

# El papel de la IL6 en la resistencia a la insulina

Gómez Arrabal, Jessica. Grado de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Barcelona.



## INTRODUCCIÓN

Se ha sugerido que la interleucina 6 (IL6) tiene un papel doble modulando los efectos de la insulina. Existen evidencias de que la IL6 dificulta y mejora la acción de la insulina. La IL6 se sintetiza y libera en el periodo después del ejercicio cuando la acción de la insulina es buena y también en el contexto de la obesidad y diabetes tipo 2 (DT2) cuando la acción de la insulina se ve reducida. En este trabajo se hace una revisión del papel metabólico de la IL6 que pretende esclarecer la paradoja respecto a su efecto sobre la acción de la insulina.

## OBJETIVOS

- ✓ Revisar el papel dual de la IL6 sobre la acción de la insulina.
- ✓ Conocer la relación entre la IL6 y el ejercicio físico.
- ✓ Conocer la relación entre la IL6 y la diabetes tipo 2.

## METODOLOGÍA

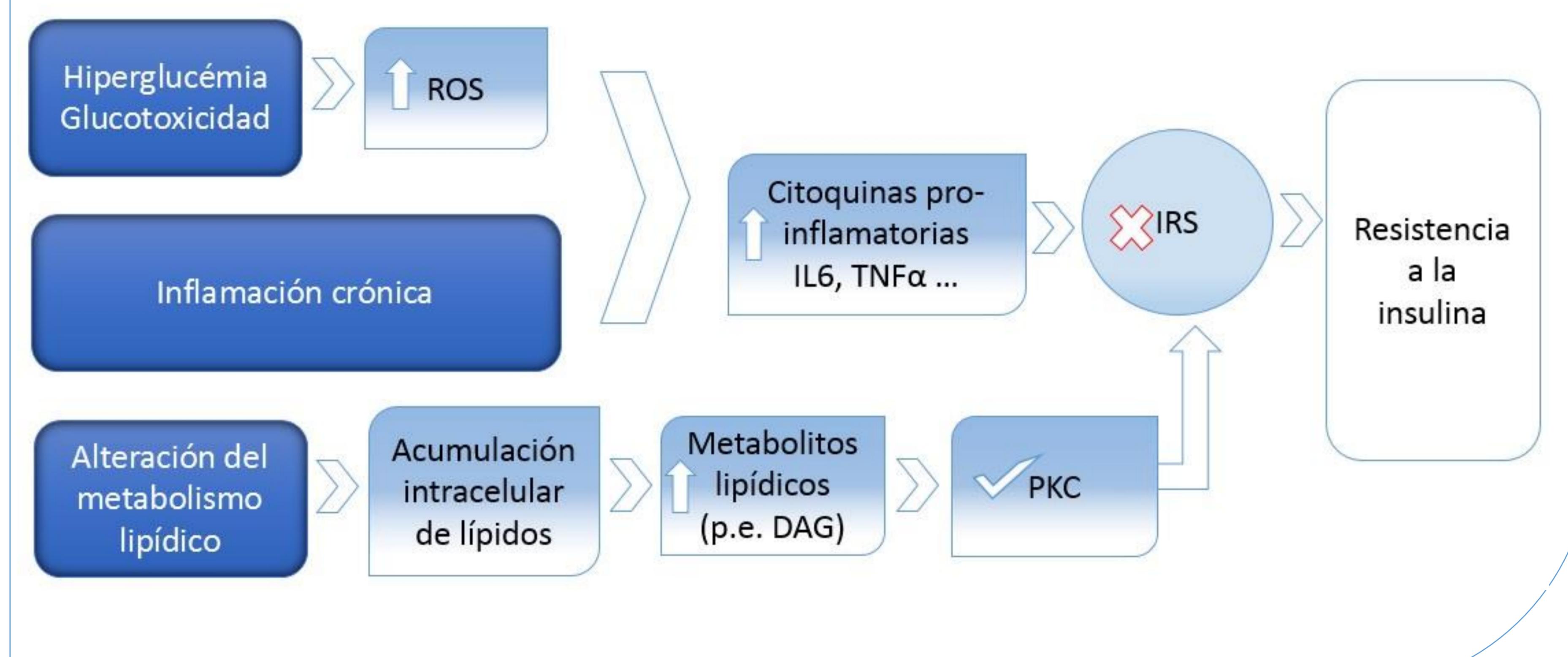
- ✓ Búsqueda de la literatura científica en la base de datos Pubmed. Las palabras clave de la búsqueda han sido: *interleukin-6, insulin resistance, type 2 diabetes, training y skeletal muscle*.
- ✓ Consulta de las páginas web de *World Health Organization* y *International Federation of Diabetes* para obtener datos epidemiológicos de la diabetes tipo 2.

