

Diabetes tipo 2, trastornos inmunitarios e infecciones: ¿Causa o consecuencia?

Dr. Renate Schied (Graz, Austria)

Factores de riesgo

Caso clínico

Diagnóstico

Plan de tratamiento

Evolución

Estado actual

Conclusiones

Bibliografía

Introducción ○ ○ ○



Según la Organización Mundial de la Salud, la diabetes afecta a unos 422 millones de personas en todo el mundo¹. Se trata de una enfermedad metabólica crónica caracterizada por unos niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) y que se asocia con diversos síntomas. Entre ellos, dependiendo de la gravedad o la duración del estado hiperglucémico, aparece fatiga, mayor sensación de sed y necesidad de orinar, y daños persistentes o trastornos funcionales en distintos tejidos y órganos (ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos)¹. Existen diferentes tipos de diabetes:

- ▶ Diabetes tipo 1.
- ▶ Diabetes tipo 2.
- ▶ Otras formas específicas de diabetes (incluidos los trastornos del páncreas exocrino, la diabetes juvenil de inicio en la madurez y la diabetes autoinmune latente del adulto).
- ▶ Diabetes gestacional.

La diabetes tipo 2 es la forma más común, ya que representa más del 90% de los casos. Además de factores de predisposición genética, dependiendo del tipo de diabetes, una mala alimentación o un estilo de vida poco saludable (como la falta de ejercicio físico), así como el sobrepeso y la obesidad, desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad.

Como veremos a continuación, las infecciones e inflamaciones crónicas también se consideran factores de riesgo². Paralelamente, la diabetes puede aumentar asimismo la propensión de los pacientes a padecer infecciones. Pondremos el foco en la diabetes tipo 2, aunque muchas de las afirmaciones son válidas también para otros tipos de diabetes.

Las infecciones y las inflamaciones crónicas como factores de riesgo de la diabetes tipo 2

Las infecciones e inflamaciones de carácter crónico pueden favorecer el desarrollo de una diabetes tipo 2, especialmente en pacientes con disfunciones metabólicas preexistentes, como la prediabetes². De hecho, en la práctica, esta enfermedad suele diagnosticarse poco después de que el paciente supere una infección.

Así, por ejemplo, algunos estudios demuestran que las infecciones por citomegalovirus, entre otras, pueden reducir la sensibilidad sistémica a la insulina y aumentar el riesgo de padecer una diabetes de tipo 2^{3,4}. Esto se debe a que las infecciones inician una respuesta inmune antiviral que se asocia con la producción de citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 (IL-1) o la interleucina 6 (IL-6)². Estos factores inflamatorios pueden provocar una resistencia a la insulina a través de diferentes mecanismos. Además de las infecciones, la obesidad, se considera también una causa importante de inflamación crónica de bajo grado y, por tanto, puede favorecer la aparición de la enfermedad.

La diabetes tipo 2 como factor de riesgo de trastornos inmunitarios e infecciones

Inversamente, diversos estudios han demostrado que la diabetes tipo 2 aumenta la susceptibilidad a las infecciones, así como su duración, e influye negativamente en la morbilidad y la mortalidad asociadas a las mismas. Esto se debe, entre otros factores, al hecho de que los trastornos metabólicos asociados a la diabetes, como la hiperglucemia, afectan negativamente a los mecanismos de defensa del organismo. Así, los niveles elevados de glucosa en sangre se han asociado a los siguientes desarreglos inmunitarios^{2,5}:

- ▶ Alteración en la producción de citoquinas (incluyendo IL-12 e IFN- γ).
- ▶ Reducción de la activación de las células dendríticas.
- ▶ Disminución del reclutamiento de leucocitos.
- ▶ Reducción de la capacidad de fagocitosis de los macrófagos y granulocitos neutrófilos.
- ▶ Alteración de las funciones de las células efectoras (incluidas las células citotóxicas y las células NK).

