

Caracterización del estado inmunometabólico de los pacientes con diagnóstico de pie diabético

Characterization of the immunometabolic status of patients
with diagnosis of diabetic foot

Roberto Jesús Álvarez Hidalgo^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1207-4528>

Odalys Escalante Padrón² <https://orcid.org/0000-0003-4874-7915>

Gretel Álvarez Escalante³ <https://orcid.org/0000-0001-5363-5569>

¹Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenéch”. Camagüey, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Carlos J. Finlay”. Camagüey, Cuba.

³Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rjesus.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El pie diabético es una alteración clínica inducida por la hiperglucemia mantenida, con o sin isquemia y previo traumatismo, lesión y/o ulceración del pie. La hiperglucemia favorece las infecciones, pero no potencia el crecimiento bacteriano, lo que sugiere la participación del sistema inmune en esta susceptibilidad.

Objetivo: Caracterizar el estado inmunometabólico de los pacientes con diagnóstico pie diabético.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 25 pacientes ingresados con diagnóstico de pie diabético, entre septiembre y diciembre de 2018 en el Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenéch”. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, formas clínicas de presentación del pie diabético, complementos 3 y 4, inmunoglobulinas G y A, y hemoglobina glucosilada. Se empleó la estadística descriptiva para el análisis de los datos.

Resultados: El sexo femenino representó el 60 % y los pacientes con más de 70 años el 40 %. La inmunoglobulina G sérica se encontró disminuida en un 28 % de los pacientes

con pie diabético y aumentada en otro 28 %. La hemoglobina glucosilada reflejó un desbalance en el 48 % de los casos. De los pacientes con descontrol metabólico, 8 (32 %) mostraron alteraciones de la inmunoglobulina G y 2 del componente C3.

Conclusiones: Existió un grupo de pacientes con pie diabético que presentaron alteraciones inmunológicas variables y/o descontrol metabólico. Estos podrían beneficiarse con un manejo integral a partir del uso de inmunoterapia y la prevención de complicaciones infecciosas del pie diabético.

Palabras clave: diabetes mellitus; pie diabético; estado inmune, control metabólico.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot is a clinic alteration induced by persistent hyperglycemias, with or without ischemia and previous trauma, lesion and/or ulceration of the foot. Hyperglycemia favours infections, but it does not increase the bacterial growth which suggests the participation of the immune system in this sensitivity.

Objective: To characterize the immunometabolic status of patients with diagnosis of diabetic foot.

Methods: It was carried out a descriptive, cross-sectional study in 25 patients hospitalized with diagnosis of diabetic foot among September and December, 2018 in “Manuel Ascunce Domenech” University Hospital. The studied variables were: age, sex, clinical forms of diabetic foot, complement 3 and 4, G and A, immunoglobulins and glycosylated hemoglobine. It was used descriptive statistic for data analysis.

Results: Females represented the 60% and patients older than 70 years were the 40%. Seric G immunoglobulin was found as decreased in 28% of the patients with diabetic foot and increased in the 28%. Glycosylated hemoglobine presented unbalanced in 48% of the cases. From the patients with metabolic decontrol, 8 (32%) showed alterations of G immunoglobulin and 2 in the component C3.

Conclusions: There was a group of patients with diabetic foot who presented variable immunological alterations and/or metabolic decontrol. Those patients can benefit with an integral management using immunotherapy and the prevention of infectious complications of the diabetic foot.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic foot; immune status; metabolic control.

Recibido: 09/03/2020

Aceptado: 08/06/2020

Introducción

El pie diabético (PD) constituye un problema de salud mundial. Los pacientes presentan lesión y/o ulceración del pie, inducida por la hiperglucemia mantenida, con o sin existencia de isquemia y previo desencadenante traumático. El PD constituye el 3 % de los ingresos hospitalarios de los diabéticos, entre el 60 %-70 % de estos casos presentan infección, esta última responsable de la estadía hospitalaria prolongada.⁽¹⁾

La hiperglucemia pudiera favorecer las infecciones, pero la glucosa no potencia el crecimiento bacteriano, hecho que sugiere la participación del sistema inmune en esta susceptibilidad.⁽²⁾ Las alteraciones en el sistema inmune promueven la inflamación y la resistencia a la insulina, y están relacionadas con fagocitosis, quimiotaxis, síntesis de citocinas proinflamatorias, desbalance en las células Th1, Th17 y T reguladora, disminución en la síntesis de anticuerpos y del sistema del complemento.^(3,4,5,6) Existe una relación entre la diabetes mellitus (DM) y las infecciones; en el pie diabético se detectan gérmenes como el *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, gram negativos o anaerobios.^(7,8)

