

El paradigma inmune Th1-Th2: un vínculo entre obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus

M. Flores-Aldana^a, O. Peralta-Zaragoza^b y S. Barquera-Cervera^a

^aCentro de Investigación en Nutrición y Salud. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca. Morelos. México.

^bCentro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca. Morelos. México.

Recientemente ha llamado la atención la asociación entre inflamación crónica de baja intensidad —evidenciada como elevación de la proteína C reactiva (PCR)— y obesidad, aterosclerosis y diabetes mellitus.

Hay evidencia de que esta asociación se debe a una desregulación de la respuesta inmune de linfocitos T cooperadores tipos 1 y 2, orientada hacia un perfil proinflamatorio, con aumento en la producción de interleucina (IL) 6 y de otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, la IL-1- β y el interferón-gamma. Esta desregulación de la respuesta inmune tiene un papel fisiopatológico crucial en la obesidad, la enfermedad aterosclerótica y la diabetes mellitus. Asimismo, podría ser el origen de las anomalías observadas en el síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la dislipidemia, debido a los efectos de las citocinas involucradas sobre el metabolismo.

El conocimiento de estos mecanismos proporcionará un mejor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades crónicas degenerativas y puede ser la base para el planteamiento de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas.

Palabras clave:

Obesidad. Aterosclerosis. Diabetes mellitus. Th1-Th2. Proteína C reactiva. Síndrome metabólico.

THE TH1-TH2 IMMUNE PARADIGM: A LINK AMONG OBESITY, ATHEROSCLEROSIS AND DIABETES MELLITUS

An association between elevated C-reactive protein related to low-intensity chronic inflammation and chronic disease (obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus) has been the focus of recent attention.

A growing body of knowledge indicates that this association is due to dysregulation of the Th1-Th2 immune response, with increased production of proinflammatory cytokines TNF- α , IL1- β , IFN- γ and IL-6. Such an abnormality plays a key physiopathologic role in the development of obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus. Moreover, this proinflammatory dysregulation of the immune response can lead to the insulin resistance, hyperglycemia and dyslipidemia that characterize the metabolic syndrome due to the metabolic effects of the cytokines involved.

The study of these mechanisms will promote better understanding of the physiopathology of chronic diseases and could be useful for the development of new preventive and therapeutic strategies.

Key words:

Obesity. Atherosclerosis. Diabetes. Th1-Th2. C-reactive protein. Metabolic syndrome.

Correspondencia: Dr. M. Flores-Aldana.
Centro de Investigación en Nutrición y Salud.
Avda. Universidad, 655. Colonia Santa María Ahuacatlán.
Cuernavaca. Morelos. México. 62508. Oficina 311.
Correo electrónico: mflores@correo.insp.mx

Recibido el 30 de abril de 2004 y aceptado el 21 de mayo de 2004.

El paradigma Th1-Th2

Respuesta inmune Th1-Th2

La respuesta inmune ante el reto antigénico puede dividirse en respuesta inmune humoral, media-

da por anticuerpos específicos contra determinantes antigénicos o bien ser mediada por células y estar regulada por la expresión y secreción de citocinas. Un avance importante en el conocimiento de los mecanismos responsables de esta divergencia se dio hace poco más de una década con el descubrimiento —inicialmente a partir de estudios realizados en ratas— de que el tipo de respuesta observada estaba influenciado por el tipo de linfocitos T que se aglomeran en el sitio de contacto con el antígeno —usualmente presentado por monocitos o células dendríticas—, así como por las citocinas en el entorno¹⁻⁴.

En términos generales, los parásitos extracelulares (p. ej., bacterias y protozoarios) provocan una respuesta inmune mediada por anticuerpos; en cambio, los parásitos intracelulares (p. ej., virus, hongos y micobacterias) promueven una respuesta inmune mediada por células⁵⁻⁸.

En modelos animales, se han definido 2 tipos funcionales de linfocitos T cooperadores CD4⁺ basados en el perfil de citocinas que sintetizan, conocidas como Th1 y Th2 (*T-helper*)⁹. Estos 2 tipos de subpoblaciones celulares derivan de un precursor preinmune o virgen, denominado subpoblación Th0, lo-

calizado en los nódulos linfáticos, que se diferencia en Th1 o Th2 según el tipo de antígeno presentado por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por las células presentadoras de antígeno (APC), y por el microambiente local de citocinas². Así, en presencia de linfocitos T CD8 α ⁺ y/o interleucinas (IL) 12 y 18 o interferón-gamma (IFN- γ), los precursores Th0 se diferencian en linfocitos Th1 (fig. 1). Este proceso es dependiente de transducción de señal, con participación del factor activador de transcripción-1 (STAT-1), así como del factor de transcripción T-bet^{10,11}. De manera análoga, en presencia de linfocitos T CD8 α ⁻ e IL-4, los linfocitos Th0 derivan en Th2. Este proceso incluye la transducción de señales por STAT-6 y la activación de varios factores de transcripción, como GATA-3, NFATc y c-maf^{12,13} (fig. 2). Las citocinas de tipo Th1 son importantes promotores de la respuesta inmune mediada por células, mientras que las citocinas Th2 inducen la respuesta inmune mediada por anticuerpos. Adicionalmente, hay un mecanismo de autorregulación entre linfocitos y citocinas Th1 y Th2, de modo que cada subpoblación de linfocitos es capaz de inhibir o inducir el desarrollo y el fenotipo promovido por el patrón de citocinas opuesto¹⁴.

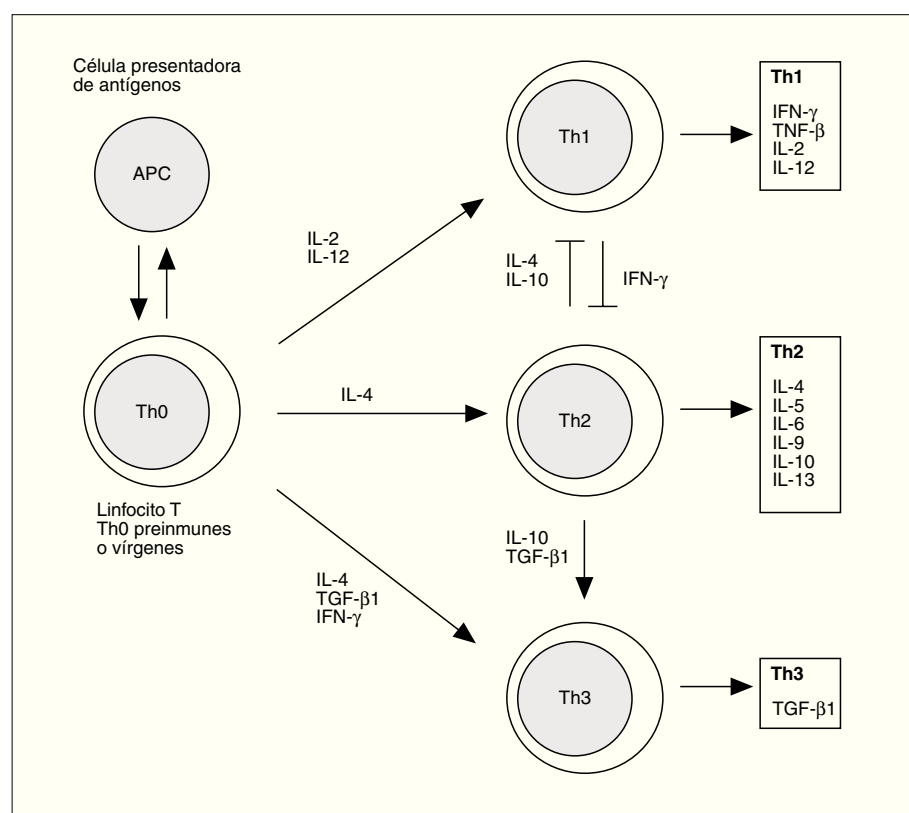


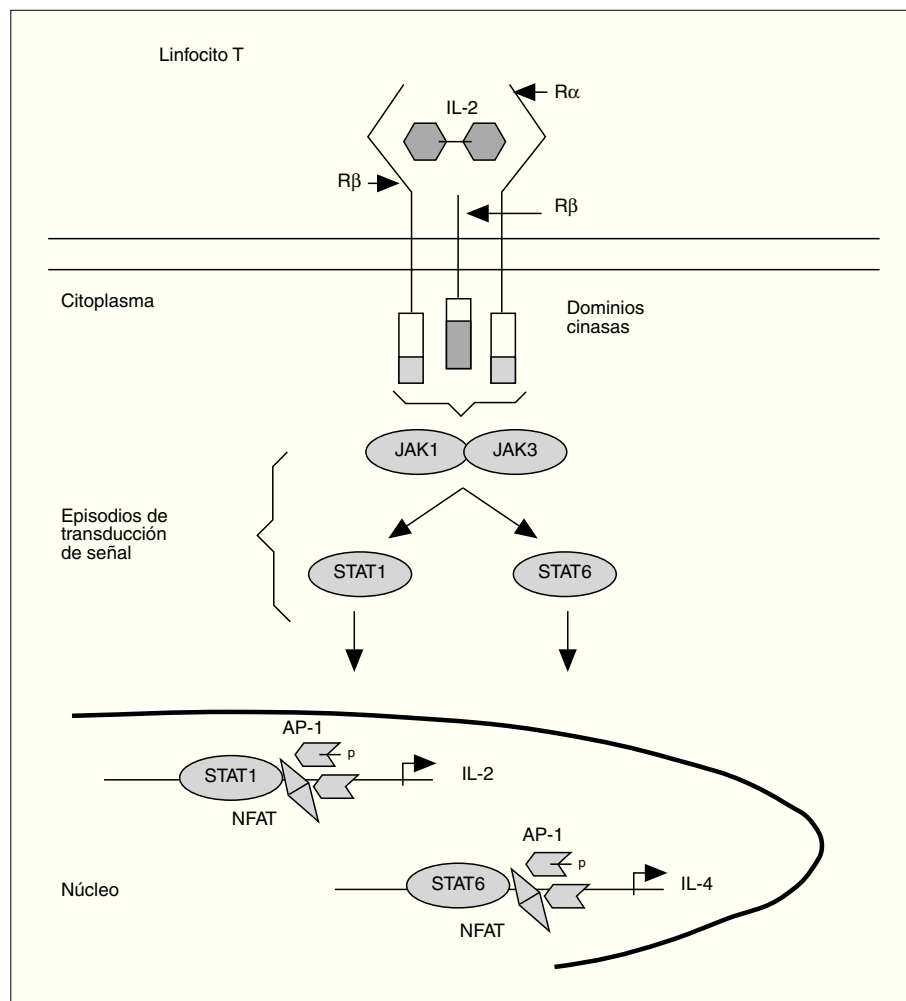
Figura 1. Clasificación del patrón de citocinas Th1 y Th2. Los linfocitos Th0 preinmunes o vírgenes son activados a través de la presentación antigénica mediada por las células presentadoras de antígenos (APC). Una vez activados los linfocitos Th0, expresan un panel de citocinas que inducen el tipo de respuesta inmune de los linfocitos T cooperadores CD4⁺. El patrón de expresión de citocinas se clasifica en citocinas Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-12), Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) y Th3 (TGF- β 1).

