

Diabetes e infecciones

Por Víctor Manuel Bautista de Lucio *

¿Qué es la diabetes?

La diabetes mellitus (DM) es una patología crónica altamente prevalente que se caracteriza por la ausencia absoluta o relativa de insulina, así como hiperglucemia, dislipidemia y daño neurovascular. La diabetes tipo dos (DM2) consiste en una disfunción caracterizada por la hiperglucemia que es resultado de una combinación entre una secreción excesiva de glucagón, inadecuada secreción de insulina y una resistencia a la acción de la insulina; como consecuencia de lo anterior se observan un conjunto de complicaciones microvasculares (retinopatía diabética), macrovasculares (enfermedades de las arterias coronarias) y neuropáticas (neuropatía) (1).

La diabetes es una de las enfermedades en las que el riesgo se incrementa al avanzar la edad (2). En el año 2012 la DM2 fue responsable de 1.5 millones de muertes en el mundo (OMS, 2016). En México la prevalencia de la DM2 es de 9.4% reportada en la Encuesta Nacional de Salud realizada en 2016.

La etiología de la DM involucra la interacción de varios factores ambientales y genéticos. Es decir, un estilo de vida con ingesta de dieta alta en calorías, obesidad y sedentarismo. El índice de masa corporal (IMC) en el que el aumento de peso incrementa el riesgo de diabetes varía en cada grupo étnico. Además, la hipertensión está asociada al desarrollo de DM2 en caucásicos más que en afroamericanos (3). El 90% de los pacientes que desarrollan DM2 tienen obesidad (4).

Durante las décadas de los años sesenta, setenta y principios de los ochenta, había cierta controversia acerca de si el paciente diabético en realidad se podía catalogar

como inmunocomprometido. Los estudios comparativos de entonces confrontaban distintos aspectos de un proceso infeccioso entre los diabéticos y los controles. Actualmente se da como un hecho respaldado por diversos trabajos, cómo la hiperglicemia trastorna los diferentes pasos bioquímicos que se suceden en diversas células del sistema inmunológico. Esto, más los trastornos neuropáticos e isquémicos conforman una tríada para el establecimiento de diferentes estados de infección.

Fisiopatología de DM

En personas que presentan obesidad, el páncreas presenta una actividad alta por la concentración elevada y constancia de glucosa en sangre, lo que deriva en una secreción aumentada de insulina para mantener los niveles de la glucemia en parámetros normales (80- 100 mg/dL) (5).

Entre los factores que influyen en el desarrollo de la DM2, se pueden contar la herencia poligénica, junto con factores de riesgo como la obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial, historia familiar de diabetes, dieta rica en carbohidratos, factores hormonales y una vida sedentaria.

La DM2 esta relacionada con una falta de adaptación al aumento en la demanda de la insulina. No obstante, el receptor de la insulina tiene alteraciones en su funcionamiento. Al momento de que la insulina se une al receptor, se inician vías de señalización complejas que van a permitir la translocación del transportador GLUT4, hacia la membrana plasmática para llevar a cabo el transporte de la glucosa en sangre hacia el interior de la célula (6). La

función de señalización del receptor termina en el momento en que este es fosforilado en los residuos de serina/treonina en la región intracelular para su desensibilización y finalmente esto permite la internalización del receptor (7,8).

Diagnóstico de DM

Para realizar un diagnóstico adecuado se requiere determinar la glicemia en ayuno, aleatoria y hemoglobina glicada (HbA1C) plasmática. Si el sujeto tiene ≥ 126 mg/ml de azúcar sérica en ayuno y/o ≥ 200 mg/dl de azúcar sérica en una muestra aleatoria y/o 6.5% de HbA1C plasmática, entonces se hace el diagnóstico de DM. Las complicaciones micro y macrovasculares son altamente prevalentes en este tipo de pacientes (9).

