

# Diabetesa gaixotasun inflamatorio gisa

(Diabetes as an inflammatory disease)

Amaia Alquiza<sup>&</sup>, Leyre Echeazarra<sup>&\*</sup>, Mónica Gallego, Oscar Casis

Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Fisiologia Saila. Farmazia Fakultatea,  
Vitoria-Gasteiz, Espainia

**LABURPENA:** Diabetesa gaixotasun kronikoa da, prebalentzia handikoa, zeinetan pankreak ez duen behar adina insulina sortzen edo organismoak sortzen duen insulina ez duen eraginkortasunez erabiltzen. Kontrolatu gabeko diabetesaren ondorioa hipergluzemia da, denborarekin organo eta sistema asko larriki kaltetzen dituen, nerbioak eta odol-hodiak batez ere. 2. motako diabetesa (DT2) diabetes motarik ohikoena da, non ehunek ez dioten insulinarri eraginkortasunez erantzuten. Egoera horri insulinarrekiko erresistentzia deritzo. Obesitatea, munduko asaldura metabolikorik ohikoena da, eta DT2 garatzeko arrisku-faktore nagusienetako bat. Obesitatea diabetesarekin lotzen duten mekanismoak oraindik argi ez badaude ere, azken urteotan hanturak indarra hartu du funtsezko faktore gisa. Paziente diabetikoek zitokina proinflamatorioen maila altuak dituzte, eta horrek gradu baxuko hantura kroniko orokortua eragiten du, gantz-ehunean sortzen duena. Hantura kroniko horrek alterazioak eragiten ditu insulinarren seinaleztapen-jauzian eta, ondorioz, insulinarrekiko erresistentzia eta hipergluzemia dakar. Gaur egungo tratamenduaren helburu nagusia gluzemia normalizatzea da, farmako hipogluzemiatzaileen bidez. Hala ere, sistema immunearen modulazioak, TNF- $\alpha$  eta IL- $\beta$  bezalako zitokinen blokeoaren bidez, medikamentuak garatzeko aukera berri interesgarriak irekitzen ditu.

**HITZ GAKOAK:** Diabetesa, insulina, hantura, obesitatea.

**ABSTRACT:** Diabetes is a chronic, highly prevalent disease that occurs when the pancreas does not produce enough insulin or does not effectively use the insulin it produces. The effect of uncontrolled diabetes is hyperglycemia, which over time severely damages many organs and systems, especially nerves and blood vessels. Type 2 diabetes is the most common type of diabetes, in which the tissues do not respond effectively to insulin, a condition known as insulin resistance. Obesity is the most common metabolic disorder in the world and is one of the main risk factors for the development of T2DM. Although the mechanisms linking obesity and diabetes are still unclear, inflammation has emerged in the last years as a key factor. Diabetic patients have high levels of pro-inflammatory cytokines, originating in adipose tissue, leading to chronic generalized low-grade inflammation. This chronic inflammation causes alterations in insulin signaling, leading to insulin resistance and hyperglycemia. Although the main goal of current treatment is to normalize glycaemia with hypoglycemic drugs, modulation of the immune system, by blocking cytokines such as TNF- $\alpha$  or IL- $\beta$ , is an interesting therapeutic target that may open up new possibilities for drug development.

**KEYWORDS:** diabetes, insulin, inflammation, obesity.

<sup>&</sup> Egile hauek artikuluari egin dioten ekarpena berdina izan da.

**\* Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Leyre Echeazarra. Euskal Herriko Unibertsitatea UPV/EHU, Farmazia Fakultatea, Fisiologia Saila, Unibertsitateko Ibilbidea, 7 (01006 Vitoria-Gasteiz). – [leyre.echeazarra@ehu.eus](mailto:leyre.echeazarra@ehu.eus) – <https://orcid.org/0000-0002-3935-1903>

**Nola aipatu / How to cite:** Alquiza, Amaia; Echeazarra, Leyre; Gallego, Mónica; Casis, Oscar (2021). «Diabetesa gaixotasun inflamatorio gisa». *Ekaia*, 41, 2021, 69-82. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.22710>).

Jasotze-data: 2021, apirilak 13; Onartze-data: 2021, maiatzak 25.

ISSN 0214-9753 - eISSN 2444-3581 / © 2021 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

## **1. SARRERA**

Diabetes mellitusa XXI. mendeko osasun publikoko erronka garrantzitsuenetakoa bat da. 2015ean, diabetesak 415 milioi pertsonari eragiten ziela kalkulatu zen. Aurreikuspenen arabera, 2040 urterako 642 milioi diabetiko egongo dira [1]. Amerikako Diabetes Elkartearen (ADA) [2] arabera, pankreak intsulina nahikoa sortzen ez duenean edo organismoak sortzen duen intsulina eraginkortasunez erabiltzen ez duenean agertzen den gaixotasun kronikoa da. Intsulina odoleko glukosa-maila erregulatzen duen hormona bat da. Kontrolatu gabeko diabetesaren ondorioa hipergluzemia da (odoleko glukosaren igoera), denborarekin organo eta sistema asko larriki kalteztzen dituen, nerbioak eta odol-hodiak batez ere.

Diabetesa bi mota nagusitan sailkatzen da: 1 motakoa eta 2 motakoa. 1 motako diabetesean (DT1), pankreak ez du beharrezko intsulinarik sortzen; beraz, hormona hori egunero hartu behar da. 2 motako diabetesa (DT2) diagnostikatutako kasuen % 90-95 da; beraz, motarik ohikoena da [2]. DT2an ehunek intsulinari ez diote eraginkortasunez erantzuten; egoera horri intsulinarekiko erresistentzia esaten zaio. Hala ere, DT2 duten pazienteen kasuan, denborarekin, pankrea agortu egiten da gehiegizko esfortzuaren ondorioz, eta ez du intsulinarik sortzen; beraz, paziente hauek ere intsulina behar izaten dute [3].