Los linfocitos Th1 humanos secretan IFN- γ , IL-2 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) al ser activados, lo cual promueve la generación de linfocitos T citotóxicos y de células asesinas naturales (NK)¹⁵. Asimismo, el IFN- γ es importante por su antagonismo hacia las citocinas Th2¹⁶. La IL-12 es producida por varias líneas celulares (particularmente por macrófagos activados) y tiene un papel central al inducir la producción de IFN- γ por los linfocitos Th1¹⁷. Por el contrario, los linfocitos Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13. Estas citocinas están involucradas en la proliferación y diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de anticuerpos¹⁷. En particular, IL-4 e IL-13 están involucradas en el cambio de isotipo de IgM a IgE en los linfocitos B, y esta última es la inmunoglobulina causante de las reacciones alérgicas clásicas¹⁸. IL-4 e IL-10 son también citocinas reguladoras y antagonizan las actividades de las citocinas Th1¹⁹. Adicionalmente, se reconoce

que la IL-10 tiene las propiedades de una citocina inmunosupresora y es también producida por un tipo de linfocitos T reguladores, denominados T_r²⁰. Dado que en la actualidad se sabe que muchas otras células, aparte de los linfocitos T CD4⁺, producen IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-9 e IL-10, muchos autores se refieren a ellas como citocinas tipo 1 y tipo 2, las cuales representan la respuesta celular y humoral, respectivamente^{21,22}. Por tanto, la naturaleza, la intensidad y la duración de una respuesta inmune específica depende del delicado balance entre las actividades de las células y las citocinas Th1 y Th2^{21,22}.

Además de su papel en la protección del organismo, las respuestas Th1 y Th2 polarizadas son causantes de diferentes tipos de reacciones inmunopatológicas²³. Así, las citocinas Th1 están relacionadas con la patogenia de trastornos autoinmunes en órganos específicos, como la destrucción selectiva de las células β del páncreas en la diabetes me-

Figura 2. Transducción de señal en la expresión de citocinas. Al activarse el linfocito T por la interacción de IL-2 con su receptor (receptores α , β y γ), se inicia la cascada de transducción de señal donde ocurren principalmente episodios de fosforilización. Los principales intermediarios en esta transducción de señal son las proteínas de las familias JAK (1 y 3) y STAT (1 y 6). Las proteínas STAT se internalizan en el núcleo y se asocian con otros factores transcripcionales (AP-1, NFAT, etc.) para interactuar de manera específica con las regiones promotoras de los genes de citocinas.



litis tipo 1, la inflamación y la destrucción de cartílago en la artritis reumatoide, la úlcera péptica inducida por *Helicobacter pylori*, y otras enfermedades autoinmunes²⁴⁻³¹. Por el contrario, se ha observado una respuesta polarizada Th2 en trastornos atópicos, como el asma y la rinitis alérgica, y en algunos cánceres³²⁻³⁵. Asimismo, la presencia de una respuesta Th2 polarizada puede tener un papel fisiopatológico en la evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a sida, y se asocia con la gravedad de la enfermedad³⁶⁻³⁸.

El conocimiento de los mecanismos de regulación génica de los efectos biológicos de las citocinas Th1 y Th2, tanto en condiciones normales como patológicas en los seres humanos, apoyado por el conocimiento obtenido por medio de los modelos animales *knock-out*, proporcionará un mejor entendimiento de los mecanismos que regulan el proceso salud-enfermedad, y será la base para el planteamiento de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas^{39,40}.

Las citocinas Th3

El factor de crecimiento de transformación beta-1 (TGF- β 1), recientemente identificado, es una citocina Th3 considerada como parte de una familia de moléculas pleiotrópicas de señalización, las cuales comparten propiedades inmunorreguladoras únicas^{41,42}. Se ha descrito un amplio espectro de funciones del TGF- β 1, que dependen del contexto y del blanco celular, pero también del balance de citocinas Th1-Th2⁴³⁻⁴⁵. El TGF- β 1 es producido por numerosas líneas celulares, incluidos los linfocitos, los macrófagos y las células dendríticas, y su expresión sirve para controlar la diferenciación, la proliferación y el estado de activación de diversas células del sistema inmune. El TGF- β fue inicialmente reconocido como un factor capaz de inducir reversiblemente la transformación e inhibir la proliferación de fibroblastos normales, de ahí su nombre⁴². Actualmente, se le ha reconocido como un factor inactivador de macrófagos, con la capacidad de suprimir la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y la producción de mediadores de la inflamación por estas células. Asimismo, el TGF- β se ha clasificado como un potente inhibidor de los linfocitos Th1 y Th2 y de su diferenciación. El TGF- β inhibe la expresión del factor de transcripción GATA-3, necesario y suficiente para la expresión genética de citocinas Th2 por los linfocitos T CD4⁺⁴⁶. Asimismo, TGF- β 1 inhibe la expresión del factor de transcripción T-bet, análogo al GATA-3, el cual dirige el desarrollo de linfocitos y citocinas Th1⁴⁷.

La producción aumentada de TGF- β 1 se ha relacionado con defectos inmunes asociados con la malignidad y los trastornos autoinmunes, la susceptibilidad a infecciones oportunistas e infecciones virales, así como con las complicaciones fibróticas de condiciones inflamatorias crónicas. El conocimiento acumulado por numerosas investigaciones realizadas *in vitro* y en modelos animales apoya el concepto de futuras terapias basadas en la modulación de la expresión génica de esta citocina en diversas afecciones, en que la inflamación tiene una función fisiopatológica significativa⁴⁸.

Efectos metabólicos de las citocinas Th1-Th2

Los efectos metabólicos de la IL-1 y el TNF- α —2 de las principales citocinas del tipo Th1— son notables. Ambas son potentes inhibidores de la lipoproteína lipasa, por lo cual pueden conducir a valores aumentados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) e hipertrigliceridemia. Se ha evidenciado que la acción en el hígado de IL-1 β produce la dislipidemia con una elevación de VLDL y un descenso de la lipoproteína de alta densidad (HDL), características del síndrome metabólico^{49,50}. Asimismo, estas citocinas ejercen importantes efectos sobre el metabolismo de la glucosa y la energía. Se ha observado experimentalmente que la estimulación con dosis altas de TNF- α conduce a la aparición de caquexia, y se ha argumentado la posibilidad de que valores más bajos de TNF- α que los usados en estos experimentos puedan producir cambios similares a los observados en el síndrome metabólico, como hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y redistribución de la grasa corporal⁵¹⁻⁵³. Por otro lado, se ha demostrado en modelos animales y en humanos que la administración de IL-6, una importante citocina proinflamatoria, induce la gluconeogénesis con la subsecuente hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatoria^{54,55}. Los valores circulantes elevados de IL-6 se han asociado con una inhibición de la síntesis de glucógeno hepático, la activación de la fosforilasa de glucógeno y la lipólisis con producción aumentada de triglicéridos⁵⁴.

Hormonas sexuales y respuesta inmune Th1-Th2

El predominio de enfermedades autoinmunes entre las mujeres sugiere que las hormonas sexuales pueden tener una función en la susceptibilidad a este tipo de trastornos⁵⁶. La mayor parte de la atención se ha dirigido a los siguientes esteroides sexuales: estrógenos, progesterona y testosterona.

El efecto de los esteroides sexuales sobre la respuesta inmune es muy notable e incluye la diferenciación de linfocitos B, la selección de subpoblaciones

de linfocitos T (selección clonal) y se ha probado que afectan directamente a los linfocitos y citocinas Th1-Th2 en modelos animales⁵⁷. Así, se ha demostrado en estos modelos que la hormona dehidroepiandrosterona (DHEA) contrarregula a las interleucinas IL-4, IL-6 e IL-10, e incrementa la citocina TNF- α . Este efecto conduciría a la promoción de una respuesta de tipo Th1 y la inhibición de la respuesta Th2. Al parecer, ocurre lo contrario con las hormonas femeninas: inhibición de la respuesta Th1 y promoción de la respuesta Th2⁵⁸. Estas observaciones son consistentes con la mejoría en el estadio clínico (remisión) de las enfermedades autoinmunes con predominio Th1 (como la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple) y el empeoramiento de trastornos con predominio Th2 (como el lupus eritematoso sistémico) asociados a cambios hormonales durante el embarazo, particularmente durante el tercer trimestre⁵⁹.

Algunos efectos de las hormonas sexuales sobre la respuesta inmune en humanos incluyen la reducción de la proteína C reactiva (PCR) con terapéutica hormonal de reemplazo en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁶⁰. Es sabido que los pacientes con DM2 tienen concentraciones elevadas de PCR, que es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular⁶⁰. Asimismo, se ha probado que el estradiol oral solo o en combinación con medroxiprogesterona durante 6 meses previene el aumento de las citocinas proinflamatorias IL-1 e IL-6 que se produce después de histerectomía y ooforectomía⁶¹. Estos hallazgos son compatibles con una disminución de la actividad inflamatoria y la reducción de citocinas Th1 en estas mujeres y tienen un indudable valor clínico.

Por otro lado, los anticonceptivos orales se han asociado con la exacerbación de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁵⁷ y hay estudios epidemiológicos que demuestran un incremento en la incidencia del lupus eritematoso sistémico en mujeres que toman anticonceptivos orales⁶². Por el contrario, algunos estudios indican que los anticonceptivos orales tienen un efecto beneficioso en la artritis reumatoide y en la esclerosis múltiple, ambas entidades dominadas por una respuesta Th1⁵⁶. Estas observaciones plantean la duda de si el uso diseminado de anticonceptivos orales estaría influyendo en la respuesta inmune Th1-Th2 y modificando de manera inadvertida el perfil de morbilidad de las mujeres usuarias.

