

# Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes *mellitus* tipo 2 y obesidad

Juan Manuel Guzmán-Flores y Sergio López-Briones\*

Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, Gto., México

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la obesidad son un gran problema de salud pública en México y en todo el mundo por su alta incidencia. La DM2 es consecuencia del defecto de la secreción de insulina, acción de insulina o ambas. También, se ha establecido que tanto la DM2 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. En este proceso 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. En esta revisión abordamos las recientes evidencias de la participación de las células del sistema inmune, tanto innato como adaptativo, en la patología de la DM2 y la obesidad, concluyendo con la propuesta general de un modelo de la participación de estas células en la inflamación del tejido adiposo, resistencia a la insulina y DM2.

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes mellitus tipo 2. Obesidad. Sistema inmune. Resistencia a la insulina.

## Abstract

Both type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are a major public health problem in Mexico and around the world for increased incidence. In T2DM, insulin secretion, insulin action or both are altered. Also, in T2DM as well as in obesity a low grade chronic inflammation has been associated. In both conditions there is an important increase of visceral adipose tissue, which induces to an up-regulation of synthesis in proinflammatory molecules. This process involves different subsets of the immune system. The macrophages and monocytes are the best studied, but recently has been reported the involvement of other type of cells; such as neutrophils, mast cells, eosinophils, dendritic cells, NKs, NKT. Also, some T cells subsets, such as Th1, Th2, T regulatory, Th17 and B cells seems to be involved in the low grade chronic inflammation. This review focuses on recent evidences of the role of innate and adaptative immune system cells in the pathology of T2DM and obesity. We concluded with the general proposal of a theoretical model, how the immune cells may participate in inflammation of fat tissue, insulin resistance and T2DM.

**KEY WORDS:** Type 2 diabetes mellitus. Obesity. Immune system. Insulin resistance.

## Correspondencia:

\*Sergio López-Briones

Departamento de Ciencias Médicas

División de Ciencias de la Salud

Campus León, Universidad de Guanajuato

20 de enero, 929

Col. Obregón, C.P. 37320, León, Guanajuato Gto.

E-mail: lobris@yahoo.com

Fecha de recepción en versión modificada: 08-05-2012

Fecha de aceptación: 03-07-2012

## Introducción

La DM2 es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, su etiología es multifactorial y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma con alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, como resultado del defecto de la secreción de insulina, acción de insulina o ambas<sup>1</sup>. Tanto la resistencia a la insulina como defectos en la secreción de la misma han sido relacionados con la etiología de la DM2. 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>2,3</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  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 10 (IL-10)<sup>4-7</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<sup>2,3</sup>; 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 DM2.

En esta revisión tratamos de abordar las recientes evidencias de la participación de las células del sistema inmune, tanto innato como adaptativo, en la patología de la DM2 y la obesidad, concluyendo con la propuesta general de un modelo de la participación de estas células en la inflamación del tejido adiposo, resistencia a la insulina y DM2.

## Células del sistema inmune innato

Las células más estudiadas involucradas en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo son los macrófagos del tejido adiposo, los cuales infiltran este tejido en procesos obesogénicos<sup>8,9</sup>. 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  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y lipopolisacárido (LPS), mientras que macrófagos M2 son activados por interleucina 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13)<sup>2,10,11</sup>.

En la obesidad se ha encontrado un incremento importante de los macrófagos M1 en el tejido adiposo; 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 DM2<sup>12</sup>. El mecanismo por el cual se incrementan los macrófagos M1 no ha sido descrito completamente, pero se ha propuesto que puede ser debido a un cambio fenotípico de M2 a M1 o bien al reclutamiento de nuevos macrófagos provenientes del torrente sanguíneo al tejido adiposo (TA). 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<sup>2,3</sup>, 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 sobreexpresión de genes proinflamatorios inducidos por TNF- $\alpha$ , incluyendo IL-6 y *Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES)<sup>13</sup>. 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>14</sup>.