Obesitatea, munduko asaldura metabolikorik ohikoena dena [4], DT2 garatzeko arrisku-faktore nagusietako bat da [2]. Obesitatea diabetesarekin lotzen duten mekanismoei buruzko hipotesien artean, badirudi hanturak funtsezko eginkizuna duela. Hantura immunitate-sistemaren erantzun zehatzgabekoa da, hau da, organismo batek erasotzailea neutralizatzeko eta eragindako lesioa konpontzeko helburuarekin egiten duen lana. Gradu baxuko hantura sistemikoak (hau da, intentsitate txikiko hantura orokortuak) hainbat gaixotasun metabolikoren etiopatogenian duen paperari buruzko ebidentziak daude, hala nola diabetesean [5, 6].

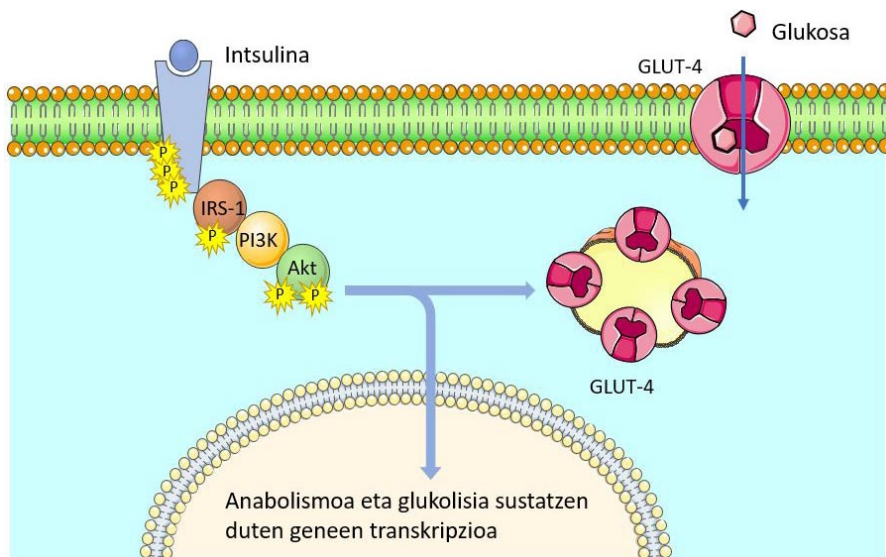
## **2. DIABETESA ETA GLUZEMIAREN ERREGULAZIOA**

Hantura kronikoak intsulinarekin seinalaztapena aldatzen duela eta azkenean glukosaren homeostasia asaldatzen duela ulertu ahal izateko, lehenik eta behin gluzemia erregulatzen duten mekanismo fisiologikoak ulertu behar dira.

### **2.1. Intsulinarekin erregulazio fisiologikoa**

Egoera fisiologikoetan, gluzemia igotzen denean, pankreako beta zelulek intsulina jariatzen dute. Intsulina gluzemiaren homeostasia mantentzen duen hormona nagusia da. Horrek intsulinarekiko sentikorrak diren hainbat

ehunen gainean eragiten du: muskuluan, gibelean eta ehun adiposoan. Bere funtzioak betetzeko, intsulina hartzaile espezifiko bati lotu behar zaio, bere itu-zelulen mintz plasmatikoa txertatuta dagoen bati. Hartzaile hori intsulina-hormonarekiko sentikorra den glukoproteina bat da, eta jarduera entzimatikoa dauka, tirosina kinasa motakoa. Entzima mota horrek ATPtik proteina baten tirosinazko aminoazido batera doan fosfato talde baten transferentzia katalizatzen du, eta, ondorioz, fosforilatu. Fosforilazio hori seinaleen transdukziorako funtsezko prozesu bat da. Intsulina-hartzailea fosforilatzen denean, beste fosforilazio batzuk jartzen dira martxan hartzailearen substratuan, IRS-1 izenekoan. IRS-1 seinaleztapen-proteina da, eta funtsezko zeregina du seinaleak intsulina-hartzaitetik PI3K/Akt zelula barruko bideetara transmititzen. PI3K entzimak PIP3 sortzen du bigarren mezulari bezala, eta honek Akt kinasa biltzen du [7, 8]. Molekula horiek garrantzitsuak dira, glukosa-garraiatzailea (GLUT) mintzera lekualdatzeko prozesua abian jartzen baitute. Egoera basalean, GLUT-4ren % 90-95 (muskuluaren eta ehun adiposoaren garraiatzaile espezifikoa, intsulinarekiko sentikorra dena) zitoplasman dago, besikula txikietan trinkotua hain zuzen ere; baina intsulina dagoenean, mintz plasmatikora translokatzeko, odoletik ehunen barrualdera (muskulu eta gantz-ehunera), eta glukosaren barneraketa ahalbidetzen du [9]. Gainera, insulिनak anabolismoa sustatzen duten geneen transkripzioa aktibatzen du, gibelean eta muskuluan glukogenoaren (glukogenogenesia), triglizeridoen (lipogenesia) eta proteinen sintesia sustatuz, bai eta glukosa molekulen erabilera bultzatuz ere (glukolisia) (1. irudia).



