

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL CONTROL DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2026;24(1): 8-16.

RESUMEN

La inflamación crónica es un factor clave en el desarrollo y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. Este trabajo explora diversas estrategias terapéuticas enfocadas en modular la respuesta inflamatoria. Se discuten los efectos de bloquear citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa e interleucina-1 β , así como la activación de vías antiinflamatorias a través de moléculas como la interleucina-4 y el factor de crecimiento de fibroblastos 21. Además, se exploran los beneficios de modular la función de células inmunitarias, como los macrófagos, y de utilizar fármacos que afectan el metabolismo lipídico y la señalización celular. Los resultados de estudios preclínicos y clínicos sugieren que la modulación de la inflamación representa una prometedora estrategia terapéutica para mejorar el control glucémico y reducir las complicaciones asociadas a la diabetes tipo 2. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes y desarrollar terapias más específicas y eficaces. El objetivo de esta revisión es analizar las estrategias terapéuticas para el control de la inflamación crónica en la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras claves: Inflamación crónica; Diabetes mellitus tipo 2; Tratamiento; Citocinas; Células inmunitarias.

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE CONTROL OF CHRONIC INFLAMMATION IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Chronic inflammation is a key factor in the development and progression of type 2 diabetes mellitus. This work explores several therapeutic strategies focused on modulating the inflammatory response. The effects of blocking proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 β are discussed, as well as the activation of anti-inflammatory pathways through molecules such as interleukin-4 and fibroblast growth factor 21. In addition, the benefits of modulating the function of immune cells, such as macrophages, and using drugs that affect lipid metabolism and cell signaling are explored. Results from preclinical and clinical studies suggest that modulation of inflammation represents a promising therapeutic strategy to improve glycemic control and reduce complications associated with type 2 diabetes. However, further research is required to fully understand the underlying mechanisms and to develop more targeted and effective therapies. The aim of this review is to analyze therapeutic strategies for the control of chronic inflammation in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Chronic inflammation; Type 2 diabetes mellitus; Treatment; Cytokines; Immune cells.

Artículo recibido en: marzo 2025. Aceptado para publicación en: septiembre 2025.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5433-7149.

INTRODUCCIÓN

El tejido adiposo, tradicionalmente considerado un almacén de energía, ha emergido como un órgano endocrino activo que juega un papel central más allá de la regulación del metabolismo energético. La inflamación crónica en el tejido adiposo, caracterizada por la infiltración de macrófagos y la producción de citoquinas proinflamatorias, es un sello distintivo de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Los adipocitos, bajo condiciones inflamatorias, experimentan una transformación fenotípica, adquiriendo un fenotipo proinflamatorio y contribuyendo a la resistencia a la insulina en otros tejidos, como el hígado y el músculo esquelético. Esta compleja interacción entre el tejido adiposo y la inflamación sistémica subyace en la patogénesis de la DM2 y sus complicaciones¹.

El papel del proceso inflamatorio en el desarrollo de la resistencia a la insulina y los trastornos asociados a la diabetes mellitus en tejidos y órganos centrales insulino-dependientes sugiere que todos estos tejidos comparten vías comunes que constituyen blancos terapéuticos prometedores¹. En primer lugar, las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), la interleucina (IL)-1 β y la IL-6, median la señalización sistémica de la inflamación. Además, los patrones moleculares asociados a patógenos y los patrones moleculares asociados a daño desempeñan un papel clave en el desarrollo de la inflamación crónica sistémica. Los lípidos, como el colesterol, los triglicéridos y los ácidos grasos libres, contribuyen a la activación de los receptores tipo Toll y al mantenimiento de la inflamación crónica. Estas moléculas son las más estudiadas en el campo de la terapia antiinflamatoria, tanto para la obesidad como para la diabetes mellitus y sus complicaciones metabólicas². Otro nivel de intervención terapéutica se centra en las cascadas de señalización intracelular inflamatoria, como las vías de la ruta del factor nuclear-kappa B (NF- κ B) dependiente de la I κ B quinasa (IKK) y la quinasa c-Jun N-terminal (JNK). Finalmente, la modificación del fenotipo de las células inmunitarias en el

tejido adiposo representa una diana menos explorada, pero con un potencial terapéutico significativo^{1,2}.

El objetivo de esta revisión es analizar las estrategias terapéuticas para controlar la inflamación crónica en la diabetes mellitus tipo 2.