Los niveles altos de glucosa (hiperglucemia) disminuyen el número total de la población de células dendríticas<sup>15</sup>, 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>16,17</sup>. Interesantemente, en otros estudios se ha encontrado un aumento de estas células en pacientes con DM2 obesos, pero una disminución importante de las células dendríticas derivadas de monocitos<sup>18-20</sup>. Por otro lado, en pacientes con DM2 con complicaciones ateroscleróticas las células dendríticas han mostrado una disminución en la capacidad de producir IFN- $\alpha$ <sup>15</sup> y otras citocinas proinflamatorias tales como IL-6 y TNF- $\alpha$ <sup>18</sup>; no obstante otros estudios han mostrado un aumento en la

producción intracelular de TNF- $\alpha$  por células dendríticas plasmocitoides<sup>17</sup> y del factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), una citocina proinflamatoria que participa en la generación de células dendríticas de origen mieloide<sup>19</sup>. En un modelo murino de diabetes/obesidad, se demostró que las células dendríticas pierden la capacidad de inducir la proliferación de células T alogénicas *in vitro*, y este efecto está asociado a la capacidad de producir citocinas inmunosupresoras, tal como el TGF- $\beta$ <sup>21</sup>.

En la obesidad, los neutrófilos, al igual que los monocitos, también se infiltran en el tejido adiposo<sup>22</sup> y secretan mayor cantidad de citocinas proinflamatorias; así mismo muestran una mayor expresión de CD11b, un marcador de activación de estas células<sup>23</sup>, en contraste con las células de sujetos sanos<sup>24</sup>. Por otro lado, en pacientes con DM2, 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>25,26</sup>. Sin embargo, otros autores han reportado que los neutrófilos no sufren cambios inducidos por la hiperglucemia<sup>27</sup>, inclusive algunos otros han descrito que existe una disminución en su función efectora, y esto podría ser causa de la alta prevalencia de infecciones en pacientes con diabetes<sup>28,29</sup>.

Los eosinófilos están presentes en gran cantidad en el tejido adiposo de ratones delgados, y disminuye su número conforme aumenta la adiposidad. También parecen ser los principales productores de IL-4 localizada, por lo que podrían estar involucrados en la generación de una respuesta de tipo Th2 y de macrófagos M2. Además, se ha observado que ratones deficientes de eosinófilos muestran niveles elevados de glucosa<sup>30</sup>.

Con respecto a las mastocitos, estos se han encontrado incrementados en el tejido adiposo de pacientes con obesidad en comparación con sujetos delgados. Similarmente, en ratones alimentados con una dieta rica en grasa (DRG) se encontró un mayor número de estas células<sup>31,32</sup>. La participación directa de los mastocitos en obesidad ha sido establecida usando un ratón *knock-out* (KO) de mastocitos; estos ratones KO, al ser alimentados con una dieta occidental, ganaron significativamente menos peso, tuvieron una mejor intolerancia a la glucosa, una inflamación reducida en el tejido adiposo con niveles bajos de insulina y leptina comparados con ratones silvestres<sup>32,33</sup>. Además, los niveles de IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1 y catepsina S se encontraron disminuidos en el suero y en el tejido adiposo del ratón KO<sup>32,33</sup>.

Con respecto a las células NK y su participación en la inflamación en obesidad y DM2, se ha reportado un importante incremento de células NK en ratones Rag 2-/- (deficientes de linfocitos) alimentados con DRG, sugiriendo una posible función compensatoria de las células NK cuando los linfocitos B y T maduros están completamente ausentes<sup>34</sup>. Sin embargo, en el modelo murino de obesidad inducida por DRG no se encontró diferencias en la presencia de células NK en tejido adiposo<sup>35</sup>. En humanos pocos estudios han sido realizados; entre estos se ha determinado por citometría de flujo una disminución en la proporción de las células NK en sujetos obesos<sup>36</sup>. Similarmente, la proporción de estas células en sangre periférica de sujetos obesos se encontró disminuida, mientras que en sujetos obesos con altos niveles de triglicéridos y glucosa la disminución de las células NK fue más marcada, lo que posiblemente podría explicar, en parte, la alta incidencia de infecciones asociadas a la obesidad<sup>37</sup>.