En resumen, el componente Th1-Th2 de la respuesta inmune representa el orquestador que regula el fino balance del patrón de citocinas secretadas. La pérdida de este balance y la consecuente polarización de la respuesta Th1-Th2 tiene impor-

tantes efectos biológicos, tanto en las enfermedades infecciosas como en los trastornos crónicos degenerativos. A continuación se revisa la función de la respuesta inmune Th1-Th2 en la obesidad, la aterosclerosis y la diabetes mellitus (tabla 1).

Función de la respuesta inmune Th1-Th2 en la obesidad, la aterosclerosis y la diabetes mellitus

Obesidad

La obesidad es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo. Se ha observado un incremento acelerado de este trastorno en los últimos 20 años. Se ha estimado que en el mundo había en el año 2000 un total de 300 millones de adultos obesos, frente a 200 millones en 1995⁶³. Si bien tradicionalmente se ha pensado que la obesidad es un problema de sociedades desarrolladas, se estima que actualmente 115 millones de adultos obesos residen en países en vías de desarrollo⁶³.

En México, según los resultados de las Encuestas Nacionales de Nutrición 1988 y 1999, se observó un incremento en la prevalencia de obesidad en adultos, definida como un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 , del 9,4% en 1988 al 24,4% en 1999, o sea, un incremento del 160% en 11 años⁶⁴. Cabe resaltar que, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud del año 2000, en mujeres la prevalencia de obesidad alcanza un 40% en el grupo de edad de 40-59 años⁶⁵.

La obesidad incrementa el riesgo de muchas enfermedades comunes, incluida la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, la DM2, la hipertensión, la osteoartritis, el asma y los cálculos biliares⁶⁶. Por tanto, la obesidad aumenta la mortalidad total⁶⁷. A pesar de que los efectos deletéreos de la obesidad sobre la salud son bien reconocidos, la manera en que este trastorno se relaciona biológicamente con estas enfermedades, especialmente con la aterosclerosis, permanece sin esclarecer.

El tejido adiposo, largamente considerado como poco más que un lugar para el almacenamiento de grasa, ha sido reconocido recientemente como un activo participante en la homeostasis de energía y de otras funciones fisiológicas. Se ha acuñado el término "adipocitocinas" para referirse a los factores biológicamente activos derivados del tejido adiposo que modulan las funciones fisiológicas en otras partes del cuerpo. Entre ellos se cuentan, principalmente, la leptina, la IL-1, la IL-6, el TNF- α y la adiponectina^{68,69}.

Se ha demostrado la expresión constitutiva de IL-6 y TNF- α por los adipocitos, así como su corre-

Tabla 1. Características de las principales interleucinas y citocinas humanas mencionadas en el texto y su función en la obesidad, la aterosclerosis y la diabetes^a

Nombre	Célula de origen	Funciones generales	Función en la obesidad, la aterosclerosis y la diabetes mellitus
IL-1 β	Macrófagos, APC, adipocitos, otras células somáticas	Coestimulación de APC y linfocitos T Induce receptores de IL-2 Induce la producción de linfocinas Proliferación de células B y producción de Ig Activación de fagocitos Inflamación y fiebre Hematopoyesis	Disminución de la lipoproteín lipasa Aumento de la lipólisis. Dislipidemia con aumento de VLDL y disminución de HDL Estimula la secreción de glucocorticoides Modula la secreción de insulina Actividad proinflamatoria Induce proteínas de fase aguda Promueve la destrucción de las células β del páncreas en DM1 Actividad procoagulante Aumenta la adhesión de monocitos a la pared vascular Actividad proinflamatoria
IL-2	Linfocitos Th1, células NK	Estimula NK Proliferación de linfocitos T y de células B	
IL-4	Linfocitos Th2, células cebadas	Induce la respuesta Th2 Inhibición de respuesta Th1 Supresión de la inmunidad celular	Actividad antiinflamatoria Protección contra la destrucción de las células β del páncreas en DM1
IL-6	Linfocitos Th2, APC, adipocitos	Coestimulación de linfocitos T Proliferación de células B y producción de Ig	Actividad proinflamatoria Induce proteínas de fase aguda Bloquea el receptor de insulina Gluconeogénesis Hiperglucemia, hiperinsulinemia
IL-10	Linfocitos Th2, linfocitos CD8+, macrófagos	Induce la respuesta de Th2 Inhibición de la respuesta Th1 Suprime la inmunidad celular Promueve la inmunidad humoral	Actividad antiinflamatoria Protección contra la destrucción de las células β del páncreas en DM1
IL-12	Macrófagos activados, células B	Induce la respuesta Th1 Inhibición de respuesta Th2 Suprime la inmunidad humoral Promoción de la inmunidad celular Producción de IFN- γ	Actividad proinflamatoria
IL-13 IFN- γ	Linfocitos Th2 Linfocitos Th1 y NK	Similares a IL-4 Induce la respuesta Th1 Inhibición de la respuesta Th2 Inducción de MCH clases I y II Activación de macrófagos, neutrófilos y células NK	Actividad antiinflamatoria Actividad proinflamatoria Promueve la síntesis de óxido nítrico Promueve la destrucción de las células β del páncreas en DM1
TNF- α	Macrófagos activados Adipocitos, otras células somáticas	Similares a la IL-1, necrosis tumoral Producción de IL-6	Similares a la IL-1. Trombosis vascular Promueve resistencia a la insulina Promueve el síndrome metabólico
TGF- β 1	Linfocitos Th3, plaquetas, macrófagos, otras células somáticas	Supresión de producción de citocinas y expresión de MCH clase II Inhibe respuesta Th1 y Th2 Favorece la conversión de linfocitos preinmunes Th0 a células de memoria Inactivador de macrófagos Proliferación de fibroblastos Diferenciación celular Reparación de tejidos	Actividad antiinflamatoria Estabilización de placa aterosclerótica Reduce la expresión de moléculas de adhesión y quimocinas en la pared vascular Promueve la sensibilidad a la insulina
Leptina	Adipocitos	Regulación de la adiposidad corporal Induce la respuesta Th1 Inhibición de la respuesta Th2 Inhibe la apoptosis de monocitos	Actividad proinflamatoria Promoción de PCR Induce la resistencia a la insulina por estimulación de TNF- α
Adiponectina	Adipocitos	Regulación de la adiposidad corporal Inducción de apoptosis	Actividad antiinflamatoria. Inhibe el TNF- α Promueve la sensibilidad a la insulina

Th1, Th2: linfocitos T cooperadores tipos 1 y 2; Th0: linfocitos T cooperadores preinmunes o vírgenes; IL: interleucina-1; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IFN- γ : interferón gamma; TGF- β : factor de crecimiento de transformación beta; APC: célula presentadora de antígeno; Ig: inmunoglobulina; LPS: lipopolisacárido; HDL: lipoproteína de alta densidad; VLDL: lipoproteína de muy baja densidad; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; NK: linfocitos citolíticos; PCR: proteína C reactiva.

^aModificado de Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Inmunología básica y clínica. 8.ª ed. México, DF: El Manual Moderno; 1998. p. 134-5.

lación con la masa grasa total^{70,71}. Asimismo, la leptina —sintetizada principalmente por los adipocitos y producto del gen *ob* involucrado en la regulación del peso corporal— se encuentra aumentada en la mayoría de individuos obesos, posiblemente debido a la insensibilidad o la “resistencia” a la leptina endógena⁷². Los valores plasmáticos de leptina se correlacionan con el contenido de grasa en humanos y disminuyen con la pérdida de peso, tanto en sujetos obesos como en los que tienen un peso normal^{72,73}. Se ha demostrado que la leptina promueve la respuesta inmune Th1 y contrarregula la respuesta Th2, estimula la proliferación de linfocitos T preinmunes, aumenta la producción de IFN- γ y TNF- α y reduce la secreción de IL-4⁷⁴⁻⁷⁶. La leptina y su receptor están estructural y funcionalmente relacionados con la IL-6 y, al igual que esta citocina, ejerce sus efectos por medio de los episodios de transducción de señal⁷⁷. Recientemente, se ha demostrado en experimentos realizados en humanos y en primates que el lipopolisacárido (LPS), un componente importante de las paredes bacterianas, estimula la producción de leptina⁷⁸. Estos hallazgos indican que la leptina es un vínculo entre los mecanismos de defensa del huésped ante la infección y la regulación del metabolismo de energía.

Tanto en adultos como en niños, los estudios epidemiológicos han demostrado una actividad inflamatoria de baja intensidad, evidenciada como una elevación de la PCR, asociada con la obesidad. Este incremento en la PCR sigue un patrón creciente conforme aumenta el IMC⁷⁹⁻⁸¹. Lo anterior guarda relación con el hecho de que el TNF- α , una de las principales adipocitocinas, promueve la producción de IL-6, uno de los principales mediadores y reguladores de la síntesis hepática de proteínas proinflamatorias de fase aguda^{70,82}. De este modo, la PCR refleja la actividad de las citocinas proinflamatorias, como TNF- α e IL-6. A su vez, los valores plasmáticos de TNF- α se correlacionan positivamente con el porcentaje de grasa corporal y el IMC. Cabe resaltar que, debido a sus efectos metabólicos, se ha involucrado al TNF- α en la patogenia de la resistencia a la insulina asociada con la obesidad⁸³⁻⁸⁵.

Contrariamente a la leptina, la adiponectina —otra citocina abundante en el tejido adiposo— parece poseer propiedades antiinflamatorias y se relaciona de manera inversa con la cantidad de masa grasa y positivamente con la reducción de peso en personas obesas⁸⁶. Se ha demostrado que la adiponectina reduce la adhesión inducida por TNF- α de monocitos a células aórticas endoteliales en cultivo, así como la capacidad fagocítica en los macrófagos⁸⁷. Los valores plasmáticos de adiponec-

tina son menores en los varones que en las mujeres, en personas obesas, en pacientes con DM2 y en pacientes con enfermedad coronaria. Asimismo, es posible que, debido a su interferencia con la producción y la señalización del TNF- α , la adiponectina promueva la sensibilidad a la insulina. Estas observaciones sugieren que la adiponectina podría tener un papel protector contra la aterosclerosis y el síndrome metabólico⁸⁶.