**1. irudia.** Intsulinarekiko seinaleztapenaren mekanismoa eta eragin nagusiak: glukosaren zeluletan sartzea eta anabolismoaren sustapena.

## **2.2. Diabetesa eta intsulina**

DT1 duten pazienteen pankreak ez du behar beste intsulina sortzen. Kausa zehatza zehazki ezagutzen ez den arren, badirudi jatorri autoimmutua duela. Berehalako ondorioa odolean gertatzen den glukosa-pilaketa da (hipergluzemia). Organismoari beharrezko intsulina ematean datza tratamendua. DT2 duten pazienteek intsulina-jariakin normala dute, baina ehunek ezin dute eraginkortasunez erantzun. Pankreak intsulina gehiago sortuz erantzuten du konpentsazio-mekanismo gisa, baina denborak aurrera egin ahala, pankrea kaltetu egiten da, eta, beraz, ez du behar den intsulina sortzen [3].

DT2 diabetesa motarik ohikoena da, eta gizentasunarekin estuki erlazionatzen da. Badirudi hantura kroniko orokortuak, ehun adiposoan gertatzen denak, intsulinaren seinaleztapen-jauzia aldatzen duela, eta, beraz, seinaleztapen eskasa eta intsulinarekiko erresistentzia eragiten duela. Hurrengo atalean, ehun adiposoan hantura-egoera nola sortzen den azaltzen saiatuko gara.

## **3. EHUN ADIPOSOK HANTURA-EGOERA SOR DEZAKE**

Hantura kronikoak intsulinaren seinaleztapena aldatzen duela eta azkenean glukosaren homeostasia asaldatzen duela ulertu ahal izateko, lehenik eta behin gluzemia erregulatzen duten mekanismo fisiologikoak ulertu behar dira.

### **3.1. Ehun adiposo motak eta haien funtzioak**

Adipozito izeneko zelulek osatzen dute ehun adiposoa, eta lipidoak pilatzen dituzte beren zitoplasman. Ehun honek hainbat funtzio betetzen ditu. Alde batetik, barneko organoak eta gorputzaren zenbait egitura babesten eta bere lekuan mantentzen ditu. Bestalde, isolatzaile termiko eta erreserba energetiko gisa jarduten du organismoarentzat. Organo endokrinoa ere bada: hormonak eta beste seinaleztapen-molekula batzuk (zitokinak, adibidez) sortzen eta jariatzen ditu.

Bi gantz-ehun mota daude: gantz arrea eta gantz zuria. Gantz arrea termogenesiarekin lotuta dago, hau da, tenperatura hotzei erantzuteko beroa sortzearekin. Gantz zuria energia-gordailua da, eta intsulinarekiko sentikorrak diren hartzaileak ditu.

Pankreatik intsulina jasotzean, adipozitoek lipasa batek aktibatzen dituen ondoz ondoko desfosforilazio-erreakzio batzuk eragiten dituzte. Horrek metatutako triglizeridoen hidrolisia katalizatzen du (lipolisia edo lipidoen haustura); horren ondorioz, glizerola eta odoleko gantz-azidoak

askatzen dira/ditu? Adipozitoa da ehun adiposoaren ezaugarri den zelula, baina ez da ehunean aurkitu daitezkeen zelula mota bakarra, ez eta ugariena ere. Gantz-ehunaren beste zelula moten artean, zelula amak, makrofagoak, neutrofiloak, linfozitoak eta zelula endotelialak deskribatu dira. Homeostasia mantentzeko, garrantzitsua da zelula mota horien arteko oreka.

### **3.2. Gantz ehun zuria: hantura kronikoaren jatorria**

Animaliekin eta gizakiekin egindako hainbat ikerketatan aurkitu dute, obesitatearekin lotutako hantura kronikoa gantz-ehun zurian garatzen da [5]. Gorputzeko gantz-ehun gehiegi izateak ehun adiposoaren hantura-egoera kronikoarekin lotura estua du. Ehun horretan, makrofago proinflamatorioak eta beste zelula immune batzuk sartu eta aktibatzen dira, eta zitokina proinflamatorioak sortzen eta jariatzen dituzte [10, 11]. Horren narbaritasuna da obesitatean gantz-ehuna osatzen duten zelulen % 40 infiltratutako makrofagoak direla [12]. Makrofagoak dira  $\text{TNF-}\alpha$  gantz-ehunean askatzen duen zelula mota nagusia, hain zuzen ere, zitokina proinflamatorio nagusietako bat dena [13, 14]. Adipozitoek zitokinak ekoizteak, hauen suntsipenarekin batera, kroniko bihurtzen du hantura; gainera, beste sistema batzuetan ere badu eraginik, haien funtzioak aldatzen ditu. Ondorioz, hainbat gaixotasun sortzen dira; DT2, kasurako. Honen adibide gisa, ikusi da paziente diabetikoek zitokina proinflamatorioen maila handiak dituztela, hala nola  $\text{TNF-}\alpha$  eta IL-6 [15, 16]. Era berean, frogatu da zitokinak neutralizatzean profil glukemikoa eta intsulinarekiko erresistentzia murrizten dela [17].

### **3.3. Zerk eragiten du hantura-egoera hori?**

DT2an hantura kronikoa zergatik gertatzen den ulertzeko, badirudi funtsezkoa dela gantz-ehun zurian gertatzen diren aldaketak ulertzea. Beraz, zerk eragiten du hantura-egoera hori? Ebidentzia zientifikoak gehien bermatzen dituen bi azalpenak honako hauek dira: 1) lipolisian askatzen diren odoleko gantz-azidoen handitzea; eta 2) obesitatean gertatzen den gantz-ehunaren gehiegizko handipenak eragindako hipoxia (oxigeno eskasia).