Las células NKT comparten propiedades con las células T y las células NK, al reconocer lípidos o glucolípidos asociados a CD1d. Estas células también pueden contribuir de manera importante en el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina. En ratones KO de  $\beta_2$ -microglobulina (los cuales carecen de células NKT) la infiltración de macrófagos al tejido adiposo disminuye de manera muy importante, al igual que la intolerancia a la glucosa, mientras que la activación de las células NKT por la administración de  $\alpha$ -galactosilceramida en ratones alimentados con una DRG exacerba la intolerancia a la glucosa, la infiltración de macrófagos y la expresión de genes proinflamatorios en el tejido adiposo<sup>38</sup>. Sin embargo, el papel exacto de las células NKT en la inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina es aún controversial, ya que se ha determinado que la depleción de las células NKT en la ausencia de alteraciones de las células T CD8+ es insuficiente para proteger contra el desarrollo de anomalías metabólicas en la obesidad inducida por la DRG<sup>39</sup>. Por lo tanto, estudios adicionales son necesarios para dilucidar la función exacta de las células NKT en la inflamación asociada a la obesidad y DM2.

### Células del sistema inmune adaptativo

La implicación de células T en la obesidad y DM2 no es sorprendente debido a su papel crucial en diversos procesos inflamatorios<sup>40,41</sup>. 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<sup>42</sup>, ha habido un aumento en la evidencia de la participación de las células CD4+ y CD8+ con el inicio y progresión de la obesidad y DM2.

Distintos estudios han evaluado la participación de las células CD8+ en el tejido adiposo. Entre estos se ha encontrado infiltración de células CD8+ en tejido adiposo visceral en un modelo experimental de obesidad inducida por DRG, incluso antes de la migración de macrófagos a este tejido<sup>35,43</sup>. Experimentos *in vitro* han 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>35,44</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<sup>35</sup>. Además, 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<sup>35</sup>. 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 DM2.

Por otro lado, también se ha reportado un aumento de células T CD4+ residentes del tejido adiposo en humanos y ratones obesos<sup>44,45</sup>, con un fenotipo mayoritariamente de memoria<sup>44</sup>. Asimismo, el análisis de las secuencias del receptor de células T también revela una diferencia de las células T aisladas de tejido adiposo de ratones obesos en comparación con ratones delgados, sugiriendo una expansión oligoclonal de células T antigénico específico<sup>44,45</sup>.

Se ha detectado que las células con fenotipo Th1 están aumentadas en el tejido adiposo visceral de ratones alimentados con una DRG, comparados con aquellos alimentados con una dieta estándar<sup>45-47</sup>. Normalmente, un alto porcentaje de células Th1 son encontradas en tejido adiposo visceral de ratones alimentados con dieta normal, pero durante el curso de la obesidad inducida por la DRG el porcentaje y

número absoluto de estas células aumenta dramáticamente<sup>45</sup>. Consistentemente con los hallazgos en modelos experimentales murinos, se ha reportado que el tejido adiposo visceral de sujetos obesos expresa niveles elevados de IFN- $\gamma$ <sup>48</sup>, el cual es crítico en la patogénesis de la resistencia a la insulina, ya que ratones deficientes de IFN- $\gamma$  con obesidad inducida por DRG 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. Por el contrario, un aumento en la expresión de IFN- $\gamma$  puede incrementar la acumulación de macrófagos M1 en tejido graso, acompañándose con expresión elevada de TNF- $\alpha$  y MCP-1<sup>47</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- $\gamma$ <sup>49</sup>. Interesantemente, se ha reportado que la producción local del IFN- $\gamma$  en tejido adiposo visceral puede provenir también de los mastocitos<sup>32</sup>.