FUENTES Y TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA SISTÉMICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Citocinas:

El concepto de bloqueo de citoquinas se introdujo por primera vez al demostrar el papel del FNT-alfa en el desarrollo de la resistencia a la insulina en un modelo animal de dieta alta en grasas³. Sin embargo, el primer ensayo clínico que utilizó antagonistas del FNT-alfa en pacientes con DM2 no mostró efectos clínicos positivos, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra y al corto período de seguimiento⁴. El uso de antagonistas del FNT-alfa en ensayos clínicos en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, entre otras) y DM2 redujo las concentraciones de glucosa en sangre. No obstante, este efecto beneficioso no parece ser consecuencia directa del fármaco sobre el metabolismo de los carbohidratos, sino un efecto indirecto que resulta de la reducción de la inflamación crónica subyacente⁵. A pesar de estos resultados, la investigación sobre los antagonistas del FNT-alfa en pacientes con DM2 sigue siendo prometedora y cuenta con una sólida base biológica.

Otra citocina involucrada en la asociación entre inflamación y resistencia a la insulina es la IL-1 β . El primer fármaco utilizado para bloquear la IL-1 β fue la anakinra, un análogo recombinante que actúa como antagonista del receptor de IL-1, impidiendo la respuesta celular a la citocina. Los resultados de diversos ensayos clínicos publicados demostraron que, en pacientes con DM2, la anakinra disminuye los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), aumenta la secreción de insulina y reduce las concentraciones de proteína C reactiva (PCR)⁶. Otros estudios corroboraron el

papel de la IL-1 β en la alteración de la producción de insulina en pacientes con DM2⁷. Sin embargo, la corta vida media en sangre de la anakinra exige inyecciones diarias, lo que puede provocar reacciones adversas locales.

El canakinumab, un anticuerpo monoclonal diseñado específicamente contra la IL-1 β , puede administrarse con menor frecuencia y ha demostrado ser útil en la reducción de hasta un 0,9% en los valores de HbA1c^{8,9}. Los resultados positivos obtenidos respaldan su potencial uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y metabólicas¹⁰. Si bien la DM2 no era el objetivo principal de ese estudio, el 90% de los pacientes incluidos presentaba algún tipo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos. En los primeros meses de tratamiento, se observó una disminución significativa de los valores de HbA1c. Sin embargo, el estudio no demostró prevención del desarrollo de DM2. Otra limitación de ese estudio fue que contaba con un grupo de pacientes de alto riesgo cardiovascular y muchos de ellos habían modificado su estilo de vida. No obstante, los datos evidencian el papel clave de la inflamación en el desarrollo de trastornos del metabolismo de los carbohidratos y el potencial de los antagonistas de la IL-1 β para reducir los valores de HbA1c y estimular la secreción de insulina. Además de los efectos antidiabéticos, el canakinumab produjo una disminución de las tasas de hospitalización y mortalidad por insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes obesos con DM2^{11,12}. Por esta razón, los antagonistas de la IL-1 β , y en particular el canakinumab, emergen como fármacos prometedores tanto para el tratamiento de la DM2 como para la prevención de eventos cardiovasculares.

La IL-6, una citocina con efectos pleiotrópicos, desempeña un papel clave en la regulación de la sensibilidad a la insulina^{13,14}. Se considera una citocina proinflamatoria y puede disminuir la sensibilidad a la insulina, sus efectos pueden ser tanto beneficiosos como perjudiciales, dependiendo de las condiciones metabólicas. Por ejemplo, en la obesidad, la sobreexpresión de IL-6 contribuye a la inflamación sistémica⁵. Dada

su importancia en la regulación de la inflamación y el metabolismo, la IL-6 es un objetivo terapéutico relevante para el tratamiento de la inflamación y la resistencia a la insulina.

Existen diversas estrategias para bloquear la acción de la IL-6, incluyendo anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 y fármacos como la colchicina y el metotrexato¹⁵⁻¹⁷. Diferentes estudios clínicos han demostrado que los anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, como el sarilumab, pueden disminuir los valores de HbA1c en pacientes con enfermedades autoinmunes¹⁸. Por otro lado, el metotrexato y la colchicina, además de sus efectos antiinflamatorios, han demostrado capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina y reducir el riesgo de desarrollar DM2¹⁹⁻²². La IL-6 es una citocina multifuncional con un papel importante en la fisiopatología de la resistencia a la insulina. Su bloqueo es una de las líneas de investigación para el desarrollo de nuevos tratamientos para la diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas.

Lípidos:

Las concentraciones séricas elevadas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas y ácidos grasos libres actúan como potentes activadores de los receptores tipo Toll, acentuando la inflamación crónica que caracteriza la obesidad y la DM2^{23,24}. Los efectos de los fármacos antiinflamatorios sobre el perfil lipídico en pacientes con DM2 han mostrado resultados variables. El bloqueo del FNT-alfa tiene efectos contradictorios, con disminuciones, aumentos o ausencia de cambios significativos en las concentraciones de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad^{25,26}. Por otra parte, el tratamiento con canakinumab y colchicina no ha demostrado cambios significativos en los valores del perfil lipídico^{27,28}. La aspirina parece disminuir las concentraciones de colesterol total y lipoproteínas de muy baja densidad, aunque sin un impacto evidente en la progresión de las placas ateroscleróticas^{29,30}.