La hiperglucemia también favorece la proliferación de diversos patógenos y, como se ha mencionado anteriormente, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en sangre que muestran los pacientes diabéticos, agravan el riesgo de complicaciones en el caso de infección. Esto se ha hecho evidente durante la pandemia de la COVID 19 en los dos últimos años⁶.

En resumen, es fundamental incluir las infecciones y las inflamaciones crónicas en el procedimiento diagnóstico y en el manejo terapéutico de los pacientes con diabetes y de las personas con predisposición a padecerla ya que puede evitar complicaciones. A continuación, se presenta un caso clínico que resalta la importancia de detectar y tratar las influencias microbianas y los trastornos inmunitarios derivados.

Caso clínico



Paciente 80 años



Hombre



Diabetes tipo 2, aunque con unos niveles de glucosa en sangre estables, hipertensión y obesidad. Hasta los 75 años de edad nunca antes había estado enfermo.



Durante un chequeo rutinario, se le detecta una bajada drástica en los niveles de ferritina, sin causa aparente. Además, remite disnea, a raíz de la cuál se le colocan de forma profiláctica dos stent.

Cuando acude a mi consulta, el paciente refiere que, desde esta intervención, siente dolores errantes, que migran a distintas partes del cuerpo. Esto le impide, además, sacar bien cuando juega al tenis.

Diagnóstico

El tipaje linfocitario (*Figura 1*) muestra valores muy bajos en el recuento de linfocitos totales. Las células T4 están dentro del intervalo normal, pero las células T8 y las células T8 citotóxicas están por debajo, lo que indica una menor capacidad de defensa del sistema inmunitario frente a los patógenos intracelulares. Por lo tanto, se puede observar no adaptabilidad global del sistema inmunitario, asociada a hiporreactividad. También, se observa una “imagen en catedral” muy pronunciada en la zona intracelular. Los altos niveles de células T reguladoras indican un aumento de la tolerancia.