Las células con fenotipo Th2 expresan el factor de transcripción GATA-3 y producen un patrón de citocinas que incluyen: IL-4, interleucina 5 (IL-5) e IL-13. Las células T CD4+ GATA-3+ están presentes en altos porcentajes en tejido adiposo visceral de ratones delgados, mientras que en ratones alimentados con una DRG se encuentran reducidas. Sin embargo, estas células pueden ser confundidas con las células Tregs Foxp3+, las cuales expresan estos mismos marcadores<sup>45,50</sup>. La transferencia de células Th2 a ratones C57BL6 RAG-/- con obesidad inducida por una DRG mostró un mejoramiento en la sensibilidad a la insulina, con el aumento en la producción de IL-4 e IL-13<sup>45</sup>. Además, estas dos citocinas inducen la diferenciación a macrófagos M2 a través de PPAR $\delta$ <sup>51</sup> en el tejido adiposo, y el tratamiento con IL-4 a ratones mantenidos con una DRG mejora la homeostasis de la glucosa en el hígado a través de receptor proliferador activador de peroxisoma  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) y atenúa la inflamación en el tejido adiposo visceral<sup>52</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.

Sin embargo, a la fecha, la participación exacta de las células T CD4+ y CD8+ en la inflamación asociada a la obesidad y DM2 aún resulta controversial. Distintos grupos han encontrado un incremento en la fracción de las células T CD8+ en respuesta a la DRG<sup>35,43,44</sup>, pero en otro estudio no se muestra este efecto<sup>46</sup>. De

igual manera, existe una discrepancia en la acumulación de células T CD4+ en tejido adiposo de humanos obesos y modelos de ratones alimentados con una DRG<sup>35,43,45,46</sup>. No obstante, al analizar y comparar estos resultados se debe tomar en cuenta que los métodos usados para cuantificar las células T por citometría de flujo difiere entre los mencionados estudios. Además, existen varias diferencias entre los protocolos utilizados, incluyendo la edad en que los ratones son sometidos a la alimentación con la DRG, el periodo del tratamiento con la dieta y la composición de esta, en particular el contenido de grasa entre el alimento normal y el alimento rico en grasas.

Las células Tregs (CD4+ CD25<sup>high</sup>+ FoxP3+) también han sido identificadas en tejido adiposo y han sido relacionadas con resistencia a la insulina y obesidad. 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>53</sup>. Otros estudios han mostrado una disminución de las Tregs en distintos modelos de obesidad, resistencia a la insulina y DM2 (en ratones deficientes de leptina, ratones heterocigotos *Av/a* y ratones alimentados crónicamente con una DRG)<sup>45,53-57</sup>. Respecto a lo anterior, la razón por la que el porcentaje de células Tregs disminuye en el tejido adiposo abdominal durante la obesidad aún no se ha esclarecido. Un interesante modelo para explicar este hecho ha sido propuesto por Matarese, et al.<sup>57</sup>, en el cual describe 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<sup>57</sup> e inhibiendo la proliferación de células Tregs<sup>58,59</sup>, por lo que los niveles elevados de leptina que normalmente acompañan a la obesidad pueden inhibir la proliferación de estas células. Alternativamente, Deiluiis, 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>60</sup>.

Algunos datos demuestran que las Tregs reducen la inflamación del tejido adiposo y la resistencia a la insulina. La expansión de las Tregs incrementa su número y mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en ratones con obesidad inducida por DRG, por un periodo de al menos 4 meses, acompañándose de una reducción de macrófagos M1 y un

significante aumento de macrófagos M2 productores de IL-10 en tejido adiposo visceral<sup>45,53</sup>. 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<sup>61</sup>. Al contrario, la depleción de las Tregs resulta en un incremento en la resistencia a la insulina<sup>53</sup>. 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.