Finalmente, las evidencias indican que es muy posible que algunas de estas adipocitocinas sean importantes mediadores biológicos del efecto sistémico de la obesidad sobre la salud, que actúan como moduladores de la respuesta inmune y activan los procesos inflamatorios en diversas partes del organismo, aparte de promover las alteraciones características del síndrome metabólico.

Aterosclerosis

La aterosclerosis se ha reconocido como un proceso inflamatorio y dinámico, en el que una multitud de factores inciden en la formación, la actividad y la estabilidad de las placas ateroscleróticas^{88,89}. El enfoque de la aterosclerosis como un proceso inflamatorio activo y complejo está apoyado por diversas investigaciones, que han encontrado una asociación entre los episodios clínicos, como el infarto agudo al miocardio y el infarto cerebral, con procesos infecciosos ocasionados por virus y bacterias⁹⁰⁻⁹⁵.

Algunas de las observaciones más notables que apoyan el vínculo entre inmunidad y aterosclerosis provienen de estudios epidemiológicos en pacientes con trastornos autoinmunes. Así, se ha observado que pacientes con artritis reumatoide (una enfermedad caracterizada por una respuesta Th1) tienen un riesgo entre 2 y 5 veces mayor de morbilidad y de mortalidad por enfermedad cardiovascular⁹⁶.

La aterosclerosis se inicia como una acumulación subendotelial de lípidos, monocitos y linfocitos T asociados que forman una lesión inicial. En esta etapa es particularmente importante la interacción entre monocitos y linfocitos T, que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias. Conforme progresa la lesión, toma la forma de un cuerpo de ésteres de colesterol rodeados por una capa fibrosa que contiene células de músculo liso vascular y células inflamatorias, principalmente macrófagos y linfocitos T. En lesiones avanzadas hay neoformación de vasos sanguíneos y depósitos de hidroxipatita de calcio⁹⁷.

La mayoría de los linfocitos T en las lesiones ateroscleróticas son de la subpoblación Th1, los cua-

les secretan IFN- γ IL-2 y TNF- α y β , y provocan la activación de macrófagos, una activación vascular e inflamación⁹⁸. Cuando el lípido subendotelial se oxida, se exagera la reacción inflamatoria local. Los anticuerpos contra lipoproteína oxidada de baja densidad (OxLDL) se pueden detectar en pacientes con aterosclerosis y en animales de experimentación, y están presentes en las lesiones ateroscleróticas. Esto propicia una continua expresión de selectinas, moléculas de adhesión y citocinas proinflamatorias⁹⁹⁻¹⁰¹.

Se ha sugerido que una modesta actividad inflamatoria de las placas ateroscleróticas “silenciosas” desencadena una cascada que incluye la activación de TNF- α y la expresión de IL-1 e IL-6, así como la secreción de pentraxinas, como la PCR, lo que ocasiona una rápida progresión de la enfermedad. Por el contrario, las citocinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10, son menos abundantes que las citocinas Th1 en las lesiones ateroscleróticas en humanos⁹⁶⁻⁹⁸.

Aparte de las subpoblaciones de linfocitos Th1-Th2, recientemente se ha caracterizado un tercer tipo de subpoblación, denominado Th3, que produce TGF- β al ser activado. Se ha descubierto una familia de citocinas relacionadas con el TGF- β , que estimulan la síntesis de colágeno y son fibrogénicas y fuertemente antiinflamatorias⁴⁵⁻⁴⁸. Se ha demostrado la presencia de TGF- β 1 y de su receptor en lesiones ateroscleróticas, en donde estimula la síntesis de colágeno y la formación de una cubierta que contiene la inflamación. Por tanto, TGF- β 1 puede ser importante para la estabilización de la placa aterosclerótica¹⁰². Actualmente se considera el TGF- β 1 como un modulador crítico del balance inmunoinflamatorio en la aterosclerosis, y se están desarrollando estrategias terapéuticas para promover su actividad y limitar la progresión y las complicaciones de la enfermedad¹⁰².

Por tanto, la aterosclerosis es, en parte, el resultado de un balance dinámico entre la influencia destructiva de células proinflamatorias y la reacción estabilizadora de células y citocinas antiinflamatorias. Más aun, es posible que los agentes infecciosos, como *Chlamydia*, encontrada en macrófagos en placas ateroscleróticas, pero también algunos virus, como influenza y citomegalovirus, ocasionen una disfunción endotelial y exacerben el proceso inflamatorio, produciendo un desequilibrio en el patrón de citocinas Th1-Th2, lo que favorece la rotura de las placas y la aparición de episodios clínicos⁹⁰⁻⁹⁷. Las variaciones estacionales en la incidencia de episodios cardiovasculares agudos podrían también guardar relación con este fenómeno, particularmente las infecciones virales^{91,92,95}.

Por otra parte, se ha argumentado que quizá estas respuestas inmunes patogénicas se deban a un “mimetismo molecular” entre el OxLDL y lípidos modificados de microorganismos y células apoptóticas^{96,97}. Asimismo, una respuesta no específica del huésped a agentes infecciosos, mediada por iNOS, que se expresa por células fagocíticas y epiteliales y se estimula por el IFN- γ , puede conducir a daño tisular oxidativo en tejidos lejanos al sitio de la infección. De esta forma, si bien el óxido nítrico (NO) ejerce funciones defensivas contra bacterias, virus y parásitos, los efectos colaterales del daño oxidativo producido por éste, sobre todo al combinarse con radicales libres de oxígeno y formar peroxinitrito (ONOO), podrían estar contribuyendo a la progresión de enfermedades inflamatorias, como la aterosclerosis¹⁰³. De este modo, las infecciones influirían en la estabilidad de las placas ateroscleróticas a distancia por medio de la respuesta inmune innata.

Dado que la activación por contacto de los monocitos-macrófagos constituye un episodio inicial importante en la producción de citocinas y la ulterior regulación de la respuesta inmune, el control de este mecanismo, que bloquearía la producción de IL-1 y TNF- α , tiene un gran interés terapéutico. Recientemente se identificó un mecanismo clave a este respecto¹⁰⁴. En condiciones normales se ha observado que la apolipoproteína A-1, transportada por el cHDL, inhibe la activación por contacto de los monocitos-macrófagos. Sin embargo, en condiciones patológicas, el contacto celular entre monocitos y linfocitos T activados induce la producción de citocinas IL-1 y TNF- α , promoviendo el desarrollo de una respuesta predominante de tipo Th1, aunque también hay producción de IL-6, que es una citocina Th2. A su vez, dichas citocinas inhiben la producción de apo A1 en el hígado^{104,105}. Los valores bajos de apo A1 favorecen la activación por contacto de los monocitos-macrófagos. De este modo, el cHDL tendría funciones protectoras en diferentes procesos, con efectos tanto metabólicos como inmunológicos relevantes en la prevención de la aterosclerosis. Los bajos valores de cHDL, que característicamente acompañan a la hipertrigliceridemia en el síndrome metabólico, podrían así estar bloqueando un importante mecanismo endógeno antiinflamatorio y ateroprotector¹⁰⁵. Hay evidencia de que este mecanismo está modulado por las hormonas sexuales. Así, los estrógenos favorecen la síntesis de apo A-1 y los andrógenos inhiben los efectos estrogénicos¹⁰⁴. Esto contribuye a explicar las diferencias tanto en el perfil proaterosclerótico como de riesgos entre sexos.

Recientemente se ha demostrado en estudios experimentales que las estatinas lovastatina, simvastatina y pravastatina —usadas para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con riesgo cardiovascular— poseen actividades inmunomoduladoras¹⁰⁶. Así, la lovastatina induce la expresión del factor de transcripción GATA-3 en ratas, que es el principal controlador de la síntesis de IL-4 e inductor de la respuesta Th2. Además, la lovastatina inhibe el factor de transcripción T-bet, que promueve la producción de IFN- γ y la respuesta polarizada de tipo Th1¹⁰⁷. Tanto en estudios epidemiológicos como en ensayos clínicos, se ha observado una disminución en la PCR inducida por la administración de estatinas¹⁰⁸⁻¹¹⁰. La elevación de la PCR, aun dentro de concentraciones “normales” (< 5 mg/l), se considera un importante factor de riesgo y un marcador de la actividad inflamatoria en la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular¹¹¹⁻¹¹⁴. De este modo, las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las estatinas, que parecen ser independientes de sus efectos sobre el colesterol, podrían explicar parte de sus efectos beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Estas propiedades de las estatinas han motivado la realización de estudios sobre su uso para modular la respuesta inmune Th1-Th2. Sobre el particular se han realizado estudios *in vitro*, así como un ensayo clínico en esclerosis múltiple —un trastorno desmielinizante autoinmune caracterizado por una respuesta dominante de tipo Th1—, si bien los resultados no son concluyentes^{106,107}. Por el momento, se ignora si las estatinas podrían ser de utilidad en el tratamiento de otros procesos patológicos dominados por una respuesta inmune de tipo Th1, como la diabetes mellitus, la artritis reumatoide y otros trastornos autoinmunes.

Diabetes mellitus

1. *Diabetes mellitus tipo 1*. La DM1 es un trastorno autoinmune cuya incidencia está aumentando en todo el mundo. Actualmente, no hay ninguna terapéutica efectiva para prevenir o curar la enfermedad.

La destrucción selectiva de las células β de los islotes pancreáticos en la DM1 está ocasionada por el daño inducido por citocinas proinflamatorias del tipo Th1 producidas por linfocitos T, en particular IL-1 β , TNF- α e IFN- γ , así como por el reclutamiento de linfocitos T citotóxicos CD8⁺^{115,116}. Estas citocinas se unen a receptores específicos en las células β y originan señales intracelulares que activan las fosfolipasas y lipasas, así como la producción de radicales libres por medio de la iNOS. A su vez,

estos radicales libres inactivan enzimas mitocondriales y citosólicas, lo que conlleva una disminución en la síntesis de ATP, que perjudica la secreción de insulina¹¹⁷⁻¹²⁰. Si la producción de radicales libres continúa, se produce un daño de los componentes celulares, incluidos los fosfolípidos de membrana y ADN, lo que ocasiona la muerte celular^{118,121}.

