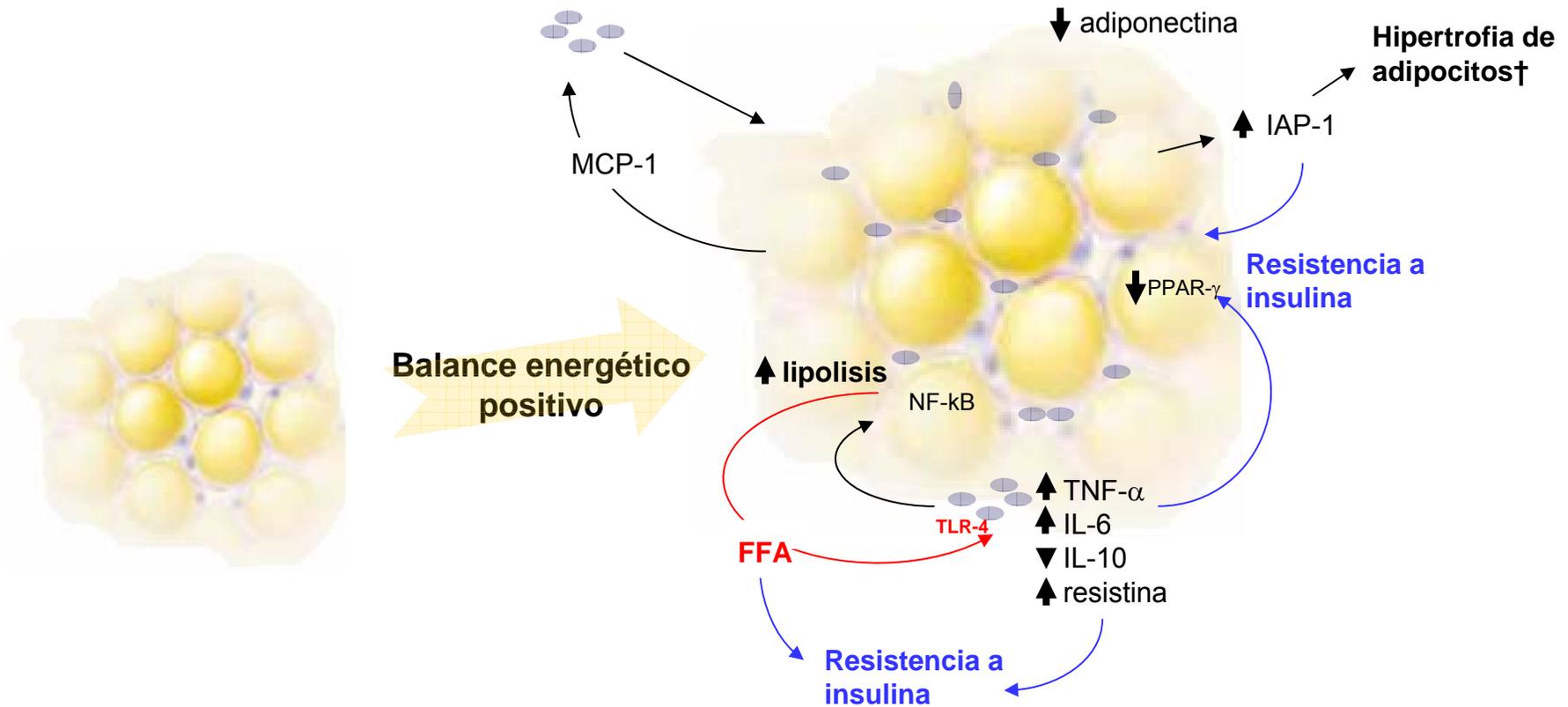


— Interacción tejido adiposo / células del sistema inmune —



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).

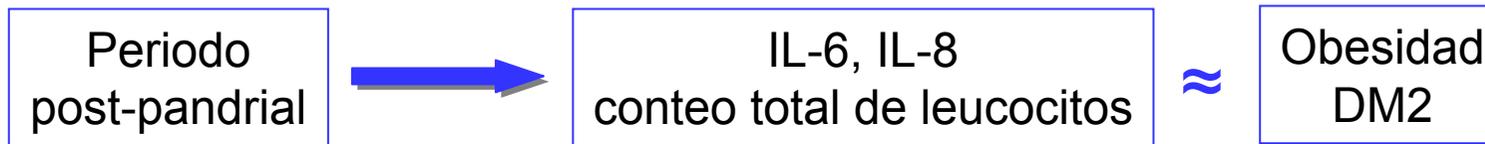
## — Tejido adiposo y respuesta inflamatoria —