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<sup>62</sup>. Las células Th17 también han sido encontradas en tejido adiposo visceral, aunque en una baja proporción<sup>45,63</sup>. 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, aunado a una baja cantidad de células Tregs<sup>64</sup>. Además, células T de donadores con DM2 obesos muestran un incremento significativo de IL-17 al ser estimuladas *in vitro*, comparadas con células de donadores obesos sin DM2<sup>64,65</sup>. Por otro lado, ratones deficientes de IL-17 son más susceptibles a la inducción de obesidad por DRG, pero no muestran defectos en la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. 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>63</sup>. No obstante, el origen de la producción de IL-17 en tejido adiposo visceral parece ser de las células TCR  $\gamma\delta$ , y no de las células TCR  $\alpha\beta$ <sup>63</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. Recientemente se ha encontrado que los linfocitos B se infiltran en el tejido adiposo de ratones alimentados con una DRG durante las primeras 3 semanas de iniciado



el tratamiento<sup>34,66</sup>. Los linfocitos B de ratones alimentados con una 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- $\alpha$ <sup>66,67</sup>. 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 comparados con ratones silvestres, pero la deficiencia de células B no afecta estos parámetros en ratones alimentados con una dieta normal<sup>66</sup>. Lo anterior sugiere que la regulación metabólica de las células B es dependiente de la ingesta de una DRG.

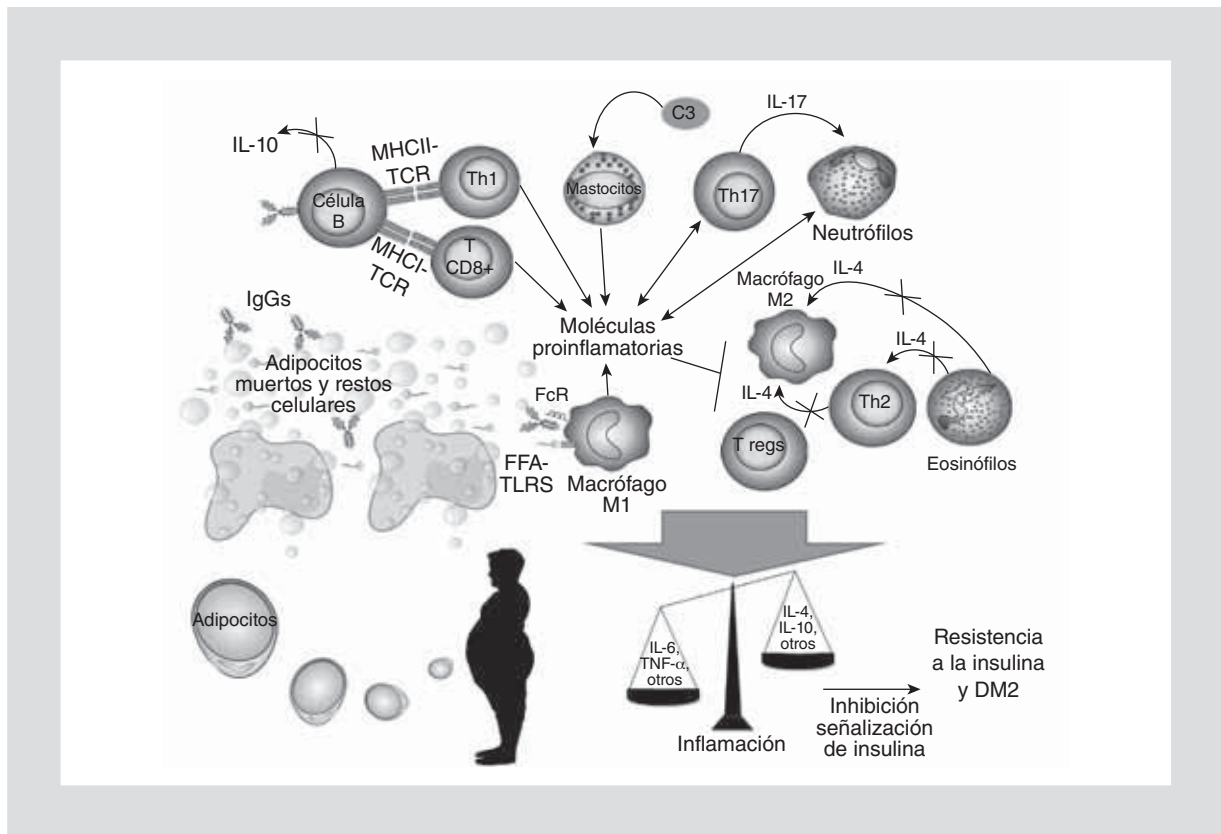
En ratones deficientes de células B se han observado muy pocos macrófagos M1 y linfocitos T CD8+ en tejido adiposo visceral y bajos niveles de TNF- $\alpha$  IFN- $\gamma$ , posiblemente debido al bajo número y poca activación de estas células. Además, el análisis sérico reveló bajos niveles de resistina y activador-inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1), ambos asociados previamente con la resistencia a la insulina<sup>66</sup>, sugiriendo que la deficiencia de células B induce una inflamación sistémica y local. Por otra parte, la reconstitución de células B en ratones KO deficientes de linfocitos no indujo cambios en los niveles de glucosa, insulina o la tolerancia a la glucosa, lo cual sugiere que las células B necesitan de otras células para promover las alteraciones de los parámetros bioquímicos, posiblemente las células T<sup>66</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 DM2 muestran una producción disminuida de IL-10 en respuesta a TLR2<sup>68</sup>, TLR4 y TLR9<sup>69</sup>. Así mismo, las células B aisladas de sangre periférica de pacientes con DM2 producen niveles elevados de IL-8 (una quimiocina proinflamatoria), en comparación con sujetos sanos<sup>69</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 DM2 a través de la inflamación del tejido adiposo (Fig. 1). Está bien caracterizado