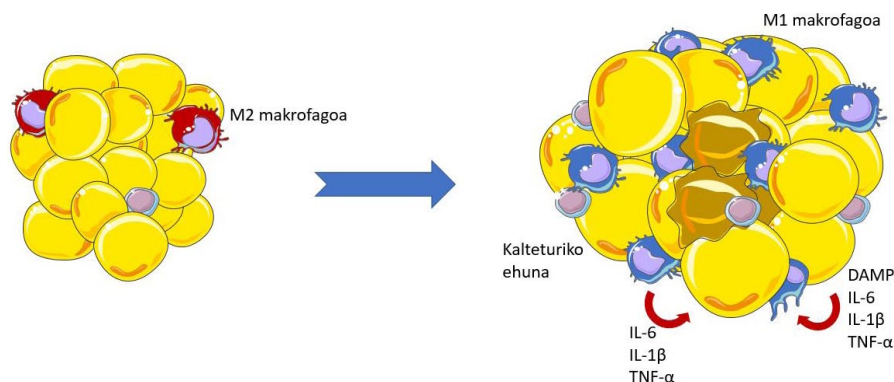
#### **3.3.1. Lipolisiaren ondorioz odolean askatutako gantz-azidoak**

Gizentasunean zenbait aldaketa morfologiko ikusten da gantz-ehun zurian, hala nola adipozitoen tamaina areagotzea. Bestalde, lipolisia ere handitzen da, adipozitoen hipertrofiaren ondorioz pilatutako gantz kopurua murrizteko helburuarekin. Gainera, intsulinaren erresistentzia garatu ahala, gero eta lipolisi gehiago sortzen da, intsulina baita hormona antilipo-

litiko nagusia [18]. Horren ondorioz, odolera askatutako gantz-azidoen kopurua handitu egiten da (FFA, ingelesetik, «free fatty acids»). FFA horiek «toll like receptor» (TLR) izeneko hartzaileak aktibatzen dituzte; TLR2 eta TLR4, zehazki. Hartzaile horiek immunitate-sistemaren parte diren proteina-familia batekoak dira, eta askotariko erantzun inflamatorioak estimulatzen dituzte; zelula barneko bide metabolikoak aktibatzen dituzte, eta bi molekula oso garrantzitsu aktibatzen dituzte: NF- $\kappa$ B eta JNK. Zelula hauek betetzen dituzten funtzio ugarien artean, zitokinen transkripzio eta askapenaren aktibazioa nabarmentzen da. Mekanismo horren froga moduan, pertsona bati gantz-azidoak infusio parenteral bitartez ematen bazaizkio, odolean FFAk gora egiten dute eta ehun adiposoan hantura-egoera garatu egiten da, eta TLR2 hartzaile-kopurua handitu [19, 20]. Era berean, ikusi da FFAren kontzentrazio handiek sustatzen dutela gantz-ehunean makrofagoen infiltrazioa areagotzea eta zitokina zirkulatzaileak handitzea [19, 21].

### 3.3.2. Ehun adiposoaren hazkundearen ondoriozko hipoxia

Obesitatean adipozitoen tamaina asko handitzen da. Ondorioz, ehunak oxigeno eta mantenugai gehiago behar ditu, eta horretarako organismoak odol-hodi berriak sortu behar ditu (angiogenesis). Oxigenoaren beharra pixkanaka areagotzen bada, ez dago arazorik, baina oso azkar gertatzen bada, ez du angiogenesi eraginkorra egiteko betarik. Adipozitoek, beraz, hipoxia egoera jasaten dute, eta horrek kalte eta heriotza tisularra eragin dezake. Ondorioz, gene proinflamatorio ugari aktibatzen dira, makrofagoak erakartzen dituzten zitokinak askatzen dira, eta hauek kaltetutako eremuak garbitzen dituzte [22]. Egoera normaletan, «aktibatu gabeko» makrofago kopuru txiki bat dago gantz-ehunean, M2 motakoa [19, 23]. Zitokina proinflamatorioak daudenean, aktibatu eta M1 motako makrofago bihurtzen dira. M1 makrofago horiek gantz-azido askeak, kalte tisularreko proteinak eta zitokinak ezagutzen dituzte. Ondorioz, zelula barneko seinalizazio-jauziak martxan jartzen dituzte, eta NF- $\kappa$ B eta JNK aktibatzen dira. Molekula horiek, zitokina inflamatorio gehiagoren transkripzioa abian jartzen dute, hala nola IL-1 $\beta$ , IL-6 eta TNF- $\alpha$  [19,23]; horrela, gorpil zoro proinflamatorio bat sortzen da, immunitate-sistemako makrofago gehiago eta beste zelula batzuk erakartzen dituena. Horiek are eta zitokina gehiago askatzen dituzte (2. irudia).