Tipaje linfocitario

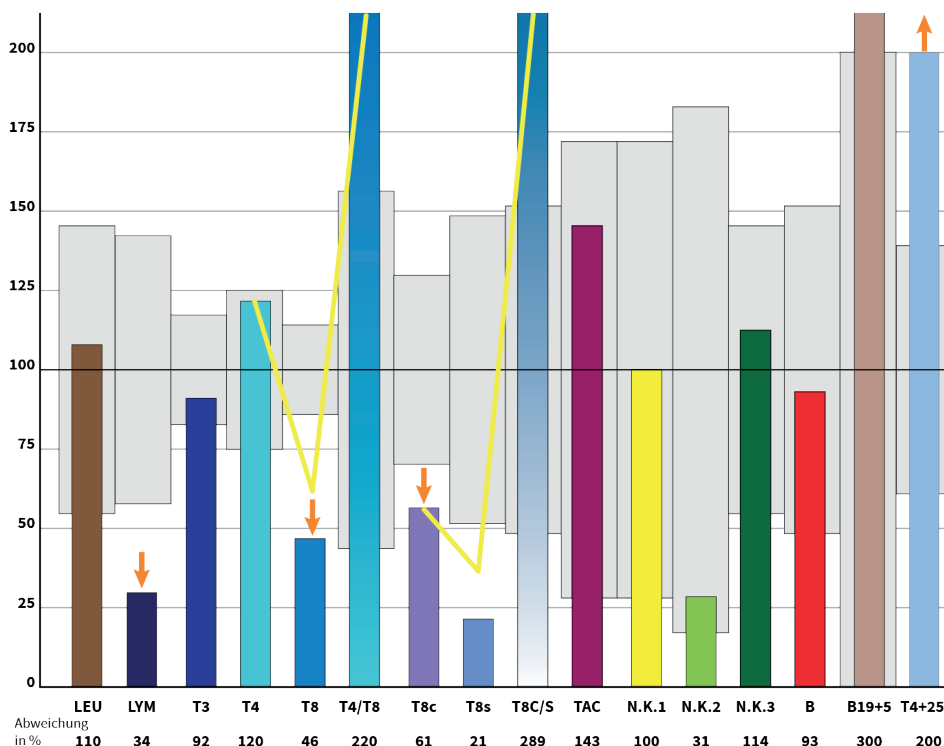
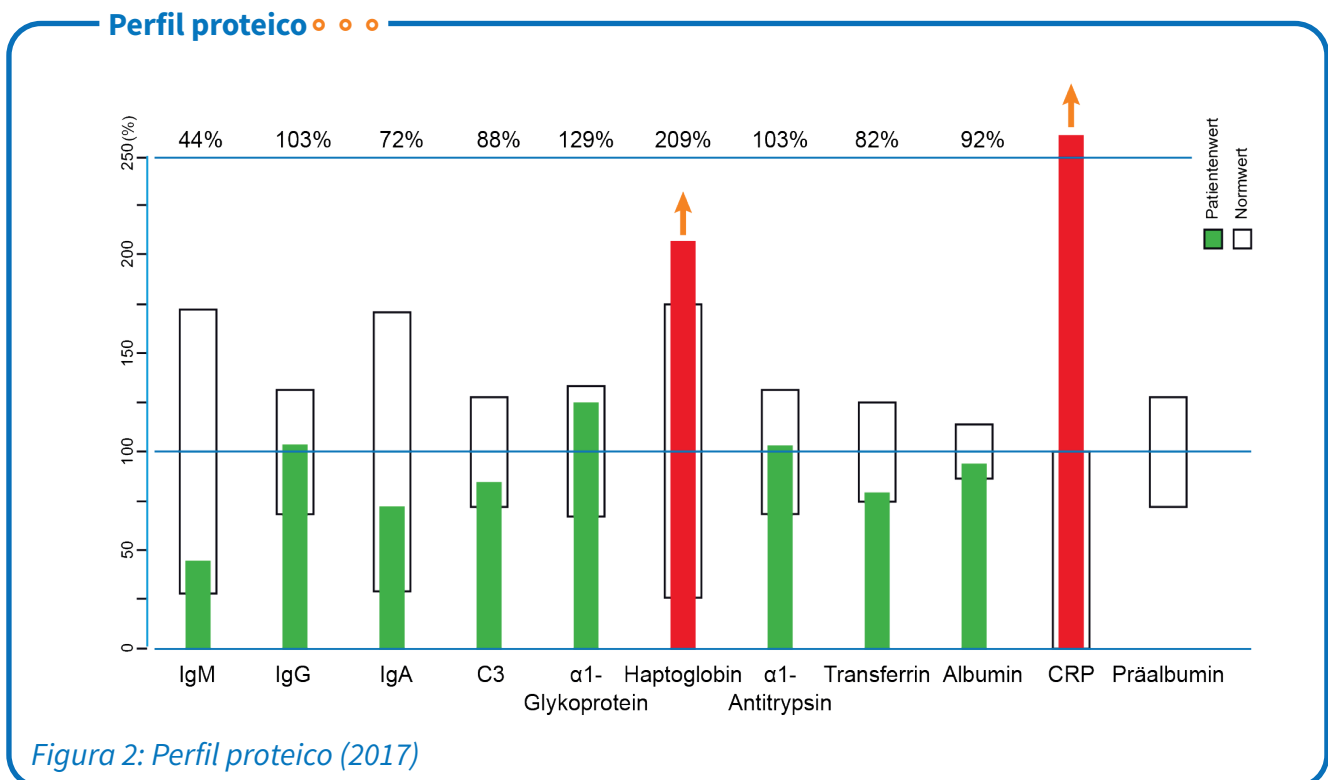


Figura 1: Tipaje linfocitario (2017)

Por otro lado, el perfil de proteínas séricas (*Figura 2*) muestra niveles muy elevados de haptoglobina y proteína C reactiva (PCR), que son signos de procesos inflamatorios.