que la obesidad lleva a la hipoxia del tejido adiposo y estrés oxidativo, conduciendo a la disfunción de los adipocitos y a la inflamación<sup>2,70,71</sup>. 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<sup>2,70,72</sup>. Por otra parte, 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<sup>43,73</sup>. Los restos de los adipocitos al morir son reconocidos por células presentadoras de antígenos, específicamente macrófagos, pero sin excluir a las células B y a otras células<sup>74</sup>. Los macrófagos son activados por la interacción de los ácidos grasos y restos apoptóticos a través de las vías de señalización de los TLR y opsoninas<sup>2,3</sup>. La vía de señalización a través del TLR4 promueve la diferenciación hacia M1, conduciendo a la producción local de citocinas proinflamatorias tales como TNF- $\alpha$ , IL-6, interleucina 12 (IL-12) y algunas moléculas quimioatrayentes como MCP-1 y RANTES. Consecuentemente, las quimiocinas reclutan monocitos, los cuales se diferencian a macrófagos con fenotipo M1, y de esta manera incrementan aún más su proporción<sup>3,11,12</sup>. Asociado a este incremento de adipocinas, citocinas y quimiocinas en el tejido adiposo de individuos obesos, los linfocitos T CD8+ son activados, posiblemente por la interacción con macrófagos o células dendríticas, produciendo y secretando citocinas proinflamatorias e incrementando la estimulación, reclutamiento y diferenciación de macrófagos M1<sup>35</sup>, así como la diferenciación de células Th0 a Th1, junto con el aumento de la expresión de IFN- $\gamma$ <sup>45,46</sup>, lo que también induce la diferenciación hacia macrófagos M1 y posterior inhibición de la respuesta tipo Th2, células Tregs y macrófagos M2, junto con sus citocinas IL-10, IL-4 e IL-13<sup>45,60</sup>. Por otra parte, también los mastocitos secretan citocinas proinflamatorias, y estas son capaces de inducir la diferenciación hacia Th17, donde la IL-17A promueve el reclutamiento de otras células proinflamatorias como los neutrófilos<sup>32,33,62</sup>. 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<sup>66,68</sup>. La función de los linfocitos NK y NKT en la inflamación y resistencia a la insulina aún es controversial, pero parece que los NKT pueden incrementar



**Figura 1.** Obesidad, inflamación y resistencia a la insulina. 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 DM2.

la infiltración de los macrófagos<sup>38</sup> y los NK parecen estar inhibidos cuando se presenta la obesidad<sup>37</sup>.

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 T Th1, Th17, células B y células T CD8+ 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 DM2.

Finalmente, en este trabajo abordamos de manera resumida la participación de distintas células del sistema

inmune innato y adaptativo, así como algunas de las citocinas producidas durante la inflamación asociada a la obesidad y DM2. 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.