Se ha demostrado un desequilibrio sistémico en la respuesta Th1-Th2 hacia un perfil celular de tipo Th1 en pacientes con diagnóstico reciente (un máximo de 4 semanas) de DM1. Asimismo, en varios estudios, las citocinas Th1 IFN- γ y TNF- α se han encontrado notablemente elevadas en comparación con las citocinas Th2 IL-4 e IL-10, y hay evidencia de que estas alteraciones anteceden al desarrollo de la enfermedad^{122,123}. Por otro lado, se ha probado experimentalmente, tanto en modelos animales como en humanos, que las citocinas IL-4 e IL-10, y en menor medida TGF-1 β , ejercen protección sobre los islotes pancreáticos expuestos a una combinación de citocinas proinflamatorias Th1¹²⁴. En estas condiciones, la expresión de citocinas Th2 y Th3 en el sitio de la reacción inflamatoria local, tanto dentro como fuera de los islotes, se ha asociado con una disminución o la ausencia del daño a las células β ¹²⁴. Cabe destacar que el TGF-1 β posee a la vez un efecto estimulador de la liberación de insulina, contrarrestando así la acción inhibitoria de IL-1, TNF- α e IFN- γ ¹²⁵. El papel protector de las citocinas Th2, particularmente IL-4 e IL-10, se ha confirmado en estudios realizados en gemelos monocigotos discordantes por DM1¹²⁶. Este tipo de estudios permite controlar por genes relevantes para la respuesta inmune, lo cual no es posible llevarlo a cabo en otros estudios. En estos estudios, la producción de citocinas Th2 IL-4 e IL-10 en respuesta a estímulos antigénicos ha sido mayor en los gemelos con bajo riesgo y anticuerpo antiislotes de Langerhans negativo, que en los cogemelos con diabetes^{126,127}. Asimismo, se ha evidenciado en modelos animales que la administración sistémica de IL-10 recombinante (por vía subcutánea, intramuscular u oral) protege contra la insulinitis y la destrucción de los islotes de Langerhans¹²⁸, lo cual sugiere alternativas terapéuticas dirigidas a la promoción de la respuesta Th2 en individuos con alto riesgo de DM1. Sin embargo, aparte de que la corta vida media de la IL-10 plantea problemas prácticos para su uso clínico, dado que requeriría de administración continua, otro inconveniente es que su administración sistémica se ha asociado con la supresión de la respuesta inmune en animales de experimentación¹²⁸. En la actualidad se están ensa-

yando terapias con el uso de un homólogo viral de la IL-10, que posee las mismas propiedades antiinflamatorias de la citocina pero se encuentra libre de sus efectos inmunosupresores¹²⁸.

Tanto los estudios clínicos como poblacionales han evidenciado una asociación entre la inflamación crónica de baja intensidad, con elevación de la PCR, y la DM1 y DM2, e inclusive la diabetes gestacional¹²⁹⁻¹³³. La base molecular para el vínculo entre inflamación y diabetes muy probablemente se relaciona con las acciones de las citocinas, como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , las cuales inducen resistencia a la insulina, estimulan la respuesta inflamatoria, promueven la síntesis hepática de proteínas de fase aguda y son sintetizadas, aunque no exclusivamente, por el tejido adiposo¹³⁴⁻¹³⁷.

La inflamación crónica y la destrucción de órganos diana son características de las enfermedades autoinmunes. En la mayoría de trastornos autoinmunes, la inducción de la inflamación requiere la participación de componentes bacterianos (patrones moleculares asociados a patógenos [PAMP]) o bien el reconocimiento de tejidos alterados del huésped. El reconocimiento de componentes bacterianos por el sistema inmune es un mecanismo de defensa evolutivo contra la infección, y hay evidencia de que éste funciona de manera anómala en la DM1¹³⁸. Recientemente, se demostró la inhibición de la apoptosis de neutrófilos mediada por IL-12 en individuos prediabéticos o con DM1¹³⁸. Normalmente, los neutrófilos, como la mayoría de las células del sistema inmune, están genéticamente programados para llevar a cabo la apoptosis de manera espontánea. Sin embargo, los mediadores de la inflamación, como la PCR y el LPS, inhiben la apoptosis por medio de la activación de proteínas intracelulares transductoras de señal (quinasas) e inducen la producción de citocinas proinflamatorias¹³⁹. La apoptosis de los neutrófilos es un mecanismo clave en el control de la intensidad de la inflamación y tiene la finalidad de minimizar el daño tisular y focalizar la destrucción celular durante el curso de la enfermedad. Esta respuesta anormal a antígenos bacterianos, manifestada como una inhibición de la apoptosis y la consecuente estimulación de los linfocitos y citocinas Th1, responsables de la destrucción de las células pancreáticas, podría ser un mecanismo fisiopatológico primario en el desarrollo de la DM1, así como de otras enfermedades autoinmunes¹⁴⁰. Se ha observado experimentalmente que los efectos antiapoptóticos del LPS en estas condiciones pueden ser revertidos por la IL-10, lo cual reafirma el concepto de una función protectora de la

respuesta Th2 en la DM1 y posiblemente en otros trastornos autoinmunes¹⁴¹.

2. *Diabetes mellitus tipo 2*. Recientemente, varios estudios poblacionales prospectivos han evidenciado que una reacción inflamatoria sistémica y subclínica antecede al desarrollo de DM2¹⁴²⁻¹⁵⁰. Debido a la importancia de este hallazgo y a su relación con la respuesta inmune Th1-Th2, a continuación se presenta una breve revisión de dichos estudios.

El Estudio Europeo Prospectivo para la Investigación sobre Cáncer y Nutrición (EPIC), en su sección Postdam, es un ensayo de cohortes de base poblacional en el cual se evalúa a 27.548 individuos. Después de 2,3 años de seguimiento, se diseñó un estudio anidado de casos y controles, en el cual se detectaron 192 casos incidentes de DM2, los cuales fueron emparejados a 384 controles¹⁴². Después de controlar estadísticamente por múltiples factores de riesgo, incluido el índice de masa corporal (IMC) y el índice cintura-cadera, los sujetos con valores detectables de citocinas inflamatorias IL-1 β y valores elevados de IL-6 tuvieron un riesgo 3,3 veces mayor de desarrollar diabetes (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,7-6,8). Los individuos con valores elevados de TNF- α también tuvieron un riesgo elevado (RM = 2,3; IC del 95%, 1,37-3,9), el cual dejó de ser estadísticamente significativo después de ajustar por IMC e índice cintura-cadera¹⁴².

Otro estudio prospectivo, realizado en Suecia, en el cual se efectuó un seguimiento a 6.050 varones de 28-61 años de edad durante un promedio de 18,7 años¹⁴³, mostró asociaciones significativas entre la prevalencia de diabetes (n = 321) y los valores elevados de 5 proteínas plasmáticas sensitivas a la inflamación (ISP) (RM = 2,8; IC del 95%, 1,8-4,5). Estas asociaciones se observaron solamente en individuos con sobrepeso u obesidad (IMC > 25) y no en individuos con IMC normal¹⁴³.

En una cohorte de 515 varones y 729 mujeres, seguidos durante 6 años como parte del Estudio sobre Diabetes en la Ciudad de México¹⁴⁴, las mujeres con valores basales elevados de PCR tuvieron un riesgo aumentado 4 veces (IC del 95%, 2,0-7,9) de desarrollar síndrome metabólico y un riesgo relativo de 5,5 (IC del 95%, 2,2-13,5) para desarrollar DM2. Estos resultados cambiaron mínimamente al ajustar por IMC y por el modelo de homeostasis para la evaluación de resistencia a insulina (HOMA-IR)¹⁴⁴.

En el Estudio de Salud de la Mujer en Estados Unidos¹⁴⁵, se efectuó un seguimiento a 27.628 mujeres durante un promedio de 4 años, de las cuales 188 desarrollaron diabetes. Se observó que las mujeres con un valor de PCR > 75 percentil tuvieron un ries-

go ajustado 4,2 veces mayor de desarrollar diabetes (IC 95% 1,5, 12,0). A su vez, la IL-6 elevada duplicó el riesgo (RM = 2,3; IC del 95%, 0,9-5,6) y las mujeres con ambos CRP e IL-6 elevados tuvieron un riesgo 6 veces mayor. El aumento en el riesgo asociado a valores elevados de PCR e IL-6 se observó tanto en mujeres obesas como no obesas (IMC < 25).

En Escocia, el estudio WOSCOPS¹⁴⁶ evidenció un riesgo aumentado de diabetes incidente en individuos con valores elevados de PCR. En el Estudio de Salud Cardiovascular¹⁴⁷, en el cual 45 de 4.481 adultos desarrollaron diabetes después de 3-4 años de seguimiento, los valores de PCR en el cuartil más alto duplicaron el riesgo de desarrollar diabetes.

En el estudio de seguimiento de NHANES de Estados Unidos¹⁴⁸ se evaluó la incidencia de diabetes (n = 878) en relación con los marcadores de la inflamación en 8.532 participantes seguidos después de 20 años. El riesgo de diabetes fue de 1,68 (IC del 95%, 1,21-2,34) en mujeres con aumento del recuento leucocitario ($\geq 9,1 \times 10^9$ células/l). El riesgo de diabetes en varones con una velocidad de sedimentación aumentada (≥ 26 mm/h) fue de 1,85 (IC del 95%, 0,97-3,54) y en mujeres fue de 0,85 (IC del 95%, 0,47-1,44)¹⁴⁹. Los estudios realizados en indios Pima también han mostrado una asociación entre la diabetes y la leucocitosis leve¹⁴⁹.

El Estudio sobre Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (ARIC) siguió a 12.330 individuos durante 7 años, de ellos 1.335 desarrollaron diabetes¹⁵⁰. En ese estudio, una cuenta de leucocitos en el cuartil más alto se asoció con un riesgo 2 veces mayor de desarrollar diabetes.

Estos estudios sugieren un papel fisiopatológico de la PCR y de la IL-6 en el desarrollo de la DM2. Tanto la PCR como la IL-6 se consideran marcadores de inflamación sistémica, y ambos predicen el desarrollo de enfermedad cardiovascular en poblaciones sanas¹⁵¹⁻¹⁵³. Asimismo, la PCR se ha correlacionado considerablemente con marcadores de disfunción endotelial, la cual constituye una de las primeras alteraciones fisiopatológicas en el desarrollo de la aterosclerosis¹⁵⁴.