Estos hallazgos sugieren que los efectos de los fármacos antiinflamatorios sobre el perfil lipídico

son, en general, nulos o escasos. Esta aparente ausencia de efectos directos sobre el metabolismo lipídico puede explicarse por los mecanismos de acción de estos fármacos, que inhiben la acción de las citocinas o modulan las vías de señalización inflamatoria intracelular³⁰.

Las estatinas, fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa, son los más utilizados para reducir las concentraciones séricas de colesterol. Varios metaanálisis han demostrado que, además de su efecto hipolipemiante, también ejercen una acción antiinflamatoria al disminuir las concentraciones de biomarcadores como la PCR³¹. Otros fármacos hipolipemiantes, como los inhibidores de PCSK9, proteína que se une a los receptores de lipoproteínas de baja densidad, son altamente efectivos para reducir las concentraciones de lipoproteína de baja densidad, pero no han mostrado un impacto significativo sobre las concentraciones de biomarcadores inflamatorios^{32,33}. La ezetimiba, fármaco que inhibe la absorción intestinal del colesterol, no modifica de manera relevante las concentraciones séricas de PCR³⁴. Por otro lado, el ácido bempedoico, un inhibidor de la síntesis de colesterol, disminuye tanto las concentraciones séricas de colesterol como la incidencia de diabetes en comparación con placebo, lo que lo convierte en una opción terapéutica para pacientes con dislipidemia y DM2^{35,36}.

Muchos fármacos hipolipemiantes actúan sobre el metabolismo lipídico, pero solo aquellos que interfieren directamente en la síntesis de colesterol presentan importantes efectos antiinflamatorios. Sin embargo, sus efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos y el riesgo de desarrollar DM2 son más complejos. Varios estudios han asociado el uso de estatinas e inhibidores de PCSK9 con un mayor riesgo de hiperglucemia y desarrollo de DM2^{37,38}. En contraste, la ezetimiba y el ácido bempedoico no parecen afectar las concentraciones séricas de glucosa. El ácido bempedoico tiene un perfil más favorable: disminuye las concentraciones séricas de lípidos, ejerce efectos antiinflamatorios y no se asocia con un aumento del riesgo de

hiperglucemia o DM2^{39,40}. Estos hallazgos lo posicionan como una opción terapéutica efectiva en pacientes con DM2 y dislipidemia, ya sea como monoterapia o en combinación con dosis bajas de estatinas.

Señalización intracelular:

Otra estrategia para modular la inflamación en la DM2 consiste en regular las cascadas de señalización de IKK y JNK, clave en el desarrollo de complicaciones asociadas a la obesidad en tejidos insulino-dependientes. El ácido acetilsalicílico ha demostrado ser efectivo en la inhibición de la vía IKK/NF- κ B, reduciendo así la inflamación. Estudios clínicos de fase III han mostrado que este fármaco también disminuye la glucemia en ayunas y las concentraciones de PCR, al mismo tiempo que aumenta las concentraciones séricas de adiponectina, lo que sugiere potenciales efectos beneficiosos en el manejo de la DM2^{41,42}. Sin embargo, se han descrito posibles efectos adversos como hipoglucemia, albuminuria y un aumento de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad⁵. A pesar de estos efectos secundarios, su bajo costo, amplia disponibilidad y beneficios cardiovasculares hacen del salicilato un tratamiento útil para pacientes con DM2⁴³. No obstante, la falta de estudios clínicos ha limitado su comercialización como tratamiento específico para la diabetes mellitus⁵.

La vía de señalización JNK también desempeña un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina inducida por inflamación. La inhibición de esta vía ha mostrado resultados esperanzadores en modelos experimentales para revertir la resistencia a la insulina durante más de 30 años^{44,45}. El desarrollo de inhibidores selectivos de JNK que sean seguros para uso clínico ha sido un desafío. El compuesto CC-90001 ha demostrado resultados prometedores en ensayos clínicos de fase I, lo que abre nuevas posibilidades para su aplicación en enfermedades metabólicas como la DM2⁴⁶. Los inhibidores de JNK podrían convertirse en una nueva clase de fármacos para el tratamiento de la DM2 y sus complicaciones.

ESTRATEGIAS ANTIINFLAMATORIAS Y TERAPÉUTICAS EN DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Diferentes ensayos clínicos han demostrado evidencias sobre el potencial de efectividad de diversos tratamientos antiinflamatorios en pacientes con DM2, pero la investigación básica ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas en estas enfermedades. Los avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes a la inflamación crónica y la insulinoresistencia ofrecen un amplio panorama de posibles dianas y estrategias terapéuticas.