## RESULTADOS

### Diabetes tipo 2, resistencia a la insulina

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad de origen multifactorial que está basada en un desorden metabólico por resistencia a la insulina, que se podría definir como la disminución de la capacidad de los tejidos para responder a la insulina. Este tipo de diabetes se asocia a obesidad central (abdominal y visceral) e inactividad física. Se proponen tres aspectos importantes que podrían estar asociados al desarrollo de resistencia a insulina: aumento del estrés oxidativo, inflamación crónica y alteración del metabolismo lipídico (Fig.1). Alteraciones a estos tres niveles convergen y dan como consecuencia procesos anormales de captura, almacenaje y uso de la glucosa dando como resultado la característica hiperglucemia de la DT2.

Figura 1: Resumen de los posibles mecanismos causantes de la resistencia a la insulina.

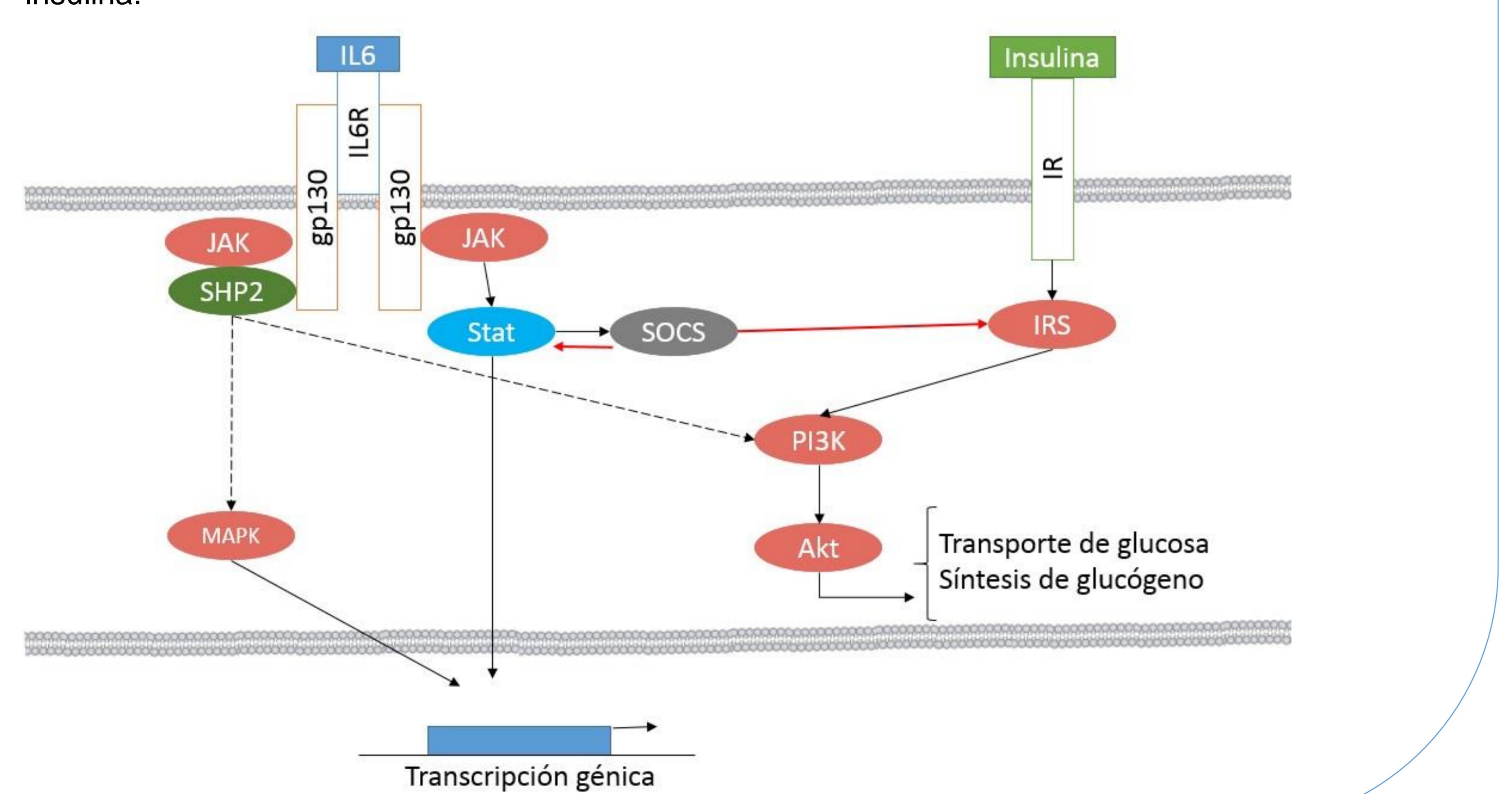


IL6

La IL6 es una citoquina pleiotrópica que pertenece a las hematopoietinas y también es una mioquina. La IL6 ejerce muchas funciones, sobretodo se conoce su papel en la inflamación, la respuesta de fase aguda y la transición de la respuesta inmune innata a la adaptativa, pero entre otras cosas también está involucrada en la regulación metabólica.