Infecciones en pacientes con Diabetes Mellitus

La asociación entre diabetes mellitus (DM) y el riesgo de infecciones es aceptada como frecuente en la práctica clínica habitual (10). Sin embargo, la evidencia para soportar dicha asociación es escasa (11). Existen estudios que apoyan la idea de una mayor susceptibilidad y frecuencia para las infecciones bacterianas, mientras que otros hacen hincapié en la mayor severidad para las infecciones cuando éstas tienen lugar, en particular las provocadas por microorganismos no usuales incluyendo los hongos (12). Un estudio reciente señala la existencia de un mayor riesgo de infecciones respiratorias y cutáneas cuando se compara con enfermos crónicos de otra patología (13). En los pacientes diabéticos con control

metabólico aceptable, la frecuencia de infecciones parece ser similar a la encontrada en la población general, pero la incidencia es alta si existe un mal control (14). La frecuencia de infecciones cutáneas sería mayor en los diabéticos mal controlados (hemoglobina glicada (HbA1c) $>7,2\%$) (15). Algunos no encuentran diferencias significativas en la presentación de infecciones con relación al grado de control metabólico de la diabetes, incluso en los sometidos a cirugía de alto riesgo (16). No existen datos evidentes que relacionen la incidencia de infecciones con el control metabólico en estos pacientes. Recientemente se ha señalado que el buen o mal control de la DM no incrementa el riesgo en las mujeres incluidas en este estudio, de padecer infección urinaria (ITU) (17).

Las dificultades asociadas con el riesgo de infección en pacientes con diabetes o solo se debe a un desequilibrio en el metabolismo de la glucosa, sino a que también es una condición inflamatoria crónica caracterizada por alteraciones en los perfiles de lípidos y neuropatía, así como enfermedades vasculares y renales, en donde cada uno de estos cambios se ha reportado que alteran la respuesta a los microorganismos patógenos.

Existen reportes que han identificado a la DM como un factor de riesgo independiente para la mortalidad (18-20), mientras otros no encontraron asociación entre la DM y la mortalidad en infecciones clásicas como neumonía (21) o sepsis severa (22).

A pesar del hecho que la DM parece ser un factor de riesgo independiente, existen algunos aspectos que unen a la diabetes con infecciones: 1) pacientes con diabetes son más propensos a presentar algunos tipos de infecciones y 2) los

pacientes con diabetes son más susceptibles a complicaciones cuando estos desarrollan una infección. Además, la DM parece incrementar la probabilidad de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* (23).

Diabetes y respuesta inmune

Los datos generados al día de hoy no demuestran con claridad si existe una respuesta inmune adaptativa alterada en los pacientes con DM2, incluso algunos estudios muestran que la respuesta a vacunas se encuentra preservada. Es decir, se ha visto que mientras la respuesta primaria de anticuerpos dependientes e independientes de células T no se ve afectada en DM2 (24,25).

Interesantemente, se ha observado que las vitaminas también tienen una disminución durante el desarrollo de la DM2, entre las que se cuentan vitaminas C y D, recordando que la vitamina C tiene un efecto antiviral y modula la respuesta inmune, haciendo que la respuesta del sistema inmunológico no sea excesiva y esto es a través de la inhibición de factores inflamatorios como IL-6 y TNF- α . También tiene participación en la activación de células T, B y NK. Por tanto, una deficiencia de esta vitamina se asocia con una mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones (26)

Por su parte, la vitamina D ayuda en la estimulación de la producción de péptidos antimicrobianos como la catelicidina y defensinas, las cuales facilitan la eliminación de microorganismos patógenos. Esta vitamina ayuda a modular la respuesta inmunitaria a través de una disminución en la respuesta inflamatoria de células T tipo 1 (Th1) y

permitiendo con esto una respuesta anti-inflamatoria (Th2) (27).

Cuando el sistema inmune se ve alterado y la inflamación se mantiene en las personas con DM2 sin control metabólico, esta provoca un aumento en el riesgo de desarrollar infecciones y hasta dos veces más la probabilidad de muerte en comparación con las personas que no tienen DM2 (28).

La activación celular inmune se encuentra alterada y el ambiente inflamatorio tiene un papel esencial en la progresión de la DM2 (29). En este contexto, la inflamación crónica se debe a los macrófagos y neutrófilos, que está directamente relacionado a la inducción de resistencia a la insulina (30). Se ha observado que pacientes con DM2 presentan números elevados de leucocitos circulantes que expresan niveles altos de genes inflamatorios y que el control de la glicemia puede revertir la situación (31).

Diabetes y microbiota.