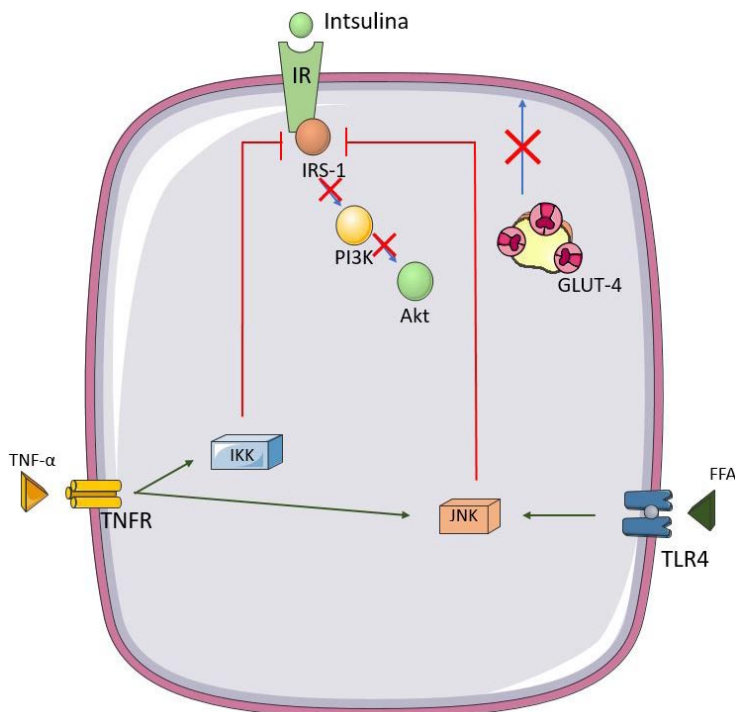
**2. irudia.** M2 motako makrofagoak M1 motako makrofago bihurtzea, zitokina proinflamatorioen presentzian. Zelula barneko seinaleztapen-jauziak aktibatzen dira, eta, ondorioz, gorpil zoro proinflamatorio bat sortzen da, zitokina gehiago eta gehiago erakarriz eta aktibatuz.

#### **4. HANTURAK INTSULINAREKIKO ERRESISTENTZIA SOR DEZAKE**

Esan dugun bezala, badirudi lotura argia dagoela hanturaren eta DT2ren garapenaren artean. Izan ere, paziente diabetikoek zitokina proinflamatorioen maila handiak dituzte, eta horietako batzuk odolera pasatzen dira. Horrek hantura-egoera kroniko orokorra eragiten du. Zitokina horiek insulinarekiko sentikorrek diren gainerako ehunetaraino iristen dira (gibela, muskulua), eta, gantz-ehunean ez ezik, ehun horietan ere insulinararen seinaleztapena aldatzen dute. Hurrengo lerroetan, insulinarekiko erresistentzia eragiten duen gorpil zoro proinflamatorio horretara daramaten mekanismo molekularrak azalduko ditugu [24]. Obesitatean gertatzen den ehun adiposoaren handitzeak intentsitate baxuko hantura kronikoa dakar, non JNKren jarduera anormalki handituta dagoen, FFA, TNF- $\alpha$  eta zirkulatzuten duten beste zitokina batzuen kopuru altuagatik.

Badirudi JNKren jarduera areagotze hori insulinarekiko erresistentziaren mekanismo molekularretako bat dela. Zergatik? JNK aktibatzen denean, gene proinflamatorioen transkripzioa eragiteaz gain (sortutako hantura-egoera are larriagoa egiten dutena), IRS-1 insulina-hartzailearen substratuaren fosforilazioa eragiten du, eta, horrela, hormonaren seinale intrazelularra gutxitu egiten da (PI3K/PKB bidez) [19]. JNK kinasaz gain, badago beste bat IRS-1 substratua fosforiltzeko gai dena. I $\kappa$ B kinasa (IKK ere deitua) da, TNF- $\alpha$ -k aktibatzen duena, eta NF- $\kappa$ B aktibatzeaz arduratzen dena. Insulinararen seinaleztapen egokia aldatzeko gai da, GLUT-4

glukosa-garraiatzailearen translokazioa edota anabolismoa sustatzen duten geneak transkribatzea bezalako funtzioak eragotziz [19] (3. irudia).



**3. irudia.** Hantura-egoera kronikoaren ondorioz gertatzen diren mekanismo molekularrak; horrek insulinarekiko erresistentzia eragiten du azkenean.

Intsulina seinaleztatzeko mekanismoen alterazio horiek guztiek odolean glukosa metatzea eragiten dute. Ondorioz, pankreako beta zelulek gero eta insulina gehiago askatzen dute hipergluzemia egoera konpondu eta homeostasia mantentzeko ahaleginez. Gehiegizko lan horrek zelula beta pankreatikoetan apoptosis eragiten du, glukemiaren desoreka larrituz.

## 5. INFLAMAZIOAREN MANEIUA DT2 TRATATZEKO DIANA TERAPEUTIKO BERRI GISA

Azaldu dugun bezala, obesitateak hantura eragiten du, eta insulinen seinaleztapenaren disfuntzioa eragiten duten bideak aktibatzen dira. Horrek DT2 tratatzeko aukera berriak ematen ditu. Gaur egun, gaixotasun honen

tratamenduaren helburu nagusia pazienteengan gluzemia normalizatzea eta konplikazio mikro eta makrobaskularrak prebenitzea da, horietako batzuk oso larriak baitira. Hau lortzeko, gaur egun erabiltzen diren farmako guztiak farmako hipogluzemiatzaileak dira; nahiz eta ekintza-mekanismo desberdinak izan, guztiek odoleko glukosa-maila murriztea lortu nahi dute. Hala ere, azken urteotan ikusi da zenbait farmakok, hipogluzemiatzaile oso eraginkorrak ez izan arren, DT2 duten pazienteen hilkortasuna nabarmen murrizten dutela [25, 26]. Ebidentzia horiek, gaixotasunaren oinarri etiopatogenikoak hobeto ulertzearekin batera (izan ere, ikusi dugu hanturak zeregin garrantzitsua duela), aukera berriak ireki dituzte farmakoak garatzeko, zehazki sistema immunea modulatzera bideratutako farmakoak. Izan ere, sistema immunea diana terapeutiko interesgarritzat aurkezten da.