La actividad de la IL6 depende de la unión a su receptor IL6R y al receptor gp130. El IL6R es una glicoproteína transmembrana o soluble sin actividad enzimática intrínseca y solo algunos tipos celulares la expresan. Gp130 es un receptor de citoquinas transmembrana con dominio de señalización intracelular que se expresa en todas las células. La unión del complejo IL6/IL6R se asocia a gp130, lo que permite la transducción del señales (Fig.2). Uno de los mecanismos inhibidores de la transducción de señal mediada por la IL6 responde a la proteína SOCS (suppressor of cytokine signalling).

Figura 2: Representación de las principales vías inducidas por IL6 y la relación con la vía de la insulina.



### IL6 y resistencia a la insulina

Las concentraciones plasmáticas de IL6 se han relacionado inversamente con la sensibilidad a la insulina tanto en individuos sanos como en diabéticos tipo 2. El tejido adiposo es la principal fuente de IL6, y con la obesidad la masa de tejido adiposo se expande, favorece la inflamación crónica de bajo grado y aumenta la secreción de IL6 que llega a niveles crónicos. En esta situación la IL6 tiene efectos de citoquina pro-inflamatoria, lo que podría perjudicar la señalización de la insulina en hepatocitos y adipocitos (Fig.3), a través de las proteínas SOCS (Fig.2).