Es importante resaltar que la PCR puede considerarse como un marcador de la actividad de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-1 β y TNF- α , debido a que éstas actúan sinérgicamente para promover la síntesis hepática de proteínas de fase aguda^{130,142}. La PCR es una proteína de la familia de las pentraxinas, las cuales ayudan a mantener la homeostasis durante la infección y la inflamación. Las acciones inmunes de estas proteínas incluyen las siguientes: reconocimiento de patrones como parte de la respuesta inmune innata, fijación de comple-

mento, promoción de la actividad de leucocitos, modulación de la activación plaquetaria y limpieza de residuos del sitio de la inflamación¹⁵⁵. Por su parte, la IL-6 es una importante citocina proinflamatoria sintetizada por adipocitos, células del sistema inmune y células endoteliales. En modelos animales, la administración de IL-6 induce la gluconeogénesis, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia compensatoria^{54,55}. Se han observado efectos similares en humanos después de la administración de IL-6 recombinante^{54,55}. Recientemente se demostró que la IL-6 inhibe la transducción de señal del receptor de insulina (IR), así como la acción de ésta en hepatocitos de rata y en células de carcinoma hepático humanas HepG2¹⁵⁶. Este efecto inhibidor de la señalización de IR es dependiente de la concentración de insulina y, al parecer, involucra la inducción de una familia de reguladores negativos de transducción de señal (SOCS), los cuales interactúan directamente con el IR¹⁵⁶. Por su parte, determinados estudios genéticos realizados en individuos con resistencia a la insulina han demostrado una relación entre los polimorfismos en el gen de IL-6 y una mayor expresión de IL-6, valores elevados circulantes de insulina y glucosa elevada en sangre, en comparación con individuos sin este polimorfismo¹⁵⁷. Hay una cierta evidencia que sugiere que los efectos metabólicos de TNF- α podrían estar mediados por su capacidad para inducir la producción de IL-6 y la expresión del receptor de IL-6 en ciertos tejidos, como el hígado y el músculo¹⁵⁸. Estas observaciones confirman que la IL-6 tiene acciones significativas en el metabolismo de la glucosa y en la sensibilidad a la insulina. De este modo, la IL-6 podría ser un vínculo clave entre las anomalías inmunes y metabólicas y, por tanto, puede ser una importante diana terapéutica en el futuro.

En síntesis, la evidencia acumulada hasta ahora apunta hacia un papel fisiopatológico primario de la inflamación y de la respuesta polarizada de tipo Th1, tanto en la DM1 como en la DM2. Esto se reafirma por el hecho de que las alteraciones inmunes anteceden al desarrollo de la enfermedad en ambos casos. Asimismo, las evidencias indican una función protectora de la respuesta Th2 en la patogenia de la DM1.

Esta asociación entre inflamación, anomalías en la respuesta inmune y trastornos metabólicos ha promovido el planteamiento de que la diabetes es, posiblemente, un trastorno de la respuesta inmune innata¹⁵⁹. De acuerdo con esta hipótesis, las anomalías metabólicas que caracterizan a la enfermedad serían producto de la participación de citocinas proinflamatorias en el marco de una respuesta

alterada a estímulos infecciosos¹⁶⁰. Por el momento, nuestra comprensión de la interacción entre los trastornos infecciosos y crónicos es un campo aún por desarrollar.

Conclusiones

Los estudios clínicos, experimentales y epidemiológicos evidencian una desregulación de la respuesta inmune Th1-Th2 en poblaciones humanas, la cual favorece el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas. Esta desregulación de la respuesta inmune se manifiesta como un proceso inflamatorio de baja intensidad, con elevación de la PCR, la IL-6 y de otras citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IFN- γ e IL1- β , y parece tener un papel fisiopatológico crucial en la obesidad⁷⁹⁻⁸⁵, la enfermedad aterosclerótica⁹⁶⁻¹⁰² y la diabetes mellitus¹¹⁵⁻¹³³. Debido a que estas anomalías anteceden a las manifestaciones clínicas y bioquímicas, y son capaces de promover la progresión de estas enfermedades, podría pensarse que esta alteración en la respuesta inmune es un mecanismo fisiopatológico básico y común a estos trastornos, los cuales se han asociado previamente bajo la denominación de síndrome metabólico. Asimismo, la capacidad de las citocinas proinflamatorias involucradas en estos trastornos para ocasionar las anomalías que caracterizan al síndrome metabólico induce a reflexionar sobre si el síndrome es, en última instancia, la consecuencia de una desregulación en la respuesta inmune de origen desconocido. Se han identificado varios mecanismos que podrían ocasionar esta desregulación de la respuesta inmune, entre los que se cuentan los siguientes: *a*) deficiencia o falta de respuesta a células o citocinas reguladoras (como TGF- β ⁴¹⁻⁴⁸ e IL-10^{19,20,126-128}); *b*) fallos en los puntos de control clave en la respuesta inmune innata, como la inhibición de la apoptosis de neutrófilos¹³⁸⁻¹⁴⁰; *c*) pérdida de control sobre la producción de citocinas¹⁶⁰⁻¹⁶², y *d*) anomalías intrínsecas en la capacidad de linfocitos T CD4+ de memoria para diferenciarse en Th1 o Th2²⁶. En este contexto, la aparición de una respuesta polarizada de tipo Th1 podría ser la consecuencia de una respuesta exagerada a estímulos infecciosos o ambientales no reconocidos. Lo anterior parece muy probable en el caso de la diabetes mellitus, pero a la vez es sugestivo en el caso de la enfermedad aterosclerótica, ya que, si bien la evidencia no es concluyente, se ha demostrado una asociación entre agentes infecciosos —particularmente *H. pylori*, *C. pneumoniae* y el virus de la influenza— y episodios cardiovasculares⁹⁰⁻⁹⁷. Adicionalmente, se ha observado que el LPS estimula la producción de leptina,

lo cual sugiere un vínculo entre la respuesta inmune a estímulos infecciosos y la obesidad⁷⁸.

De manera análoga a la evidencia de una desregulación fundamental de la respuesta inmune como un mecanismo básico y común a los trastornos asociados con el síndrome metabólico, cabe mencionar que la presencia de una desregulación de la respuesta inmune —aunque en su caso asociada con una respuesta polarizada de tipo Th2— es de importancia fisiopatológica en diversos trastornos alérgicos y ha sido propuesta como un mecanismo subyacente a la epidemia actual de alergias y asma en países industrializados¹⁶³⁻¹⁶⁸. Hay evidencia de que la desregulación polarizada de tipo Th2 se relaciona con la falta de estímulos infecciosos o a la falta de contacto con componentes bacterianos en edades tempranas, particularmente con LPS y ADN bacteriano. Este efecto ha mostrado ser dependiente de la dosis¹⁶⁹. Se considera que este fenómeno se relaciona con la capacidad de los agentes infecciosos para estimular la producción de células y citocinas reguladoras, cuyos efectos se extienden más allá de la respuesta al microorganismo invasivo, al parecer con la participación de TGF- β 1 e IL-10^{169,170}. La denominada “hipótesis de la higiene” postula que el contacto con componentes bacterianos podría ser un mecanismo evolutivo no solamente normal, sino necesario en la ontogenia del sistema inmune¹⁷⁰⁻¹⁷². Dentro del marco conceptual de esta hipótesis, la falta de estímulos bacterianos —ocasionada por la erradicación de numerosas enfermedades infecciosas, el uso exagerado de antibióticos y las alteraciones en la flora intestinal, entre otros procesos— podría ser la causa de respuestas anormales a estímulos ambientales “normales”, como los ácaros del polvo, los pólenes y el pelo de animales domésticos¹⁷⁰. Naturalmente, los defensores de esta hipótesis de ninguna manera proponen que los habitantes de países desarrollados deban dejar de lado sus prácticas higiénicas o exponerse de forma deliberada a agentes potencialmente patógenos, sino que deberían buscarse las intervenciones propicias para fomentar una adecuada estimulación y maduración de la respuesta inmune en etapas cruciales del desarrollo. Entre dichas intervenciones cabría destacar la promoción de la lactancia materna, el mantenimiento de una nutrición adecuada, la disminución del uso de antibióticos durante el primer año de vida, el favorecimiento del contacto y la interacción normal entre niños preescolares y la reducción del número de partos por cesárea cuando ésta no está indicada, debido a que retrasa la colonización intestinal y el establecimiento de la

flora normal¹⁷⁰⁻¹⁷⁶. En este sentido, cabe preguntarse si estaría ocurriendo un fenómeno análogo en el caso de los trastornos caracterizados por una respuesta polarizada de tipo Th1, como los que son objeto de la presente revisión.

Hay evidencia de ello en estudios basados en registros de alteraciones inmunes caracterizadas por respuestas Th1-Th2 polarizadas en grandes poblaciones humanas, lo cual se refleja en diversos patrones de morbilidad y mortalidad^{33,177}. Asimismo, el hecho de que las enfermedades con respuestas Th1-Th2 polarizadas puedan coexistir en los mismos individuos sugiere un mecanismo básico o una etiología común^{33,177}. Una desregulación de la respuesta inmune a escala poblacional podría ser un mecanismo subyacente a los cambios en los patrones de morbilidad y mortalidad observados en la "transición epidemiológica", tanto en los países industrializados como en los países en vías de desarrollo.

Finalmente, el uso de terapias dirigidas a modificar la respuesta Th1-Th2 ya se ha iniciado y parece prometedor en algunos trastornos^{40,102,106,107,115,128,178-184}. Quizá nos encontramos en el umbral de una nueva era en la terapéutica médica, en la cual la modulación intencionada de la respuesta inmune Th1-Th2 tendrá una participación relevante. El estudio de los mecanismos de la enfermedad, así como de las manifestaciones de éstos a escala poblacional, proveerá la base para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas, y conllevará a un mejor entendimiento del fenómeno salud-enfermedad. Esto tendría implicaciones de suma importancia tanto para la práctica clínica como para la práctica de la salud pública en un futuro próximo.