Garatzen ari den ildo terapeutiko berri honen barruan, TNF- $\alpha$ -ren eta IL-1 $\beta$ -aren aurkako botikak nabarmentzen dira. Farmako horiek, «farmakoen birkokatzea» deituriko prozesu baten bitartez lortu dira. Farmako berriak eskuratzeko metodo hori garatutako farmako ezagunak beste erabileratara terapeutiko batzuetarako erabiltzean datza; izan ere, beste gaixotasun batzuk tratatzeko entsegu klinikoetan ikusi den efektuaren bat, hala nola artritis erreumatoidearen tratamendurako baimendutako farmako batzuk, diabetesa tratatzeko ere erabil daitezke. Bestalde, DT2 tratatzeko erabiltzen diren farmako «klasikoen» eraginkortasuna, hala nola tiazolidinedionak eta metformina, azaldu liteke, neurri batean behintzat, immunitate-sistema modulatzeko dutelako; izan ere, badirudi efektu hori bere eragin hipogluzemikotik independentea dela.

## **5.1. Sistema immunea modulatzeko farmako posibleak**

### *5.1.1. Alfa Tumore-Nekrosiaren Faktoreko blokeatzaileak*

Urte askotan zehar, TNF- $\alpha$ -ren papera DT2ren patogenian zalantzan egon zen, ez zegoelako TNF- $\alpha$ -ren inhibizioak kontrol gluzemikoaren hobekuntzan duen eragina agerian uzten zuen entsegu klinikorik. Hainbat urtez entsegu osatugabeak eta emaitza amaigabeak izan ondoren, 2011n ikerketa batek frogatu zuen TNF- $\alpha$ -ren blokeoak, Etanercept bidezko tratamenduaren ondoren, intsulinarekiko erresistentzia murrizten zuela paziente obesoek kasuan [27]. Farmako hori hantura garrantzitsua den beste gaixotasun batzuetan erabili da, hala nola artritis erreumatoidean [28] edo psoriasian [29], eta emaitzak onak izan dira. Horrek iradokitzen du TNF- $\alpha$  inhibitzea balizko diana terapeutiko berri bat izan daitekeela.

### *5.1.2. Interleukina-1 $\beta$ -eko blokeatzaileak*

IL-1 $\beta$ -eko blokeatzaileen erabilerari buruz argitaratutako lehen ebidentzia zientifikoa Larsenek eta haren kolaboratzaileek 2007an egindako iker-

keta bat da. Ikerketa horretan frogatu zuten IL-1 $\beta$  hartzailearen antagonis-taden Anakinra farmakoak pankreako beta zelulen funtzioa eta gluzemiaren kontrola hobetzen zituela, eta inflamazio sistemikoaren markatzaileak mu-rrizten zituela [30]. Hipotesia da hobekuntza horiek, ziur aski, IL-1 $\beta$ -ren inhibizioaren ondoriozkoak ez ezik, gertatzen den inflamazioaren autoin-dukzio-gurpil zoroaren modulazioaren ondoriozkoak ere badirela. Anta-gonistez gain, IL-1 $\beta$  proteinaren aurkako antigorputzak ere garatu dira, eta antzeko ondorioak izan dituzte DT2 duten pazienteengan [31, 32].

## 5.2. Eragin antiinflamatorioa duten hipogluzemiatzaileak

### 5.2.1. Tiazolidinedionak

Tiazolidinedionak (TZD), Pioglitazona kasurako, DT2 tratatzeko kli-nikan erabiltzen diren farmako eraginkorrak dira [33, 34]. Aho bidezko antidiabetiko eraginkorrak diren arren, familia horretako zenbait farmako (Rosiglitazona edo Troglitazona, adibidez) merkatutik kendu dira, toxi-kotasunagatik [35-37]. *In vitro* eta *in vivo* ikerketek frogatu dute TZDek propietate antiinflamatorioak dituztela, ez dute loturarik beren eragin hi-pogluzemikoarekin. Makrofagoen aktibazioa inhibitzen dute, eta zitosina inflamatorioen espresioa eta jarioa gutxitzen dute makrofago eta monozi-toetan. Frogatu da TZDen bidezko tratamenduak NF- $\kappa$ B eta hantura-mar-katzaileen maila plasmaticoak murrizten dituela, bai paziente obesoan ka-suan, bai 2 motako diabetikoen kasuan [38].

### 5.2.2. Metformina

Metformina diabetesaren aurkako medikamentu bat da, ahotik ematen dena. Metformina aho bidezko antidiabetiko bat da, biguaniden taldekoa, eta DT2 tratatzeko eta prebenitzeko asko erabiltzen da. Ikerketa batzuetan, Metforminak erakutsi du gai dela immunitate-sistemaren aktibazioa modu-latze, NF- $\kappa$ B eta JNK bideen erregulazioaren bidez. Farmako honek IL-6 sintesia inhibitzea lortzen du, TNF- $\alpha$ -k eta NF- $\kappa$ B-k aktibatzen dutena, eta IKKren eraginez gertatzen den insulinarekiko erresistentzia murrizten du [39, 40]. Gainera, ikusi da Metforminak M1 makrofagoen markatzai-leen adierazpena ere murrizten duela, makrofagoen polarizazioa hanturaren aurkako fenotipo M2 baterantz modulatz [41]. TZDekin gertatzen den be-zala, Metforminak agente antiinflamatorio gisa duen eragina eta hipogluze-miatzaile efektua independenteak dira.