Una de las estrategias más prometedoras es la inhibición del inflamasoma NLRP3, que es un complejo de señalización que activa la procaspasa-1 e induce el procesamiento de las citoquinas inflamatorias dependientes de la caspasa-1. Al bloquear este inflamasoma, se inhibe simultáneamente la producción de IL-1 β e IL-18, lo cual podría ofrecer un beneficio terapéutico mayor en pacientes con DM2, en comparación con el bloqueo selectivo de la IL-1 β ⁴⁷.

La mayoría de las estrategias terapéuticas actuales se centran en inhibir la inflamación crónica a través del bloqueo de citoquinas proinflamatorias o sus receptores. Sin embargo, un enfoque alternativo consiste en potenciar los efectos de las citoquinas antiinflamatorias. La IL-4, por ejemplo, promueve la activación de vías antiinflamatorias, estimula la captación de glucosa por los adipocitos y favorece la secreción del factor de diferenciación de crecimiento 15, una molécula con propiedades antiinflamatorias y sensibilizadoras a la insulina⁴⁸⁻⁵⁰. Sin embargo, su uso sistémico está limitado por sus efectos secundarios severos⁵¹. La IL-37, otra citocina antiinflamatoria, aumenta la sensibilidad a la insulina y ha mostrado resultados positivos en modelos animales^{52,53}. Los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de fibroblastos 21, han demostrado tener efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina y propiedades antiinflamatorias, especialmente en pacientes con obesidad y antecedentes de cirugía bariátrica⁵⁴⁻⁵⁶.

Estas moléculas representan nuevas dianas terapéuticas para pacientes con DM2.

El diseño de citoquinas quiméricas que combinen las propiedades de diferentes moléculas es otra estrategia terapéutica para mejorar la sensibilidad a la insulina. El ligando quimérico IC7Fc combina un fragmento de la IL-6 con el factor neurotrófico ciliar, que ayuda al crecimiento y supervivencia de las neuronas. Esta molécula quimérica aprovecha las propiedades antiinflamatorias y sensibilizadoras a la insulina del factor neurotrófico ciliar e interactúa con el receptor de IL-6. Estudios preclínicos han demostrado que mejora la sensibilidad a la insulina en modelos animales, lo que sugiere un gran potencial terapéutico en la DM2^{57,58}.

La modulación de la función de las células inmunitarias residentes, especialmente los macrófagos, parece ser otra opción eficaz para restaurar la homeostasis metabólica. Los macrófagos tienen un papel crucial en la regulación de la inflamación crónica y la insulinoresistencia. Además, su fenotipo puede ser modulado por diversos factores, como la dieta o la señalización celular⁵⁹. La dieta puede modificar su actividad y promover un fenotipo antiinflamatorio⁶⁰. Además, fármacos como el imatinib pueden modular la polarización y mejorar el metabolismo⁶¹. El trasplante de células estromales mesenquimatosas puede inducir cambios en los macrófagos residentes hacia un fenotipo antiinflamatorio y mejorar la sensibilidad a la insulina⁶². Por lo tanto, la manipulación de las células inmunitarias, especialmente los macrófagos, ofrece la posibilidad de restaurar la homeostasis metabólica a través de mecanismos inmunomoduladores.

Algunos fármacos antidiabéticos, además de su efecto principal sobre la glucosa, tienen acciones antiinflamatorias. Las tiazolidinedionas activan el receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma, promueven la diferenciación adipogénica y la captación de glucosa, reduciendo la inflamación crónica sistémica⁶³.

Los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa presentan efectos antiinflamatorios que contribuyen a sus beneficios cardiorrenales y se manifiestan en la reducción de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios^{64,65}. El tratamiento con empagliflozina y canagliflozina, disminuye las concentraciones de proteína C reactiva ultrasensible y la empagliflozina se asocia con un aumento en las concentraciones de la citocina antiinflamatoria IL-10. Estos fármacos protegen contra el daño causado de los radicales libres, modifican el metabolismo de los adipocitos al aumentar la producción de adiponectina y controlan la inflamación de bajo grado al suprimir la activación de los macrófagos y la vía TLR4/NF- κ B^{66,67}. En las células de los túbulos renales también reducen la expresión de mediadores proinflamatorios como IL-1 β , IL-6, FNT-alfa y proteína quimioatrayente de monocitos-1⁶⁶.

Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1RA) han surgido como agentes terapéuticos con potentes propiedades antiinflamatorias que se ejercen a través de la modulación de la señalización de las células inmunitarias y la regulación de la vía del NF- κ B, reducen la producción de citocinas proinflamatorias y atenúan el estrés oxidativo⁶⁸⁻⁷⁰. En modelos preclínicos, los GLP-1RA, como la exenatida, han demostrado que inhiben la producción de factores inflamatorios inducidos por lipopolisacáridos y disminuyen las especies reactivas de oxígeno⁷¹, mientras que la liraglutida ha mostrado un efecto antiinflamatorio a través de la vía AMPK/NF- κ B⁷². Un estudio encontró que el tratamiento con semaglutida puede alterar las concentraciones de citocinas proinflamatorias en el perfil secretor de los adipocitos, comparado con la respuesta inflamatoria después de la cirugía bariátrica. Este efecto directo sobre el tejido adiposo podría modificar la función de las células madre derivadas de adipocitos, haciéndolas más angiogénicas y adipogénicas⁷⁰. Esta evidencia sugiere que estos fármacos podrían contribuir a mejorar el perfil inflamatorio de pacientes con DM2, disminuyendo así el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

CONCLUSIÓN

La inflamación crónica subyace a la patogénesis de la DM2 y sus complicaciones. Numerosos estudios han demostrado que la modulación de la respuesta inflamatoria representa una estrategia prometedora para el tratamiento de esta enfermedad. Diferentes enfoques terapéuticos, que incluyen el bloqueo de citocinas proinflamatorias, la activación de vías antiinflamatorias y la modulación de la función de células inmunitarias, han mostrado resultados alentadores en modelos preclínicos y en ensayos clínicos. En particular, fármacos como los inhibidores de la IL-1 β , los agonistas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma y los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa han demostrado efectos beneficiosos tanto en el control glucémico como en la reducción de la inflamación. Además, el desarrollo de nuevas terapias basadas en la modulación de la respuesta inmunitaria, como la terapia con células madre y la ingeniería de citocinas, ofrecen un horizonte prometedor para el tratamiento personalizado de la DM2. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes a la inflamación en la DM2 y para desarrollar terapias seguras y eficaces que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:141-150. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
2. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020;16:442-449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
3. Wen L, Wu D, Tan X, Zhong M, Xing J, Li W, Li D, Cao F. The role of catechins in regulating diabetes: An update review. *Nutrients* 2022;14:4681. doi: 10.3390/nu14214681.
4. Das AK, Kalra S, Tiwaskar M, Bajaj S, Seshadri K, Chowdhury S, Sahay R, Indurkar S, Unnikrishnan AG, Phadke U, et al. Expert Group Consensus Opinion: Role

- of anti-inflammatory agents in the management of type-2 diabetes (T2D). *J Assoc Physicians India* 2019;67:65-74.
5. Donath MY, Dinarello CA, Mandrup-Poulsen T. Targeting innate immune mediators in type 1 and type 2 diabetes. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:734-746 doi: 10.1038/s41577-019-0213-9.
 6. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, Vølund A, Ehres JA, Seifert B, Mandrup-Poulsen T, Donath MY. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
 7. van Poppel PC, van Asseldonk EJ, Holst JJ, Vilsbøll T, Netea MG, Tack CJ. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1269-1273. doi: 10.1111/dom.12357.
 8. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2013;39:524-531. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003.
 9. Sloan-Lancaster J, Abu-Raddad E, Polzer J, Miller JW, Scherer JC, De Gaetano A, Berg JK, Landschulz WH. Double-blind, randomized study evaluating the glycaemic and anti-inflammatory effects of subcutaneous LY2189102, a neutralizing IL-1 β antibody, in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2239-2246. doi: 10.2337/dc12-1835.