### 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

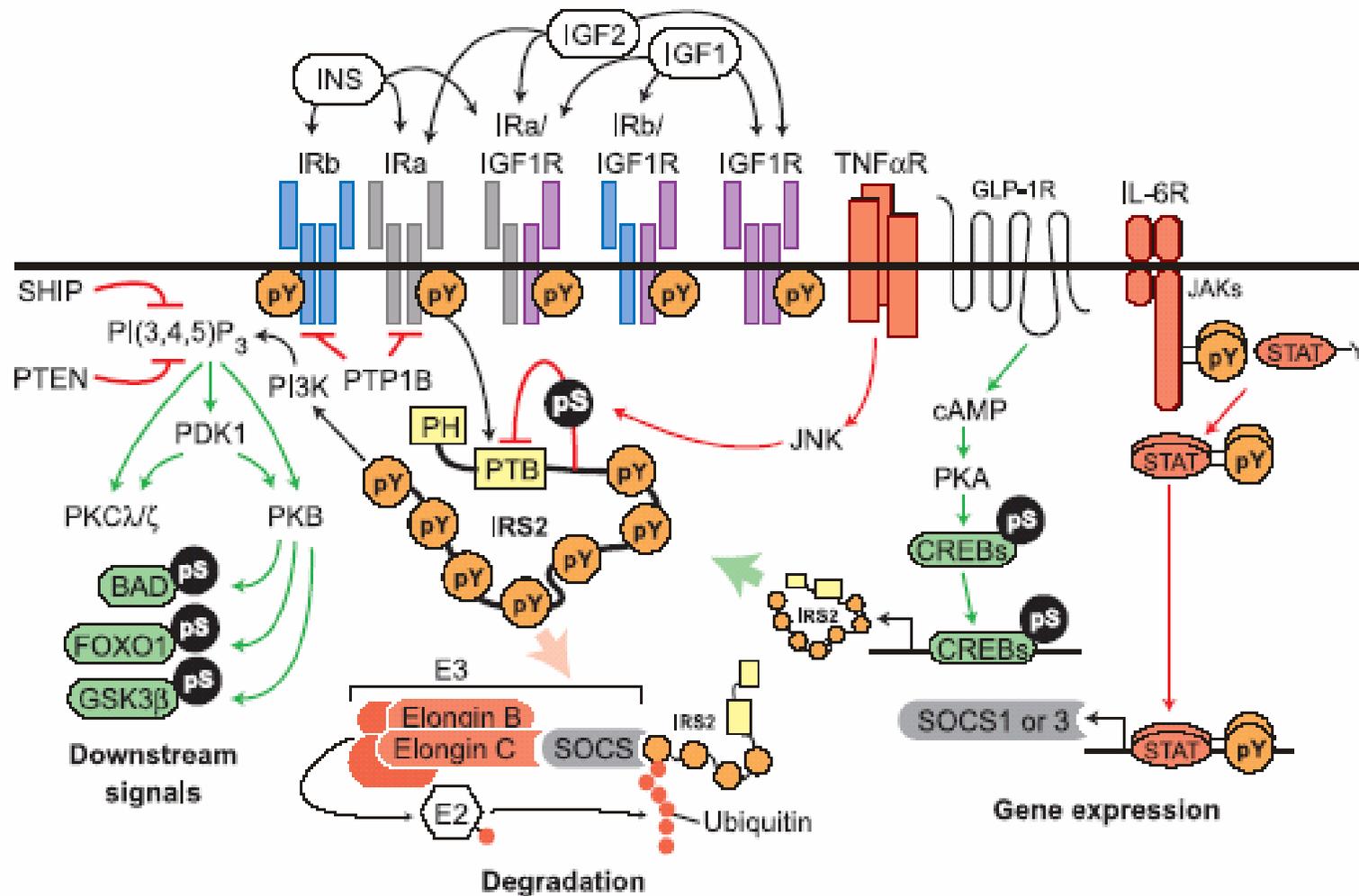
Defectos inmunes y modelos experimentales de DM2

Mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la resistencia a insulina

Mecanismos inmunológicos e inflamatorios vinculados con la disfunción y apoptosis de células  $\beta$  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  $\beta$  pancreáticas

Efectos anti-inflamatorios de intervenciones terapéuticas en DM2

# Disfunción y apoptosis de células $\beta$ pancreáticas

---

Células  $\beta$  productoras de IL-1 $\beta$  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  
Ehse 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<sup>§¶</sup>  
IL-18<sup>‡</sup>, MCP-1  
TNF- $\alpha$ , rsTNF $\alpha$   
VCAM-1s, ICAM-1s<sup>†</sup>  
IAP-1

Cardioprotectores

Estatinas

Fibratos

Inhibidores ECA

ASA (altas dosis)