## 6. ONDORIOAK

Gero eta datu gehiagok adierazten dute hanturak garrantzi handia duela DT2ren garapenean. Gantz-ehuna intentsitate baxuko hantura-egoera kro-

niko orokorra garatzen den lekua da. Odoleko gantz-azidoen maila handitzeak eta ehun adiposoaren hazkunde azkarrak eragindako kalte tisularrak makrofago infiltratuen eta zitosen kopurua nabarmen handitzea eragiten dute. Egoera horrek zaildu egiten ditu intsulina seinaleztatzeko bideak; ondorioz, hormonak ez du eraginik, eta DT2 garatzen da, insulinarekiko erresistentzia eraginez.

Orain arte, tratamendu klinikoak gluzemiaren orekari eusten saiatzean oinarritu dira, diabetesaren ohiko konplikazioak ager ez daitezen. Jakinda hanturak funtsezko eginkizuna duela patologia horren garapenean, agian hanturaren kontrolaren bidez tratamendu eraginkorrak eta egokiak lor litezke, ezarritako diabetesa duten pazienteentzat ez ezik, gaixotasunaren fase goiztiarragoetan dauden pazienteentzat ere (aurrediabetesa). Horrek guztiak gaixotasunaren intzidentzia eta prebalentzia hobetu ditzake, eta DT2rekin diagnostikatutako pazienteen bizi-kalitatea hobetu.

## 7. ESKER ONAK

Lan/proiektu hau Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailak emandako diru-laguntzari esker burutu dugu (PRE\_2018\_1\_0409).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] OGURTSOVA, K., DA ROCHA FERNANDES, J. D., HUANG, Y., LINNENKAMP, U., GUARIGUATA, L., CHO, N. H., CAVAN, D., SHAW, J. E., MAKAROFF, L. E. 2017. «IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040». *Diabetes research and clinical practice*, **128**, 40-50.
- [2] ASSOCIATION, A. D. 2021. «2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021». *Diabetes care*, **44**, S15-S33.
- [3] EIZIRIK, D. L., PASQUALI, L., CNOP, M. 2020. «Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure». *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 349-362.
- [4] BOLES, A., KANDIMALLA, R., REDDY, P. H. 2017. «Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective». *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, **1863**, 1026-1036.
- [5] IZAOLA, O., DE LUIS, D., SAJOUX, I., DOMINGO, J. C., VIDAL, M. 2015. «Inflammation and obesity (lipoinflammation)». *Nutricion hospitalaria*, **31**, 2352-2358.
- [6] ZATTERALE, F., LONGO, M., NADERI, J., RACITI, G. A., DESIDERIO, A., MIELE, C., BEGUINOT, F. 2020. «Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes». *Frontiers in physiology*, **10**, 1607.

- [7] SALTIEL, A. R., KAHN, C. R. 2001. «Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism». *Nature*, **414**, 799-806.
- [8] TANIGUCHI, C. M., EMANUELLI, B., KAHN, C. R. 2006. «Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action». *Nature reviews. Molecular cell biology*, **7**, 85-96.
- [9] PETERSEN, M. C., SHULMAN, G. I. 2018. «Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance». *Physiological Reviews*, **98**, 2133-2223.
- [10] CHAWLA, A. 2010. «Control of macrophage activation and function by PPARs». *Circulation research*, **106**, 1559-1569.
- [11] BURHANS, M. S., HAGMAN, D. K., KUZMA, J. N., SCHMIDT, K. A., KRATZ, M. 2018. «Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus». *Comprehensive Physiology*, **9**, 1-58.
- [12] WEISBERG, S. P., MCCANN, D., DESAI, M., ROSENBAUM, M., LEIBEL, R. L., JR, A. W. F. 2003. «Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue». *The Journal of clinical investigation*, **112**, 1796-1808.
- [13] FANTUZZI, G. 2005. «Adipose tissue, adipokines, and inflammation». *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **115**, 911-919.
- [14] CURAT, C. A., MIRANVILLE, A., SENGÈS, C., DIEHL, M., TONUS, C., BUSSE, R., BOULOUMIÉ, A. 2004. «From Blood Monocytes to Adipose Tissue-Resident Macrophages: Induction of Diapedesis by Human Mature Adipocytes». *Diabetes*, **53**, 1285-1292.
- [15] BASTARD, J. P., JARDEL, C., BRUCKERT, E., VIDAL, H., HAINQUE, B. 2000. «Variations in plasma soluble tumour necrosis factor receptors after diet-induced weight loss in obesity». *Diabetes, obesity & metabolism*, **2**, 323-325.
- [16] CALLE, M. C., FERNANDEZ, M. L. 2012. «Inflammation and type 2 diabetes». *Diabetes & metabolism*, **38**, 183-191.
- [17] HOTAMISLIGIL, G. S., SHARGILL, N. S., SPIEGELMAN, B. M. 1993. «Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance». *Science (New York, N.Y.)*, **259**, 87-91.
- [18] WANG, Q. A., TAO, C., GUPTA, R. K., SCHERER, P. E. 2013. «Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration». *Nature medicine*, **19**, 1338-1344.
- [19] ENGIN, A. B. 2017. «Adipocyte-Macrophage Cross-Talk in Obesity». *Advances in experimental medicine and biology*, **960**, 327-343.
- [20] EHSES, J. A., MEIER, D. T., WUEEST, S., RYTKA, J., BOLLER, S., WIELINGA, P. Y., SCHRAENEN, A., LEMAIRE, K., DEBRAY, S., LOMMEL, L. VAN, POSPISILIK, J. A., TSCHOPP, O., SCHULTZE, S. M., MALIPIERO, U., ESTERBAUER, H., ELLINGSGAARD, H., RUTTI, S., SCHUIT, F. C., LUTZ, T. A., BONI-SCHNETZLER, M., KONRAD, D., DONATH, M. Y. 2010. «Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet». *Diabetologia*, **53**, 1795-1806.
- [21] SAMUEL, V. T., SHULMAN, G. I. 2012. «Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links». *Cell*, **148**, 852-871.