La disfunción celular de la inmunidad innata es significativa en la DM de tipo 2, con activación crónica e incremento de citocinas proinflamatorias;^(9,10,11,12) esto contribuye a la disfunción de las células β pancreáticas y agrava las complicaciones del diabético. La acumulación de macrófagos interfiere con el proceso de fagocitosis en la diabetes.^(10,13)

El elemento inmunológico no resulta bien identificado en la práctica médica asistencial y puede variar según la presentación clínica del pie diabético. La descripción del estado inmunológico permitiría a los médicos angiólogos asistenciales seleccionar una inmunoterapia adecuada de apoyo en caso de que existieran alteraciones inmunológicas. Debido a la multifactorialidad implicada en la evolución del paciente con pie diabético, tanto los factores inmunológicos secundarios como el control metabólico mediante la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) constituyen un pilar importante en el manejo integral de dicho paciente. Por tal motivo, se propuso como objetivo caracterizar las alteraciones del estado inmunometabólico de los pacientes con pie diabético.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 25 pacientes diabéticos de tipo 2 con diagnóstico de pie diabético, los cuales fueron ingresados en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenéch” de Camagüey, en el período comprendido entre septiembre y diciembre de 2018. Se excluyeron del estudio los pacientes diabéticos sin estudio inmunológico completo.

Todos los pacientes incluidos dieron su consentimiento para utilizar sus datos en el estudio.

Las variables fueron: edad, sexo (femenino y masculino), tipo de pie diabético, inmunoglobulina G (IgG), componente 3 (C3) del sistema complemento y HbA1c.

Se trabajó con suero obtenido de sangre venosa periférica sin anticoagulante, en el que se determinaron las concentraciones séricas de los parámetros del sistema inmunológico y el porcentaje de HbA1c; ambos por métodos turbidimétricos que utilizaron el autoanalizador bioquímico New INLAB 240 (Italia) del laboratorio de inmunología del hospital.

Los valores de referencias del prospecto del diagnosticador para los parámetros inmunológicos fueron los siguientes:

- C3: 1,0-2,0 g/L
- IgG: 8,8-16,0 g/L

Se trabajó con los siguientes criterios para agrupar los resultados:

- Normal: cuando los valores están en el rango.
- Disminuido: cuando los valores están por debajo del límite inferior del rango.
- Aumentado: cuando los valores son mayores que el límite superior del rango.

Se consideró la HbA1c normal cuando los valores se encontraban entre 4,5 % y 7 %; dudosa si estaban entre 7 % y 8,5 %; y por encima de 8,5 %, patológica (desequilibrio metabólico).

La edad se estratificó en 4 grupos:

- Menor o igual a 50 años.
- Entre 51 y 60 años.
- Entre 61 y 70 años.
- Mayor de 70 años.

Se utilizaron las siguientes clasificaciones etiopatogénicas del profesor *McCook*⁽¹⁴⁾ para agrupar las formas clínicas de presentación del pie diabético:

- Neuroinfeccioso: incluye el mal perforante plantar (con y sin osteomielitis), el absceso, la celulitis y el flemón difuso.
- Isquémico: incluye la úlcera isquémica, la gangrena y la gangrena en parche.
- Mixto: incluye el isquémico infectado.

Se llenó una base de datos con los resultados de todas las variables en una planilla Excel, las cuales se procesaron estadísticamente con la ayuda del Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v25.0 para Windows.

Las variables cuantitativas fueron transformadas en cualitativas y se resumieron en frecuencias absolutas y relativas. Se trabajó con un nivel de confiabilidad del 95 % ($\alpha = 0,05$).

Resultados

Más de la mitad de los pacientes con pie diabético correspondieron al sexo femenino y el grupo de edad más frecuente fue el de mayores de 70 años, seguido de aquellos entre 61 y 70 años (Tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de los pacientes con pie diabético según grupo de edades y sexo

| Grupo de edades (años) | Sexo | | | | Total | |
|------------------------|----------|---|-----------|----|-------|---|
| | Femenino | | Masculino | | n | % |
| | n | % | n | % | | |
| Menor o igual a 50 | 1 | 7 | 1 | 10 | 2 | 8 |

| | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|-----|
| Entre 51 y 60 | 1 | 7 | 3 | 30 | 4 | 16 |
| Entre 61 y 70 | 5 | 33 | 4 | 40 | 9 | 36 |
| Mayor de 70 | 8 | 53 | 2 | 20 | 10 | 40 |
| Total | 15 | 60 | 10 | 40 | 25 | 100 |

Fuente: Registro de los pacientes.