## Agradecimientos

Juan Manuel Guzmán-Flores es becario posdoctoral del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (registro 162015).

## Bibliografía

1. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – Present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;8(4):228-36.

2. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(11):738-49.
3. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):98-107.
4. 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.
5. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr*. 2000;130 Suppl 12:3110-15.
6. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:219-46.
7. 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, TACI, and BCMA) at different stages of normal and pathological adipose tissue development. *J Immunol*. 2009;183(9):5948-56.
8. 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.
9. 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.
10. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(1):23-35.
11. 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.
12. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84.
13. Caspar-Bauguil S, Cousin B, Galinier A, et al. Adipose tissues as an ancestral immune organ: site-specific change in obesity. *FEBS Lett*. 2005;579(17):3487-92.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Musilli C, Paccosi S, Pala L, et al. Characterization of circulating and monocyte-derived dendritic cells in obese and diabetic patients. *Mol Immunol*. 2011;49(1-2):234-8.
21. Macia L, Delacre M, Abboud G, et al. Impairment of dendritic cell functionality and steady-state number in obese mice. *J Immunol*. 2006;177(9):5997-6006.
22. 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.
23. Mastiej K, Adamiec R. Neutrophil surface expression of CD11b and CD62L in diabetic microangiopathy. *Acta Diabetol*. 2008;45(3):183-90.
24. 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.
25. 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.
26. Ayilavarapu S, Kantarci A, Fredman G, et al. Diabetes-induced oxidative stress is mediated by Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2 in neutrophils. *J Immunol*. 2010;184(3):1507-15.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Wu D, Molofsky AB, Liang HE, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science*. 2011;332(6026):243-7.
31. Altintas MM, Azad A, Nayer B, et al. Mast cells, macrophages, and crown-like structures distinguish subcutaneous from visceral fat in mice. *J Lipid Res*. 2011;52(3):480-8.
32. Liu J, Divoux A, Sun J, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nat Med*. 2009;15(8):940-5.
33. Zhang J, Shi GP. Mast cells and metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1822(1):14-20.
34. Duffaut C, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Unexpected trafficking of immune cells within the adipose tissue during the onset of obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;384(4):482-5.
35. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8<sup>+</sup> effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-20.
36. 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.
37. 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.
38. Ohmura K, Ishimori N, Ohmura Y, et al. Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):193-9.
39. 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<sup>+</sup> T-cells are not protected against the metabolic abnormalities of diet-induced obesity. *PLoS One*. 2011;6(6):e19831.
40. 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.
41. Notley CA, Ehrenstein MR. The yin and yang of regulatory T cells and inflammation in RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(10):572-7.
42. 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.
43. 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.
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. Strissel KJ, DeFuria J, Shaul ME, Bennett G, Greenberg AS, Obin MS. T-cell recruitment and Th1 polarization in adipose tissue during diet-induced obesity in C57BL/6 mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):1918-25.
47. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, et al. Interferon- $\gamma$ , a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res*. 2008;103(5):467-76.
48. 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.
49. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom RS, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394(6696):897-901.
50. Wang Y, Su MA, Wan YY. An essential role of the transcription factor GATA-3 for the function of regulatory T cells. *Immunity*. 2011;35(3):337-48.
51. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR $\delta$  regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab*. 2008;7(6):485-95.
52. Ricardo-González RR, Red Eagle A, Odegaard JI, et al. IL-4/STAT6 immune axis regulates peripheral nutrient metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(52):22617-22.
53. 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.
54. 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.



55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289-95.
59. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, et al. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2001;166(10):5909-16.
60. Deluigi 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.
61. Ilan Y, Maron R, Tukpah AM, et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(21):9765-70.
62. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
63. Zúñiga LA, Shen WJ, Joyce-Shaikh B, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol*. 2010;185(11): 6947-59.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):34-47.
68. 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.
69. 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.
70. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*. 2010;140(6):900-17.
71. 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.
72. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med*. 2008;14(3-4):222-31.
73. 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.
74. 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.