PCR



PCR, IL-6



MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-6



PCR<sup>±</sup>

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

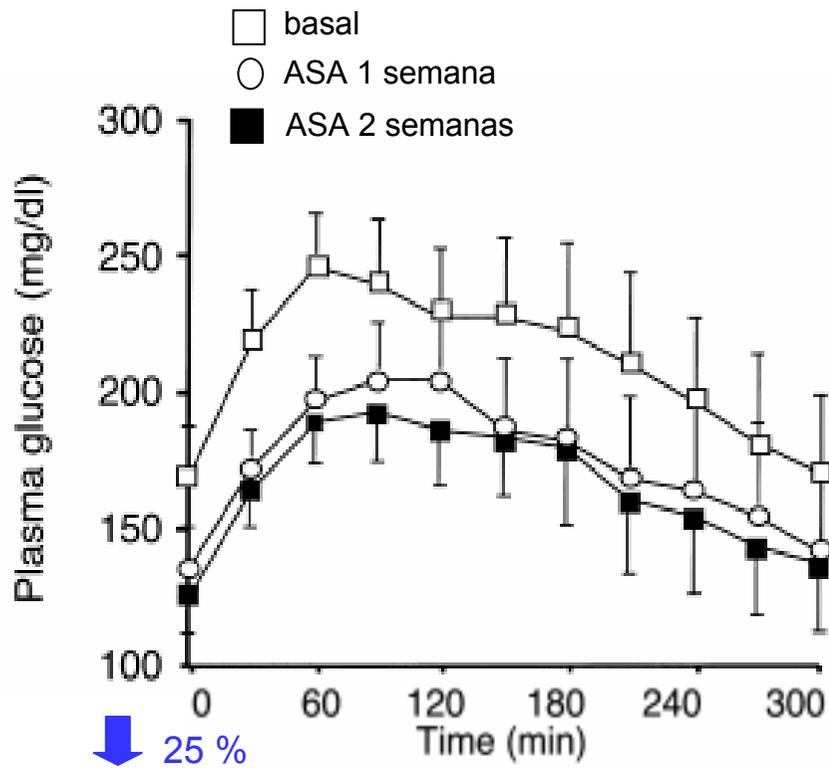
†Esposito et al. (2003) *JAMA* 289:1799–1804

±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 %

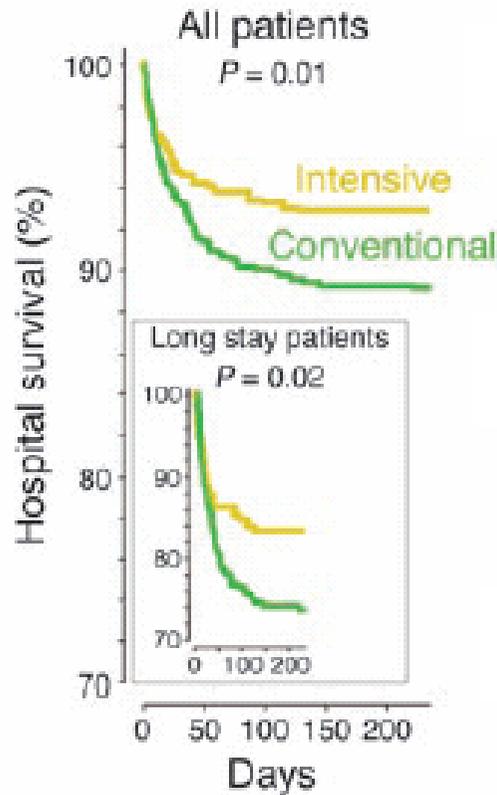
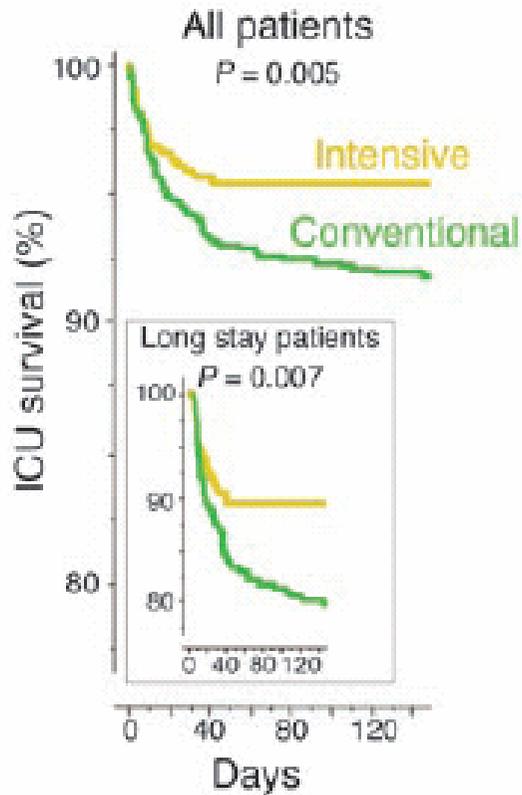


Inhibición actividad IKK $\beta$  con  
altas dosis de ASA

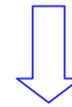


- ▼ Resistencia insulina
- ▲ Tolerancia a la glucosa

— Relación entre activación del sistema inmune innato y diabetes —



Resistencia a insulina  
en las sepsis



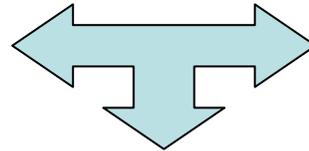
Respuesta tratamiento  
intensivo con insulina



Disminución PCR

## Inflamación y fisiopatología de la DM2

Resistencia a  
insulina



Inflamación

Nuevos blancos  
terapéuticos