Los valores de los componentes del sistema complemento indicaron que la quinta parte de los pacientes tuvieron disminución del componente C3 (distribuidos entre pie diabético neuroinfeccioso, pie diabético isquémico y pie diabético mixto) (Tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de los pacientes con pie diabético según sus formas de presentación clínica y los valores del C3

| Forma de presentación clínica del pie diabético | Valores del complemento 3 (C3) | | | | Total | |
|---|--------------------------------|----|------------|----|-------|-----|
| | Normal | | Disminuida | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Neuroinfeccioso | 11 | 85 | 2 | 15 | 13 | 52 |
| Isquémico | 2 | 50 | 2 | 50 | 4 | 16 |
| Mixto | 7 | 88 | 1 | 12 | 8 | 32 |
| Total | 20 | 80 | 5 | 20 | 25 | 100 |

Fuente: Registro de los pacientes.

Los niveles séricos de IgG fueron normales en casi la mitad de los pacientes y se encontraron disminuidos en casi un tercio; entre estos últimos, el 30 % pertenecía al grupo de pie diabético neuroinfeccioso. En contraste, se observó un aumento de las concentraciones séricas de IgG en un tercio de los pacientes (equitativo entre pacientes con pie diabético neuroinfeccioso y el mixto) (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de los pacientes con pie diabético según sus formas de presentación clínica y los valores de la IgG

| Forma de presentación clínica del pie diabético | Valores de inmunoglobulina G (IgG) | | | | | | Total | |
|---|------------------------------------|----|------------|----|-----------|----|-------|----|
| | Normal | | Disminuida | | Aumentada | | | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Neuroinfeccioso | 6 | 46 | 4 | 30 | 3 | 24 | 13 | 52 |
| Isquémico | 2 | 50 | 1 | 25 | 1 | 25 | 4 | 16 |

| | | | | | | | | |
|-------|----|----|---|----|---|----|----|-----|
| Mixto | 3 | 38 | 2 | 24 | 3 | 38 | 8 | 32 |
| Total | 11 | 44 | 7 | 28 | 7 | 28 | 25 | 100 |

Fuente: Registro de los pacientes.

El control metabólico según HbA1c reflejó un desbalance en el 48 % de la población estudiada; de ellos la mitad correspondió al grupo de pacientes con pie diabético mixto. Dentro de los pacientes con descontrol metabólico, 8 mostraron alteraciones en las concentraciones séricas de IgG y 2 en las de C3 (Tabla 4).

Tabla 4 - Distribución de los pacientes con pie diabético según sus formas de presentación clínica y el resultado del control metabólico

| Forma de presentación clínica del pie diabético | Control metabólico HbA1c | | | | Total | |
|---|--------------------------|----|------------|----|-------|-----|
| | Normal | | Desbalance | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Neuroinfeccioso | 8 | 62 | 5 | 38 | 13 | 52 |
| Isquémico | 3 | 75 | 1 | 25 | 4 | 16 |
| Mixto | 2 | 25 | 6 | 75 | 8 | 32 |
| Total | 13 | 52 | 12 | 48 | 25 | 100 |

Nota: HbA1c (hemoglobina glucosilada).

Fuente: Registro de pacientes.

Discusión

Los diabéticos entre la séptima y octava décadas de vida presentan un deterioro orgánico y desarrollan complicaciones severas de la enfermedad, entre ellas el pie diabético y las infecciones, fenómenos asociados a la inmunosenescencia.

En este estudio predominaron los individuos con más de 70 años, resultado que coincide con *Lepedda* y otros,⁽¹⁵⁾ que encontraron una media para la edad de 72,2 años con una desviación estándar de 7,7 años.

El sexo femenino predominó en la muestra, y fue relevante que el mayor número de mujeres se ubicara en el grupo de más de 70 años, lo que se correspondió con que el indicador de esperanza de vida resultara superior en las mujeres que en los hombres, independientemente de su enfermedad de base; sin embargo, en el trabajo de *Lepedda* y otros⁽¹⁵⁾ se describió lo contrario, con una relación 14:1 a favor del sexo masculino.

El haber encontrado un 20 % de pacientes que presentaron una disminución en la concentración sérica de C3 pudiera explicarse por la inmunidad innata, la que resulta relevante en la defensa contra infecciones bacterianas. La fagocitosis es un mecanismo que integra elementos celulares y humorales; en particular, el componente C3 del sistema de complemento tiene crucial importancia en esta función, razón por la que su disminución implica el desarrollo de cuadros sépticos severos en los pacientes.