 10. Kataria Y, Ellervik C, Mandrup-Poulsen T. Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients. *Semin Immunopathol* 2019;41:413-425. doi: 10.1007/s00281-019-00743-6.
 11. Abbate A, Kontos MC, Grizzard JD, Biondi-Zoccai GG, Van Tassel BW, Robati R, Roach LM, Arena RA, Roberts CS, Varma A, et al. Interleukin-1 blockade with anakinra to prevent adverse cardiac remodeling after acute myocardial infarction (Virginia Commonwealth University Anakinra Remodeling Trial (VCU-ART) Pilot study). *Am J Cardiol* 2010;105:1371-1377. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.059.
 12. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Anti-Inflammatory therapy with canakinumab for the prevention of hospitalization for heart failure. *Circulation* 2019;139:1289-1299. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010.
 13. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2017;27:229-236. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712.
 14. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, Prelovsek O, Hohnen-Behrens C, Watt MJ, James DE, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006;55:2688-2697. doi: 10.2337/db05-1404.
 15. Boyce EG, Rogan EL, Vyas D, Prasad N, Mai Y. Sarilumab: Review of a Second IL-6 receptor antagonist indicated for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother.* 2018;52:780-791 doi: 10.1177/1060028018761599.
 16. Aggarwal A, Misra R. Methotrexate inhibits interleukin-6 production in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003;23:134-137. doi: 10.1007/s00296-002-0267-y.
 17. Bulnes JF, González L, Velásquez L, Orellana MP, Venturelli PM, Martínez G. Role of inflammation and evidence for the use of colchicine in patients with acute coronary syndrome. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1356023. doi: 10.3389/fcvm.2024.1356023.
 18. Genovese MC, Burmester GR, Hagino O, Thangavelu K, Iglesias-Rodriguez M, John GS, González-Gay MA, Mandrup-Poulsen T, Fleischmann R. Interleukin-6 receptor blockade or TNF α inhibition for reducing glycaemia in patients with RA and diabetes: post hoc analyses of three randomised, controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2020;22:206. doi: 10.1186/s13075-020-02229-5.
 19. Pirkmajer S, Kulkarni SS, Tom RZ, Ross FA, Hawley SA, Hardie DG, Zierath JR, Chibalin AV. Methotrexate promotes glucose uptake and lipid oxidation in skeletal muscle via AMPK activation. *Diabetes* 2015;64:360-369. doi: 10.2337/db14-0508.
 20. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0235637. doi: 10.1371/journal.pone.0235637.
 21. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
 22. Chu CC, Chen YC, Lin MH, Wu WT, Liu FC, Chen HC, Chou YC, Sun CA. Association between clinical use of colchicine and risk of type 2 diabetes mellitus among gouty patients: A nationwide cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:3395. doi: 10.3390/ijerph19063395.
 23. Hwang DH, Kim JA, Lee JY. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol* 2016;785:24-35. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.024.
 24. Lestre S, Diamantino F, Veloso L, Fidalgo A, Ferreira A. Effects of etanercept treatment on lipid profile in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatol* 2011;21:916-920. doi: 10.1684/ejd.2011.1548.
 25. van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, de Vet RH, Sattar N, Dijkmans BA, Smulders YM, Nurmohamed MT. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:393-400. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003.
 26. De Sanctis S, Marcovecchio ML, Gaspari S, Del Torto M, Mohn A, Chiarelli F, Breda L. Etanercept improves lipid profile and oxidative stress measures in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:943-948. doi: 10.3899/jrheum.121281.
 27. Ridker PM. Canakinumab for residual inflammatory risk. *Eur Heart J* 2017;38:3545-3548. doi: 10.1093/eurheartj/ehx723.

28. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, Celermajer DS, Patel S. Colchicine therapy and plaque stabilization in patients with acute coronary syndrome: A CT coronary angiography study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:305-316. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013.
29. Ariel D, Kim SH, Liu A, Abbasi F, Lamendola CA, Grove K, Tomasso V, Reaven GM. Salsalate-induced changes in lipid, lipoprotein, and apoprotein concentrations in overweight or obese, insulin-resistant, nondiabetic individuals. *J Clin Lipidol* 2015;9:658-663. doi: 10.1016/j.jacl.2015.06.009.
30. Hauser TH, Salastekar N, Schaefer EJ, Desai T, Goldfine HL, Fowler KM, Weber GM, Welty F, Clouse M, Shoelson SE, et al. Effect of targeting inflammation with salsalate: The TINSAL-CVD randomized clinical trial on progression of coronary plaque in overweight and obese patients using statins. *JAMA Cardiol* 2016;1:413-423. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0605.
31. Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasihi M, Shafiekhani S, Mohammadi K, Jamialahmadi T, Reiner Ž, et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm* 2022;2022:8732360. doi: 10.1155/2022/8732360.
32. Cao YX, Li S, Liu HH, Li JJ. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;8:e022348. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022348.
33. Ministrini S, Carbone F. PCSK9 and nflammation: Their role in autoimmune diseases, with a focus on rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Curr Med Chem* 2022;29:970-979. doi: 10.2174/0929867328666210810150940.
34. Barbosa SP, Lins LC, Fonseca FA, Matos LN, Aguirre AC, Bianco HT, Amaral JB, França CN, Santana JM, Izar MC. Effects of ezetimibe on markers of synthesis and absorption of cholesterol in high-risk patients with elevated C-reactive protein. *Life Sci* 2013;92:845-851. doi: 10.1016/j.lfs.2013.02.018.
35. Park JK, Balarbar N, Agarwala A. Bempedoic acid: A contemporary review of its pharmacology, efficacy, and safety profile, including recent data from the CLEAR outcomes clinical trial. *Curr Cardiol Rep* 2023;25:969-978. doi: 10.1007/s11886-023-01911-9.
36. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, Poggio P, Forte F, Spadarella G, Ambrosino P, Iannuzzo G, Di Minno MND. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016262. doi: 10.1161/JAHA.119.016262.
37. Abbasi F, Lamendola C, Harris CS, Harris V, Tsai MS, Tripathi P, Abbas F, Reaven GM, Reaven PD, Snyder MP, et al. Statins are associated with increased insulin resistance and secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:2786-2797. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316159.
38. Goldman A, Raschi E, Cukierman-Yaffe T, Dankner R, Shouval R, Shechter M, Ben-Zvi I, Gerstein HC, Maor E. Hyperglycaemic disorders associated with PCSK9 inhibitors: a real-world, pharmacovigilance study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1334-1342. doi: 10.1093/eurjpc/zwab209
39. Wu H, Shang H, Wu J. Effect of ezetimibe on glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2018;60:229-239. doi: 10.1007/s12020-018-1541-4.
40. Leiter LA, Banach M, Catapano AL, Duell PB, Gotto AM Jr, Laufs U, Mancini GBJ, Ray KK, Hanselman JC, Ye Z, et al. Bempedoic acid in patients with type 2 diabetes mellitus, prediabetes, and normoglycaemia: A post hoc analysis of efficacy and glycaemic control using pooled data from phase 3 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:868-880. doi: 10.1111/dom.14645.
41. Hasan I, Rainsford KD, Ross JS. Salsalate: a pleotropic anti-inflammatory drug in the treatment of diabetes, obesity, and metabolic diseases. *Inflammopharmacology* 2023;31:2781-2797. doi: 10.1007/s10787-023-01242-9.
42. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Chen YD, Tipton L, Staten MA, Shoelson SE; Targeting Inflammation Using Salsalate in Type 2 Diabetes Study Team. Salicylate (salsalate) in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:1-12. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00003.
43. Lou G, Chen J, Xia Y. Effects of low-dose aspirin in subjects with dyslipidemia. *Lipids Health Dis* 2016;15:106. doi: 10.1186/s12944-016-0274-8.
44. Nogueiras R, Sabio G. Brain JNK and metabolic disease. *Diabetologia* 2021;64:265-274. doi: 10.1007/s00125-020-05327-w.
45. Yilmaz E. Endoplasmic reticulum stress and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2024;1460:373-390. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_13.
46. Popmihajlov Z, Sutherland DJ, Horan GS, Ghosh A, Lynch DA, Noble PW, Richeldi L, Reiss TF, Greenberg S. CC-90001, a c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitor, in patients with pulmonary fibrosis: design of a phase 2, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open Respir Res* 2022;9:e001060. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001060.
47. Marchetti C, Swartzwelter B, Gamboni F, Neff CP, Richter K, Azam T, Carta S, Tengesdal I, Nemkov T, D'Alessandro A, et al. OLT1177, a β -sulfonyl nitrile compound, safe in humans, inhibits the NLRP3 inflammasome and reverses the metabolic cost of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E1530-E1539. doi: 10.1073/pnas.1716095115.
48. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res* 2021;128:951-968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
49. Michurina S, Stafeev I, Beloglazova I, Zubkova E, Mamontova E, Kopylov A, Shevchenko E, Menshikov M, Parfyonova Y. Regulation of glucose transport in adipocytes by interleukin-4. *J Interferon Cytokine Res* 2022;42:127-136. doi: 10.1089/jir.2021.0213.
50. Silva-Bermudez LS, Klüter H, Kzhyshkowska JG. Macrophages as a source and target of GDF-15. *Int J Mol Sci* 2024;25:7313. doi: 10.3390/ijms25137313.
51. Youngblood R, Flesher CG, Delproposto J, Baker NA, Neeley CK, Li F, Lumeng CN, Shea LD, O'Rourke RW. Regulation of adipose tissue inflammation and systemic