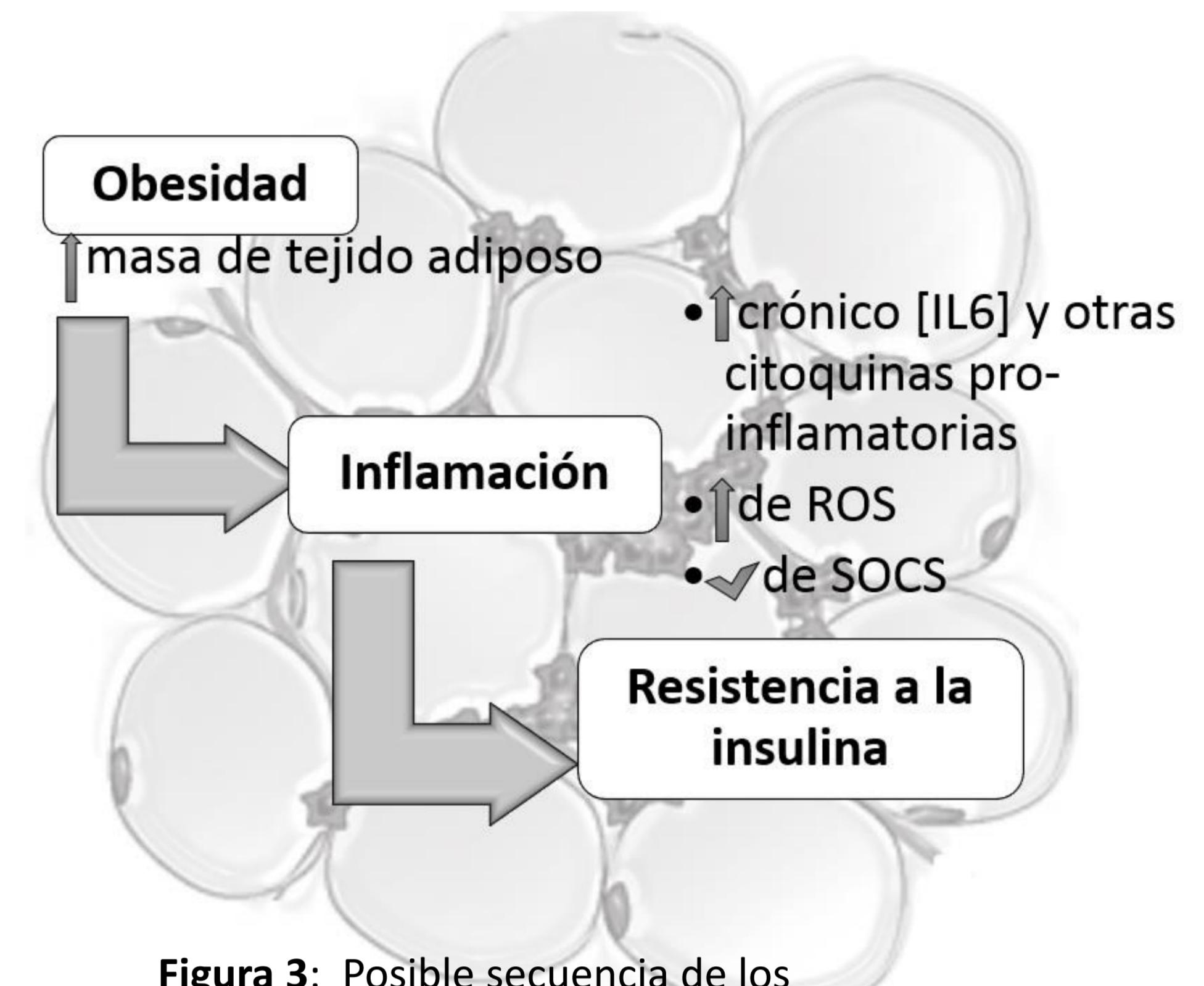


Figura 3: Posible secuencia de los desencadenantes de la resistencia a la insulina.

### IL6 y sensibilidad a la insulina

Se ha visto que el ejercicio físico favorece a las funciones de la célula beta y mejora la sensibilidad a la insulina. Durante la contracción muscular, el músculo esquelético libera diversas mioquinas, la primera y la que consigue niveles mayores es la IL6 (Tab.1, Fig.4). Este aumento va acompañado de citoquinas antiinflamatorias.

Producción de IL6 depende de:	Efecto de IL6 depende de:
Intensidad de contracción, masa muscular implicada y duración del ejercicio	Expresión del receptor, mayor en músculo entrenado
Vía NFAT modulada por Calcio	Expresión de GLP1 en células α pancreáticas
Vía p38/MAPK modulada por contenido muscular de glucógeno	Activación AMPK

Tabla 1: Resumen de los mecanismos implicados en la producción y en el efecto de la IL6 muscular.