La serología (realizada por inmunofluorescencia - IFT) muestra valores muy elevados de anticuerpos de tipo IgG contra el virus varicela-zoster (VVZ) (antic. IgG VVZ 1:10240, ref. <1:20), lo que apunta a una reactivación pronunciada de este virus. La serología del virus de Epstein-Barr (VEB) es prácticamente normal.

Plan de tratamiento

- ▶ **Fórmula de microimmunoterapia ZONA:** destinada a apoyar el sistema inmunitario en las infecciones o reactivaciones del VVZ (contenido de 2 cápsulas/día durante 2 meses y después continuar con el contenido de 1 cápsula/día durante otros 4 meses).
- ▶ **Suplementación con vitamina D3:** 20000 UI/día (valor del paciente por debajo del intervalo normal: 19 ng/ml).

Evolución y seguimiento

Los dolores corporales desaparecieron por completo durante el tratamiento.

Medio año después, el perfil proteico muestra una mejora de los parámetros inflamatorios: la PCR y la haptoglobina han disminuido significativamente y se encuentran dentro del intervalo de la normalidad.

Por otro lado, los títulos de anticuerpos VVZ han disminuido claramente en comparación con la serología (IFT) realizada hace medio año (antic. IgG VVZ 1:2560, ref. <1:20). Sin embargo, siguen siendo demasiado elevados, por lo que este virus representa una carga importante para

el sistema inmunitario. Es por ello que se aconseja continuar el tratamiento con la fórmula de microimmunoterapia ZONA (contenido de 1 cápsula/día) durante otros 6 meses.

En este tiempo los niveles de glucemia han permanecido sin demasiadas fluctuaciones, con lo que el estado del paciente se ha mantenido estable.

Evolución posterior y estado actual

En el curso posterior, el tratamiento se ajusta según los resultados de las analíticas y el estado clínico del paciente. Actualmente, presenta un buen estado general y sigue jugando al tenis con frecuencia. Según su mujer, come muchos dulces y también ha vuelto a ganar peso. El paciente se encuentra bien y por ello decide pausar el tratamiento.

Conclusiones

El sistema inmunitario sigue recibiendo muy poca atención en el manejo terapéutico de los pacientes con diabetes tipo 2. Sin embargo, cada vez son más los estudios en el campo del metabolismo inmunitario que demuestran las estrechas interacciones que existen entre los procesos inmunitarios y metabólicos de esta enfermedad. La inflamación crónica de bajo grado causada por las infecciones persistentes y la obesidad, entre otros factores, puede favorecer el desarrollo de la diabetes tipo 2. Y a la inversa, las alteraciones metabólicas que tienen lugar en el contexto de esta enfermedad pueden afectar al sistema inmunitario y aumentar la susceptibilidad a las infecciones y sus consecuencias.

Como se ilustra en el ejemplo clínico, las herramientas diagnósticas del estado inmunitario como el tipaje linfocitario, la serología y el perfil proteico, pueden ser útiles para detectar los trastornos inmunitarios y las influencias microbianas. La microimmunoterapia puede ser muy beneficiosa para ayudar al sistema inmunitario a hacer frente a los patógenos, así como para hacer frente a la inflamación crónica.

Bibliografía

1. World Health Organization. Diabetes. Online abrufbar unter: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. Turk Wensveen T, Gašparini D, Rahelić D, Wensveen FM. Type 2 diabetes and viral infection; cause and effect of disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108637.
3. Šestan M et al. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity. *Immunity.* 2018;49(1):164-177.e6.
4. Yoo SG, Han KD, Lee KH, La Y, Kwon DE, Han SH. Impact of Cytomegalovirus Disease on New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Population-Based Matched CaseControl Cohort Study. *Diabetes Metab J.* 2019;43(6):815-829.
5. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-449.
6. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;e3319.