Bibliografía

- Mossmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone (I). Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*. 1986;136:2348-57.
- Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:285-94.
- Berger S, Ballo H, Stutte HJ. Distinct antigen-induced cytokine pattern upon stimulation with antibody-complexed antigen consistent with a Th1-> Th2-shift. *Res Virol*. 1996;147:103-8.
- Maher JJ. Cytokines: overview. *Semin Liver Dis*. 1999;19:109-15.
- Zinkernagel RM. Some general aspects of immunity to viruses. *Vaccine*. 1994;12:1493-4.
- Meyaard L, Schuitemaker H, Miedema F. T-cell dysfunction in HIV infection: anergy due to defective antigen-presenting cell function? *Immunol Today*. 1993;14:161-4.
- Dieli F, Asherson GL, Bonanno CT, Sireci G, Salerno A. Major histocompatibility complex control of the class of the immune response to the hapten trinitrophenyl. *Immunology*. 1995;84:355-9.
- Shearer GM, Clerici M. *In vitro* analysis of cell-mediated immunity: clinical relevance. *Clin Chem*. 1994;40:2162-5.
- Mossmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145-73.
- Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nature Med*. 2002;8:567-73.
- Finotto S, Neurath MF, Glickman JN, Qin S, Lehr HA, Green FH, et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science*. 2002;295:336-8.
- Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol*. 2002;3:715-20.
- Ray A, Cohn L. Th2 cells and GATA-3 in asthma: new insights into the regulation of airway inflammation. *J Clin Invest*. 1999;104:958-93.
- Mossmann TR, Moore KW. The role of IL-10 in cross-regulation Th1 and Th2 responses. *Immunol Today*. 1991;12:49A.
- Rogers LA, Zlotnik A, Lee F, Shortman K. Lymphokine requirements for the development of specific cytotoxic T cells from single precursors. *Eur J Immunol*. 1991;21:1069-72.
- Parronchi P, De Carli M, Manetti R, Simonelli C, Sampognaro S, Piccinni MP, et al. IL-4 and IFN (alpha and gamma) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 or Th2 human T cell clones. *J Immunol*. 1992;149:2977-83.
- Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. *Blood*. 1994;84:4008-27.
- Yssel H, Groux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121:10-8.
- Lester MR, Hofer MF, Gately M, Trumble A, Leung DY. Down-regulating effects of IL-4 and IL-10 on the IFN- γ response in atopic dermatitis. *J Immunol*. 1995;154:6174-81.
- Groux H. Type 1 T-regulatory cells: their role in the control of immune responses. *Transplantation*. 2003;75 Suppl 9:8-12.
- Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996;80:225-35.
- Pritchard DI, Hewitt C, Moqbel R. The relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths. *Parasitology*. 1997;115 Suppl:33-44.
- Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:227-57.
- Katz JD, Benoist C, Mathis D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science*. 1995;268:1185-8.
- Karlsson MG, Lawesson SS, Ludvigsson J. Th1-like dominance in high-risk first-degree relatives of type I diabetic patients. *Diabetologia*. 2000;43:742-9.
- Skapenko A, Wendler J, Lipsky PE, Kalden JR, Schulze-Koops H. Altered memory T cell differentiation in patients with early rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 1999;163:491-9.
- D'Elia MM, Manghetti M, Almerigogna F, Amedei A, Costa F, Burroni D, et al. Different cytokine profile and antigen-specificity repertoire in *Helicobacter pylori*-specific T cell clones from the antrum of chronic gastritis patients with or without peptic ulcer. *Eur J Immunol*. 1997;27:1751-5.
- Aguilar GR, Ayala G, Fierros G. *Helicobacter pylori*: recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Publica Mex*. 2001;43:237-47.
- Haeberle HA, Kubin M, Bamford KB, Garofalo R, Graham DY, El-Zaatari F, et al. Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed *Helicobacter pylori* in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cells in the human gastric mucosa. *Infect Immun*. 1997;65:4229-35.
- Zevever Y, Jacob L, Meyer TF. Naturally acquired human immune responses against *Helicobacter pylori* and implications for vaccine development. *Gut*. 1999;45:465-74.
- Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1995;16:34-8.
- Barnes PJ. Th2 cytokines and asthma: an introduction. *Respir Res*. 2001;2:64-5.

33. Jukka K, Gissler M, Hemminki E, Isola E. Could Th1 and Th2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *J Clin Allergy Immunol.* 2001;108:781-3.
34. Herten LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma: still a matter of controversy? *QJM.* 1998;91:767-71.
35. Shibata M, Nezu T, Kanou H, Abe H, Takekawa M, Fukuzawa M. Decreased production of interleukin-12 and type 2 immune responses are marked in cachectic patients with colorectal and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:416-20.
36. Clerici M, Shearer GM. The TH1 and TH2 hypothesis of HIV-Infection: new insights. *Immunol Today.* 1994;15:575-81.
37. Mosmann TR. Cytokine patterns during the progression to AIDS. *Science.* 1994;265:193-4.
38. Klein SA, Dohmeyer JM, Dohmeyer TS, Pape M, Ottmann OG, Helm EB, et al. Demonstration of the Th1 to Th2 cytokine shift during the course of HIV-1 infection using cytoplasmic cytokine detection on single cell level by flow cytometry. *Aids.* 1997;11:1111-8.
39. Brewer JM, Conacher M, Hunter CA, Mohr M, Brombacher F, Alexander J. Aluminium hydroxide adjuvant initiates strong antigen-specific Th2 responses in the absence of IL-4- or IL-13-mediated signaling. *J Immunol.* 1999;163:6448-54.
40. Panerai AE, Sacerdote P, Bianchi M, Nicoletti F, Manfredi B, Gaspari L, et al. Chronic administration of UK-114, a multifunctional emerging protein, modulates the Th1/Th2 cytokine pattern and experimental autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:229-35.
41. Lyons RM, Moses HL. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation. *Eur J Biochem.* 1990;187:467-73.
42. Peralta-Zaragoza O, Lagunas-Martínez A, Madrid-Marina V. Transforming growth factor beta-1: structure, function, and regulation mechanisms in cancer. *Salud Pública Mex.* 2001;43:340-51.
43. Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-beta: recent progress and new challenges. *J Cell Biol.* 1992;119:1017-21.
44. Rizzino A. Transforming growth factor-beta: multiple effects on cell differentiation and extracellular matrices. *Dev Biol.* 1988;130:411-22.
45. Palladino MA, Morris RE, Starnes HF, Levinson AD. The transforming growth factor-betas. A new family of immunoregulatory molecules. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;593:181-7.
46. Gorelik L, Fields PE, Flavell RA. Cutting edge: TGF-beta inhibits Th type 2 development through inhibition of GATA-3 expression. *J Immunol.* 2000;165:4773-7.
47. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell.* 2000;100:655-69.
48. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:137-61.
49. Beutler B, Mahoney J, Le Trang N, Pekala P, Cerami A. Purification of cachectin, a lipoprotein lipase-suppressing hormone secreted by endotoxin-induced RAW 264. *J Exp Med.* 1985;161:984-95.
50. Beutler BA, Cerami A. Recombinant interleukin 1 suppresses lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 cells. *J Immunol.* 1985;135:3969-71.
51. Tracey KJ, Cerami A. Metabolic responses to cachectin/TNF: A brief review. *Ann NY Acad Sci.* 1990;587:325-31.
52. Nilsson J, Jovinge S, Niemann A, Reneland R, Lithell H. Relation between plasma tumor necrosis factor-[alpha] and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1199-202.
53. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, Proudler A, Bavenholm P, Ericsson CG, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism.* 1998;47:113-8.
54. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Endocrinol Metab.* 1997;82:4167-70.
55. Stith RD, Luo J. Endocrine and carbohydrate responses to interleukin-6 *in vivo*. *Circ Shock.* 1994;44:210-5.
56. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney P. A gender gap in autoimmunity. *Science.* 1999;283:1277-8.
57. Lahita RG. Emerging concepts for sexual predilection in the disease systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:64-70.
58. Rook GA, Hernández-Pando R, Lightman SL. Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance. *Immunol Today.* 1994;15:301-3.
59. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966:290-303.
60. Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden MA. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet.* 1999;354:487-8.
61. Cantatore FP, Loverro G, Ingrosso AM, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L, et al. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol.* 1995;14:157-60.
62. Sánchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:804-8.
63. World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. Disponible en: <http://www.who.int/nut/obs.htm>;2001
64. Rivera JA, Barquera S, Campirano F, Campos I, Safdie M, Tovar V. Epidemiological and nutritional transition in México: rapid increase of non-communicable chronic diseases and obesity. *Public Health Nutr.* 2002;5:113-22.
65. Rivera JA, Barquera S, González-Cossio T, Olaiz G, Sepúlveda J. Nutrition transition in México and in other Latin American countries. *Nutr Rev.* 2004;62:S149-57.
66. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282:1523-9.
67. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA.* 1999;282:1530-8.
68. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived-bioactive substances. *Ann NY Acad Sci.* 1999;892:146-54.
69. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med.* 1999;38:202-6.
70. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4196-200.
71. Tsigos C, Kyrou I, Chala E, Tsapogas P, Stavridis JC, Raptis SA, et al. Circulating tumor necrosis factor alpha concentrations are higher in abdominal *versus* peripheral obesity. *Metabolism.* 1999;48:1332-5.
72. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292-5.
73. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1:1155-61.
74. 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;394:897-901.
75. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C, et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:2367-72.
76. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, Lord GM, Howard JK, Di Tuoro A, et al. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2001;166:5909-16.
77. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995;83:1263-71.
78. Landman RE, Puder JJ, Xiao E, Freda PU, Ferin M, Wardlaw SL. Endotoxin stimulates leptin in the human and nonhuman primate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1285-91.
79. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care.* 1999;22:1971-7.

80. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr*. 2001;138:486-92.
81. Barquera S, Villalpando S, Rivera J. 2002. Datos de la ENN 1999 no publicados [comunicación personal].
82. Koj A, Magielska-Zero D, Bereta J, Kurdowska A, Rokita H, Gauldie J. The cascade of inflammatory cytokines regulating synthesis of acute phase proteins. *Tokai J Exp Clin Med*. 1988;13: 255-64.
83. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95:2409-15.
84. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
85. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43: 1271-8.
86. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3815-9.
87. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96:1723-32.
88. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
89. Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
90. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis and ischemic events: exploring the hidden side of the moon. *N Engl J Med*. 1997;336:1014-6.
91. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation*. 2000;102:3039-45.
92. Meyers DG, Jurisch PD. Could vaccinations prevent myocardial infarction? *Am J Cardiol*. 2002;89:723-5.
93. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988;2:983-6.
94. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430-6.
95. Lavalley P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke*. 2002;33:513-8.
96. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876-90.
97. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart*. 2000;83:247-52.
98. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999;145:33-43.
99. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86:1372-6.
100. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*. 1992;339:883-7.
101. Yla-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:32-40.
102. Mallat Z, Tedgui A. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:523-9.
103. Akaike T, Maeda H. Nitric oxide and virus infection. *Immunology*. 2000;101:300-8.
104. Burger D, Dayer JM. Cytokines, acute-phase proteins, and hormones: IL-1 and TNF- α production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:464-73.
105. Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC, Sorenson R, La Du BN, et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:449-56.
106. Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Kieseier BC, Niederwieser G, Hartung HP, et al. Statins as immunomodulators: comparison with interferon-beta 1b in MS. *Neurology*. 2002;59:990-7.
107. Nath N, Giri S, Prabhad R, Singh AK, Singh I. Potential anti-inflammatory role of lovastatin in multiple sclerosis by inducing GATA-3 while inhibiting the expression of T-bet [abstract LB302]. *Experimental Biology*. 2003;172(2):1273-86.
108. Kinlay S, Timms T, Clark M, Karam C, Bilodeau T, Ridker PM, et al. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2002;89:1205-7.
109. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation*. 2001;103:1191-3.
110. Kluff C, De Maat MP, Gevers Leuven JA, Potter van Loon BJ, Mohrschlatt MF. Statins and C-reactive protein. *Lancet*. 1999; 353:1274.
111. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-47.
112. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Masaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575-9.
113. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-9.
114. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-65.
115. Casares S, Brumeau TD. Insights into the pathogenesis of type 1 diabetes: a hint for novel immunospecific therapies. *Curr Mol Med*. 2001;1:357-78.
116. Rabinovitch A, Suárez-Pinzon WL. Cytokines and their roles in pancreatic islet β -cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol*. 1998;55:1139-49.
117. Sandler S, Eizirik DL, Sternesjo J, Welsh N. Role of cytokines in regulation of pancreatic B-cell function. *Biochem Soc Trans*. 1994; 22:26-30.
118. Delaney CA, Pavlovic D, Hoorens A, Pipeleers DG, Eizirik DL. Cytokines induce deoxyribonucleic acid strand breaks and apoptosis in human pancreatic islet cells. *Endocrinology*. 1997;138: 2610-4.
119. Corbett JA, Sweetland MA, Wang JL, Lancaster JR, McDaniel ML. Nitric oxide mediates cytokine-induced inhibition of insulin secretion by human islets of Langerhans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:1731-5.
120. Hadjivassiliou V, Green MH, James RF, Swift SM, Clayton HA, Green IC. Insulin secretion, DNA damage, and apoptosis in human and rat islets of Langerhans following exposure to nitric oxide, peroxynitrite and cytokines. *Nitric Oxide*. 1998;2:429-41.
121. Mandrup-Poulsen T, Helqvist S, Wogensens LD, Molvig J, Pociot F, Johannesen J, et al. Cytokine and free radicals as effector molecules in the destruction of pancreatic beta cells. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1990;164:169-93.
122. Kallmann BA, Huth M, Tubes M, Feldkamp J, Bertrams J, Gries FA, et al. Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM. *Diabetologia*. 1996;39:60-9.
123. Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, Lo SS, Hawa M, Viberti GC, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia*. 1996;39:60-9.
124. Marselli L, Dotta F, Piro S, Santangelo C, Masini M, Lupi R, et al. Th2 cytokines have a partial, direct protective effect on the function and survival of isolated human islets exposed to combined proinflammatory and Th1 cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4974-8.
125. Sjöholm A. Effects of transforming growth factor beta, tumor necrosis factor alpha and interferon gamma on pancreatic islet

- beta-cell responsiveness to transforming growth factor alpha. *Biosci Rep*. 1996;16:415-23.
126. Kallmann BA, Lampeter EF, Hanifi-Moghaddam P, Hawa M, Leslie RD, Kolb H. Cytokine secretion patterns in twins discordant for Type I diabetes. *Diabetologia*. 1999;42:1080-5.
 127. Szelachowska M, Kretowski A, Kinalska I. Decreased *in vitro* IL-4 and IL-10 production by peripheral blood in first degree relatives at high risk of diabetes type 1. *Horm Metab Res*. 1998;30:526-30.
 128. Zhang YC, Pileggi A, Agarwal A, Molano RD, Powers M, Brusko T, et al. Adeno-associated virus-mediated IL-10 gene therapy inhibits diabetes recurrence in syngeneic islet cell transplantation of NOD mice. *Diabetes*. 2003;52:708-16.
 129. Kilpatrick ES, Keevol BG, Jagger C, Spooner RJ, Small M. Determinants of raised C-reactive protein concentration in type-1 diabetes. *QJM*. 2000;93:231-6.
 130. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40:1286-92.
 131. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care*. 2000;23:1835-9.
 132. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102:42-7.
 133. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:819-24.
 134. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res*. 2001;9:414-7.
 135. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E745-51.
 136. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1154-9.
 137. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:1145-58.
 138. Glowacka E, Banasik M, Lewkowicz P, Tchorzewski H. The effect of LPS on neutrophils from patients with high risk of type 1 diabetes mellitus in relation to IL-8, IL-10 and IL-12 production and apoptosis *in vitro*. *Scand J Immunol*. 2002;55:210-7.
 139. McRae BL, Semnani RT, Hayes MP, Van Seventer GA. Type 1 IFNs inhibit human dendritic cell IL-12 production and Th1 cell development. *J Immunol*. 1998;160:4298-304.
 140. Dunican AL, Leuenroth SJ, Grutkoski P, Ayala A, Simms HH. TNF α -induced suppression of PMN apoptosis is mediated through interleukin-8 production. *Shock*. 2000;14:284-9.
 141. Tchorzewski H, Glowacka E, Banasik M, Lewkowicz P, Szalapska-Zawodniak M. Activated T lymphocytes from patients with high risk of type I diabetes mellitus have different ability to produce interferon-gamma, interleukin-6 and interleukin-10 and undergo anti-CD95 induced apoptosis after insulin stimulation. *Immunol Lett*. 2001;75:225-34.
 142. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52:812-7.
 143. Engstrom G, Stavenow L, Hedblad B, Lind P, Eriksson KF, Janzon L, et al. Inflammation-sensitive plasma proteins, diabetes, and mortality and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based study. *Diabetes*. 2003;52:442-7.
 144. Han TS, Sattar N, Williams K, González-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002;25:2016-21.
 145. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286:327-34.
 146. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002;51:1596-600.
 147. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001;50:2384-9.
 148. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol*. 2002;155:57-64.
 149. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:455-61.
 150. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353:1649-52.
 151. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-42.
 152. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342:836-43.
 153. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101:1767-72.
 154. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.
 155. Gewurz H, Zhang XH, Lint TF. Structure and function of the pentraxins. *Curr Opin Immunol*. 1995;7:54-64.
 156. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin-resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51:3391-9.
 157. Fernández-Real JM, Broch M, Vendrell J, Gutiérrez C, Casamitjana R, Pugeat M, et al. Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes*. 2000;49:517-20.
 158. Cheung AT, Ree D, Kolls JK, Fuselier J, Coy DH, Bryer-Ash M. An *in vivo* model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced insulin resistance: evidence for differential regulation of insulin signaling by TNF- α . *Endocrinology*. 1998;139:4928-35.
 159. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. 1998;41:1241-8.
 160. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420:846-52.
 161. Pulendran B, Palucka K, Banchereau J. Sensing pathogens and tuning immune responses. *Science*. 2001;293:253-6.
 162. Heijink IH, Velenga E, Borger P, Postma DS, Monchy JG, Kauffman HF. Polarized Th1 and Th2 cells are less responsive to negative feedback by receptors coupled to the AC/cAMP system compared to freshly isolated T cells. *Br J Pharmacol*. 2003;138:1441-50.
 163. Holgate ST. Asthma and allergy-disorders of civilization? *QJM*. 1998;91:171-84.
 164. Prahalad S. Atopy, autoimmunity, and the Th1-Th2 balance. *J Pediatrics*. 2000;137:446-9.
 165. Holgate ST. Science, medicine, and the future. *Allergic disorders*. *BMJ*. 2000;320:231-4.
 166. Woodruff PG, Fahy JV. Asthma: prevalence, pathogenesis and prospects for novel therapies. *JAMA*. 2001;286:395-8.
 167. Elias JA, Lee ChG, Zheng T, Ma B, Homer RJ, Zhu Z. New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest*. 2003;111:291-7.

168. Holtzman MJ, Agapov E, Kim E, Kim J, Morton J. Developing the epithelial, viral, and allergic paradigm for asthma: Giles F. Filley lecture. *Chest*. 2003;123 Suppl 3:377-84.
169. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*. 2002;347:869-77.
170. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347:911-20.
171. Weiss ST. Eat dirt- The hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347:930-1.
172. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002;296:490-4.
173. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:9-19.
174. Björkstén B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:1119-27.
175. Kero J, Gissler M, Gronlund MM, Kero P, Koskinen P, Hemminki E, et al. Mode of delivery and asthma – is there a connection? *Pediatr Res*. 2002;52:6-11.
176. Annesi-Maesano I. Perinatal events, vitamin D, and the development of allergy. *Pediatr Res*. 2002;52:3-5.
177. Simpson CR, Anderson WJ, Helms PJ, Taylor MW, Watson L, Prescott GJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:37-42.
178. Sharif S, Arreaza GA, Zucker P, Delovitch TL. Regulatory natural killer T cells protect against spontaneous and recurrent type 1 diabetes. *Ann NY Acad Sci*. 2002;958:77-88.
179. Taniguchi K, Koga S, Nishikido M, Yamashita S, Sakuragi T, Kanetake H, et al. Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin (BCG) for superficial bladder cancer. *Clin Exp Immunol*. 1999;115:131-5.
180. Behera AK, Kumar M, Lockey RF, Mohapatra SS. Adenovirus-mediated interferon-gamma gene therapy for allergic asthma: involvement of interleukin 12 and STAT4 signaling. *Hum Gene Ther*. 2002;13:1697-709.
181. Leonard P, Sur S. Interleukin-12: potential role in asthma therapy. *BioDrugs*. 2003;17:1-7.
182. Sabbaj S, Mulligan MJ, Hsieh RH, Belshe RB, McGhee JR. Cytokine profiles in seronegative volunteers immunized with a recombinant canarypox and gp120 prime-boost HIV-1 vaccine. *NIAID AIDS Vaccine Evaluation Group. AIDS*. 2000;14:1365-74.
183. Skurkovich SV, Skurkovich B, Kelly JA. Anticytokine therapy- new approach to the treatment of autoimmune and cytokine-disorder diseases. *Med Hypothesis*. 2002;59:770-80.
184. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000;117:1162-72.