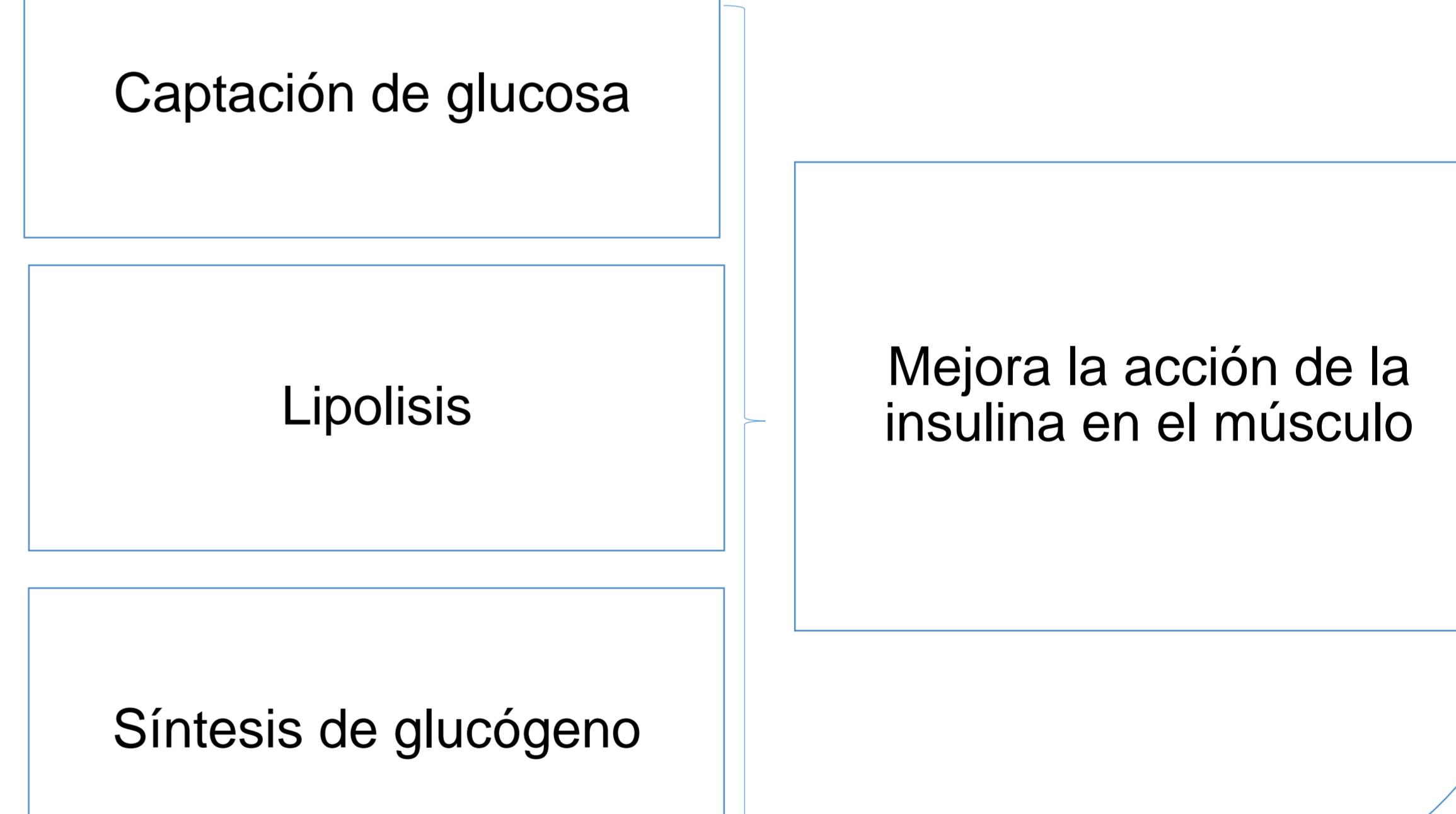


Figura 4: Principales efectos musculares de la IL6 inducida por el músculo.

Tabla 2: Resumen de las diferencias en la señalización de la IL6 inducida por el músculo y la adipocitaria.

Contexto biológico	Origen de la IL6	Tipo de incremento	Sensibilidad a IL6 (Expresión de IL6R)	Vías activadas	Otras citoquinas	Efecto sobre la acción de la insulina
Obesidad DT2 Inflamación	Adipocitaria	Crónico x2 o 3	Baja	SOCS	Pro-inflamatorias	Negativo
Ejercicio	Muscular	Agudo x100	Alta	JAK, STAT, PI3K, GLP1, AMPK	Anti-inflamatorias	Positivo

## CONCLUSIONES

- ✓ No se conoce con exactitud la razón por la que IL6 tiene efectos contrarios sobre la acción de la insulina.
- ✓ Existen diferencias que podrían justificar la divergencia de efectos de la IL6 en dos contextos diferentes: activación de vías intracelulares distintas, niveles agudos o crónicos, diferente capacidad de respuesta a la IL6 y distinta cascada de citoquinas (Tab.2).