Hay evidencia de que la microbiota y sus alteraciones también están implicados en la patogénesis de diversas enfermedades como las enfermedades gastrointestinales, cáncer y algunos trastornos metabólicos como la DM (Hooper, 2002). Desde el punto de vista metabólico, la microbiota intestinal puede modular la acumulación de lípidos, el contenido de lipopolisacáridos y la producción de ácidos grasos de cadena corta, que afectan la señalización de la insulina. (32)

Se sabe que la microbiota intestinal normal puede variar de persona a persona y que pueden existir alteraciones en el equilibrio de

la misma, lo que se denomina disbiosis. Una de las principales causas de este desequilibrio son los niveles elevados de glucosa ocasionados por la DM. Se ha demostrado el aumento de bacteroides y disminución de cepas de clostridiales en la microbiota de pacientes con DM al compararlos con individuos sanos (33).

Algunos estudios han reportado cambios en la microbiota intestinal asociados a la DM. Estos estudios se realizaron en diferentes tipos de poblaciones y utilizaron diferentes métodos para el análisis de la microbiota intestinal, lo cual podría explicar algunas de las diferencias en sus resultados. Larsen et. al. observaron que los pacientes con diabetes presentaban aumento en la abundancia de Firmicutes y Betaproteobacterias, así como una disminución en la abundancia de la clase Clostridiales (34).

Diabetes y COVID-19

La resistencia a la insulina en la DM2 resulta en un aumento de las citocinas inflamatorias y una disminución en la función de GLUT-4, que ayuda a transportar la glucosa en las células, provocando hiperglicemia (35). También es frecuente que las personas con DM2 presenten varias alteraciones, entre ellas sobrepeso/obesidad. La obesidad favorece un estado de inflamación subclínica crónica, con la presencia de citocinas como IL-1, IL-6 y TNF- α , al igual que en la diabetes (36).

Se ha demostrado que concentraciones altas de glucosa modifican la actividad pulmonar y su función, así como también favorece un aumento en la replicación viral (37). En pacientes con DM2 se observa un aumento en la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), receptor importante

para la entrada de SARS-CoV-2. (26), por lo que, en condiciones de hiperglicemia se favorece la entrada y replicación del virus. Además, ECA2 también se encuentra en páncreas, por lo que al ingresar SARS-CoV-2 a las células β pancreáticas, éstas son dañadas, lo que deriva en una hiperglicemia crónica que desencadena cetoacidosis diabética (38)

Conclusión

La relación entre la diabetes y el desarrollo de infecciones, aunque se considera como un factor de riesgo, no es concluyente. Los datos sugieren que un mal control glicémico y el riesgo a estas, se debe a las comorbilidades que estén presentes, así como a procesos crónicos. Considerando que la diabetes es una enfermedad multifactorial y compleja, que se relaciona con varias alteraciones metabólicas, no es posible correlacionar la susceptibilidad a las infecciones con una sola vía o tipo celular.

Breve Semblanza Dr. Victor M. Bautista de Lucio
Biólogo, Facultad de Ciencias, UNAM

Dr. En Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, UNAM

Investigador Titular Tiempo Completo
Laboratorio Microbiología y Proteómica Ocular,
2008-actual.

Coordinador Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología "Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana" I.A.P. 2020-actual.
Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 1