- [22] PASARICA, M., SEREDA, O. R., REDMAN, L. M., ALBARADO, D. C., HYMEL, D. T., ROAN, L. E., ROOD, J. C., BURK, D. H., SMITH, S. R. 2009. «Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response». *Diabetes*, **58**, 718-725.
- [23] RUSSO, L., LUMENG, C. N. 2018. «Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity». *Immunology*, **155**, 407-417.
- [24] LONTCHI-YIMAGOU, E., SOBNGWI, E., MATSHA, T. E., KENGNE, A. P. 2013. «Diabetes mellitus and inflammation». *Current diabetes reports*, **13**, 435-444.
- [25] ZINMAN, B., WANNER, C., LACHIN, J. M., FITCHETT, D., BLUHMKI, E., HANTEL, S., MATTHEUS, M., DEVINS, T., JOHANSEN, O. E., WOERLE, H. J., BROEDL, U. C., INZUCCHI, S. E., INVESTIGATORS, E.-R. O. 2015. «Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes». *The New England journal of medicine*, **373**, 2117-2128.
- [26] XU, L., NAGATA, N., NAGASHIMADA, M., ZHUGE, F., NI, Y., CHEN, G., MAYOUX, E., KANEKO, S., OTA, T. 2017. «SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice». *EBioMedicine*, **20**, 137-149.
- [27] STANLEY, T. L., ZANNI, M. V., JOHNSEN, S., RASHEED, S., MAKIMURA, H., LEE, H., KHOR, V. K., AHIMA, R. S., GRINSPOON, S. K. 2011. «TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome». *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **96**, E146-50.
- [28] ZHAO, S., MYSLER, E., MOOTS, R. J. 2018. «Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis». *Immunotherapy*, **10**, 433-445.
- [29] CHIMA, M., LEBWOHL, M. 2018. «TNF inhibitors for psoriasis». *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, **37**, 134-142.
- [30] LARSEN, C. M., FAULENBACH, M., VAAG, A., VOLUND, A., EHSES, J. A., SEIFERT, B., MANDRUP-POULSEN, T., DONATH, M. Y. 2007. «Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus». *The New England journal of medicine*, **356**, 1517-1526.
- [31] CAVELTI-WEDER, C., BABIANS-BRUNNER, A., KELLER, C., STAHEL, M. A., KURZ-LEVIN, M., ZAYED, H., SOLINGER, A. M., MANDRUP-POULSEN, T., DINARELLO, C. A., DONATH, M. Y. 2012. «Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes». *Diabetes care*, **35**, 1654-1662.
- [32] SLOAN-LANCASTER, J., ABU-RADDAD, E., POLZER, J., MILLER, J. W., SCHERRER, J. C., GAETANO, A. DE, BERG, J. K., LANDSCHULZ, W. H. 2013. «Double-blind, randomized study evaluating the glycemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1beta antibody, in patients with type 2 diabetes». *Diabetes care*, **36**, 2239-2246.

- [33] LEBOVITZ, H. E. 2019. «Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications.». *Current diabetes reports*, **19**, 151.
- [34] AL-MAJED, A., BAKHEIT, A. H. H., ABDEL AZIZ, H. A., ALHARBI, H., AL-JE-NOOBI, F. I. 2016. «Pioglitazone.». *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology*, **41**, 379-438.
- [35] OGIMURA, E., NAKAGAWA, T., DEGUCHI, J., SEKINE, S., ITO, K., BANDO, K. 2017. «Troglitazone Inhibits Bile Acid Amidation: A Possible Risk Factor for Liver Injury.». *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, **158**, 347-355.
- [36] CHENG, D., GAO, H., LI, W. 2018. «Long-term risk of rosiglitazone on cardiovascular events - a systematic review and meta-analysis». *Endokrynologia Polska*, **69**, 381-394.
- [37] BYRNE, C. D., WILD, S. H. 2008. «Review: thiazolidinediones increase risk of heart failure in type 2 diabetes.». *Evidence-based medicine*, **13**, 8.
- [38] CONSOLI, A., DEVANGELIO, E. 2005. «Thiazolidinediones and inflammation.». *Lupus*, **14**, 794-797.
- [39] HUANG, N. L., CHIANG, S. H., HSUEH, C. H., LIANG, Y. J., CHEN, Y. J., LAI, L. P. 2009. «Metformin inhibits TNF-alpha-induced IkappaB kinase phosphorylation, IkappaB-alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation». *International journal of cardiology*, **134**, 169-175.
- [40] HATTORI, Y., SUZUKI, K., HATTORI, S., KASAI, K. 2006. «Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells». *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, **47**, 1183-1188.
- [41] JING, Y., WU, F., LI, D., YANG, L., LI, Q., LI, R. 2018. «Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization». *Molecular and cellular endocrinology*, **461**, 256-264.