- metabolism in murine obesity by polymer implants loaded with lentiviral vectors encoding human interleukin-4. *Biotechnol Bioeng* 2020;117:3891-3901. doi: 10.1002/bit.27523.
52. Mountford S, Effenberger M, Noll-Puchta H, Griessmair L, Ringleb A, Haas S, Denk G, Reiter FP, Mayr D, Dinarello CA, et al. Modulation of liver inflammation and fibrosis by interleukin-37. *Front Immunol* 2021;12:603649. doi: 10.3389/fimmu.2021.603649.
 53. Ballak DB, Li S, Cavalli G, Stahl JL, Tengesdal IW, van Diepen JA, Klück V, Swartzwelter B, Azam T, Tack CJ, et al. Interleukin-37 treatment of mice with metabolic syndrome improves insulin sensitivity and reduces pro-inflammatory cytokine production in adipose tissue. *J Biol Chem* 2018;293:14224-14236. doi: 10.1074/jbc.RA118.003698.
 54. Li H, Wu G, Fang Q, Zhang M, Hui X, Sheng B, Wu L, Bao Y, Li P, Xu A, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat. *Nat Commun* 2018;9:272. doi: 10.1038/s41467-017-02677-9.
 55. Guo W, Cao H, Shen Y, Li W, Wang W, Cheng L, Cai M, Xu F. Role of liver FGF21-KLB signaling in ketogenic diet-induced amelioration of hepatic steatosis. *Nutr Diabetes* 2024;14:18. doi: 10.1038/s41387-024-00277-3.
 56. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Wang X, Liang G, Li X, Jiang C, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, et al. FGF21 and DPP-4 inhibitor equally prevents cognitive decline in obese rats. *Biomed Pharmacother* 2018;97:1663-1672. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.021.
 57. Findeisen M, Allen TL, Henstridge DC, Kammoun H, Brandon AE, Baggio LL, Watt KI, Pal M, Cron L, Estevez E, et al. Treatment of type 2 diabetes with the designer cytokine IC7Fc. *Nature* 2019;574:63-68. doi: 10.1038/s41586-019-1601-9.
 58. Donath MY. Designer cytokine for the treatment of diabetes. *Nat Metab* 2019;1:933-934. doi: 10.1038/s42255-019-0130-z.
 59. Xiao X, Gaffar I, Guo P, Wiersch J, Fischbach S, Peirish L, Song Z, El-Gohary Y, Prasad K, Shiota C, et al. M2 macrophages promote beta-cell proliferation by up-regulation of SMAD7. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:E1211-E1220. doi: 10.1073/pnas.1321347111.
 60. Okawa T, Nagai M, Hase K. Dietary intervention impacts immune cell functions and dynamics by inducing metabolic rewiring. *Front Immunol* 2021;11:623989. doi: 10.3389/fimmu.2020.623989.
 61. AlAsfoor S, Rohm TV, Bosch AJT, Dervos T, Calabrese D, Matter MS, Weber A, Cavelti-Weder C. Imatinib reduces non-alcoholic fatty liver disease in obese mice by targeting inflammatory and lipogenic pathways in macrophages and liver. *Sci Rep* 2018;8:15331. doi: 10.1038/s41598-018-32853-w.
 62. Zhao H, Shang Q, Pan Z, Bai Y, Li Z, Zhang H, Zhang Q, Guo C, Zhang L, Wang Q. Exosomes from adipose-derived stem cells attenuate adipose inflammation and obesity through polarizing m2 macrophages and being in white adipose tissue. *Diabetes* 2018;67:235-247. doi: 10.2337/db17-0356.
 63. Ceriello A. Thiazolidinediones as anti-inflammatory and anti-atherogenic agents. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:14-26. doi: 10.1002/dmrr.790.
 64. Canet F, Iannantuoni F, Marañón AM, Díaz-Pozo P, López-Domènech S, Vezza T, Navarro B, Solá E, Falcón R, Bañuls C, et al. Does Empagliflozin modulate leukocyte-endothelium interactions, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:1228. doi: 10.3390/antiox10081228.
 65. Mazurkiewicz M, Bodnar P, Blachut D, Chwalba T, Wagner W, Barczyk E, Romuk E, Jachec W, Wojciechowska C. Adipokines and adipose tissue: The role and use of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in patients with diabetes or heart failure. *Biomedicines* 2025;13(5):1098. doi: 10.3390/biomedicines13051098.
 66. Rykova EY, Klimontov VV, Shmakova E, Korbut AI, Merkulova TI, Kzhyshkowska J. Anti-inflammatory effects of SGLT2 inhibitors: Focus on macrophages. *Int J Mol Sci* 2025;26(4):1670. doi: 10.3390/ijms26041670.
 67. Zhang R, Xie Q, Lu X, Fan R, Tong N. Research advances in the anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2024;16(1):99. doi: 10.1186/s13098-024-01325-9.
 68. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, Lohana D, Kumar P, Nandula SA, Nawaz FK, Tracey K, Yang H, LeRoith D, Brownstein MJ, Roth J. Glucagon-like peptide-1: a multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol* 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209.
 69. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2024;15:20420188231222367. doi: 10.1177/20420188231222367.
 70. Agareva M, Michurina S, Tomilova A, Shestakova E, Voznesenskaya A, Sineokaya M, Zubkova E, Ratner E, Stafeev I, Parfyonova Y, et al. Incretin-based approaches for type 2 diabetes therapy: effects on circulating cytokines and adipocyte's secretome. *BMC Endocr Disord* 2025;25(1):182. doi: 10.1186/s12902-025-01999-w.
 71. Wei R, Ma S, Wang C, Ke J, Yang J, Li W, Liu Y, Hou W, Feng X, Wang G, Hong T. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;310(11):E947-E957. doi: 10.1152/ajpendo.00400.2015.
 72. Krasner NM, Ido Y, Ruderman NB, Cacicedo JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide inhibits endothelial cell inflammation through a calcium and AMPK dependent mechanism. *PLoS One* 2014;9(5):e97554. doi: 10.1371/journal.pone.0097554.