Referencias

1. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN and Januszewski AS. (2015) Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud*, 12(1-2), 159. <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.159>
2. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Berenson GS and Chen W. Correlates of age onset of type 2 diabetes among relatively young black and white adults in a community: The Bogalusa heart study. (2012) *Diabetes Care*, 35(6), 1341. <https://doi.org/10.2337/dc11-1818>
3. Wei GS, Coady SA, Goff DC, Brancati FL, Levy D, Selvin E, Vasan RS and Fox CS. Blood pressure and the risk of developing diabetes in African American and whites: ARIC, CARDIA, and the Framingham heart study. (2011). *Diabetes Care*, 34(4), 873. <https://doi.org/10.2337/dc10-1786>
4. Wang J, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Wareham NJ and Forouhi NG. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes the European prospective investigation of cancer (EPIC)-norfolk study. (2008). *Diabetes Care*, 31(11), 2120. <https://doi.org/10.23337/dc08-1085>.
5. Sharabi Y: Management of the unholy trinity diabetesobesity-hypertension (diabetesotension). *Diabetes Metab Res Rev*. 2012. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2371>
6. Chen Y, Wang Y, Zhang J, Deng Y, Jiang L, Song, Wu XS, Hammer JA, Xu T, Lippincott-Schwartz J: Rab10 and myosin-Va mediate insulin-stimulated GLUT4 storage vesicle translocation in adipocytes. *J Cell Biol*. 2012; 198: 545-560.
7. Cipolletta E, Campanile A, Santulli G, Sanzari E, Leosco D, Campiglia P, Trimarco B, Iaccarino G: The G protein coupled receptor kinase 2 plays an essential role in beta-adrenergic receptor-induced insulinresistance. *Cardiovasc Res*. 2009; 84: 407-415.
8. Stöckli J, James DE: Insulin action under arrestin. *Cell Metab*. 2009; 9: 213-214.
9. Kerner, W., J. Bruckel, and A. German Diabetes, Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014. 122(7): p. 384-6.
10. McMahon MM, BistrrianBR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1-9.
11. Nirmal J, Caputo GM, Weitkamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1999; 341:1906-1912.
12. Bartelink M.L, Hoek L, Freriks J.P: Infections in patients with type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40: 15-19.
13. M. C. Martín Muñoz, A. Gómez de la Cámara, F. Hawkins. Riesgo de infecciones habituales en diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol* 2002; 18: 21-27.
14. Pozzilli P, Signore A, Leslie RDG. Infections, Immunity and Diabetes. En: *International Textbook of Diabetes Mellitus 2nd Ed*, Alberti KGMM et al, editors. England: John Wiley & Sons, 1997 vol II, p. 1231.
15. G. Romano, G. Moretti, A. Di Benedetto. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 101-106.
16. Crock PA, Ley CJ, Martin IK, Alford FP, Best JD. Hormonal and metabolic changes during hypothermic coronary artery bypass surgery in diabetic and non diabetic subjects. *Diabet Med* 1988; 5: 47-52.
17. Suzanne e, Ronald P, Marielle J.L. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1737-1741.
18. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-841.
19. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL: Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. *Diabetes Care* 2001; 24: 1044-1049.
20. Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, Kellum JA, Harris TB, Bauer D, Satterfield S, Angus DC: The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax* 2010; 65: 870-877.
21. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT: Hospitalized

- community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 766–772.
22. Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD, Bernard GR, van der Poll T: Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38: 539–545.
23. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906–1912.
24. Eibl N, Spatz M, Fischer GF, Mayr WR, Samstag A, Wolf HM, Scherthaner G, Eibl MM: Impaired primary immune response in type-1 diabetes: results from a controlled vaccination study. *Clin Immunol* 2002; 103: 249–259
25. Pozzilli P, Gale EA, Visalli N, Baroni M, Crovari P, Frighi V, Cavallo MG, Andreani D: The immune response to influenza vaccination in diabetic patients. *Diabetologia* 1986; 29: 850–854
26. Carr, A., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
27. Bae, M., & Kim, H. (2020). Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(22), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
28. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* (2011) 11:98-107
29. Atashzar MR, Daryabor G, Kabelitz D and Kalantar K. Pyrin and hematopoietic interferon-inducible nuclear proteina domain proteins: innate immune sensors for cytosolic and nuclear DNA. *Crit Rev Immunol* (2019) 39: 275-288.
30. Fang X, Dorcelly B, Ding X-P, Yin S, Son N-H, Hu S-L. Glycemic reduction alters white blood cell counts and inflammatory gene expression in diabetes. *J Diabetes Compl* (2018) 32:1027-1034.
31. Hooper LV, Midtvedt T and Gordon JI. How host microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 283-307.
32. Delzenne NM, Cani PD, Everard A, Neyrinck, and Bindels LB. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 2206-2217.
33. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Waleed Abu Al-Soud, Sorensen SJ, Hansen LH and Jakobsen M. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010; 5(2).
34. Hodgson, K., Morris, J., Bridson, T., Govan, B., Rush, C., & Ketheesan, N. (2015). Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*, 144(2), 171–185. <https://doi.org/10.1111/imm.12394>
35. Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2020). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, 16(5), 442–449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
36. Hill, M. A., Mantzoros, C., & Sowers, J. R. (2020). Commentary: COVID-19 in Patients with Diabetes. *Metabolism*, 154217. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
37. Chee, Y. J., Tan, S. K., & Yeoh, E. (2020). Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(5), 1104–1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
-

Victor Manuel Bautista de Lucio
Microbiología y Proteómica Ocular, Unidad de Investigación
Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana”
I.A.P. E-mail: vbautistal@institutodeoftalmologia.org
Teléfono: 54421700 ext 3207