Hostetter⁽¹⁶⁾ señaló que la unión de la glucosa al sitio bioquímicamente activo del complemento C3 inhibe la unión de esta proteína a la superficie microbiana y perjudica la opsonización; además, *Ahrén* y otros⁽¹⁷⁾ agregaron el papel de dicho componente en la modulación de la secreción de la insulina, independiente de otros factores moduladores de la glucemia, como la edad, la adiposidad y la inflamación subclínica. Ambos autores coincidieron con los resultados del componente C4 de este estudio, donde no está relacionado con la enfermedad, al contrario del C3 que sí tiene un papel directo en la fisiopatología de la DM y sus complicaciones.

La rama humoral de la inmunidad adquirida implica síntesis de anticuerpos. Los resultados obtenidos fueron variables en cuanto a las concentraciones séricas de la IgG. En un primer grupo de pacientes con valores normales se denotó la integridad de este mecanismo; en otro grupo con valores disminuidos, que reveló deterioro del sistema inmune y que fueron incapaces de defenderse adecuadamente, se recomendó reponer el déficit con una terapia basada en la administración de inmunoglobulinas de forma parenteral a intervalo de 21 a 28 días, por un período de 6 meses; y en un tercer grupo con concentraciones aumentadas de IgG se reflejó la conservación del sistema inmune, explicada por una activación policlonal de las células B.

Sá y otros⁽¹⁸⁾ estudiaron la asociación entre algunos parámetros inmunes y el control glucémico. En sus resultados describieron las concentraciones de IgG con una distribución variable: 50 % normal, 43,4 % elevadas y 3,8 % disminuido, los cuales coincidieron con este trabajo.

En tres pacientes se conjugaron la disminución de la IgG y del componente C3, elementos que deben orientar la toma de conducta alternativa de inmunoterapia.

El control metabólico constituye un factor esencial para la estabilidad del paciente diabético, así se evitan las complicaciones y secuelas. La mitad de la muestra analizada presentó un desbalance metabólico, que fue más notorio en los pacientes con pie diabético mixto. En correspondencia con el efecto negativo del desbalance, los

pacientes se complicaban y eran ingresados para su tratamiento y rehabilitación. Además, en aquellos con descontrol metabólico se constató déficit inmunológico de C3 e IgG. Los autores *Lepedda* y otros⁽¹⁵⁾ describen mayor descontrol en los pacientes diabéticos con respecto a sus controles.

La hiperglucemia causa glucosilación no enzimática de las inmunoglobulinas, induce expresión de receptores tipo TOLL, inhibe la función de neutrófilos y la apoptosis, permite expresar a los gérmenes proteínas que facilitan la adherencia y dificultan la fagocitosis; estos hallazgos se derivan de las investigaciones de *Jafar* y otros⁽²⁾ y *Llorente* y otros.⁽¹⁹⁾

Peleg y otros⁽²⁰⁾ señalaron que la hiperglucemia asociada a la vasculopatía altera el correcto accionar de las células polimorfonucleares y el aumento de la HbA1c tiene el mismo efecto en la biología de los anticuerpos, cuya influencia no ha sido demostrada en la clínica; estas sugieren alteraciones del funcionamiento de los linfocitos: cuando la HbA1c está por debajo del 8 % no se alteran los linfocitos T CD4⁺. La hiperglucemia afecta el proceso inflamatorio en la diabetes mediante la inducción de la expresión de los genes que aumentan la producción de citocinas proinflamatorias, así como la defensa contra infecciones, lo que impide la producción de interferón (IFN) de tipo I.^(21,22)

En este trabajo se observó que coincidieron en un mismo paciente el descontrol metabólico y las alteraciones en la respuesta inmune humoral, a pesar de que en algunos pacientes las concentraciones del complemento y de las inmunoglobulinas fueron adecuadas. La literatura refiere que un mal control glucémico se relaciona con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a las infecciones, especialmente en la población longeva.^(15,20,23)

La respuesta inmune deteriorada influye en la severidad y evolución clínica del pie diabético. Es importante medir estos parámetros para seleccionar un tratamiento más integral en el paciente. Las limitaciones del estudio conciernen a que no se realiza una investigación directa de la inmunidad innata celular de los pacientes, no se miden otros elementos del sistema inmune, ni se trabaja con los valores puntuales de los parámetros evaluados, y el tamaño del grupo es pequeño.

Se concluye que existe un grupo de pacientes diagnosticados con pie diabético que presentan alteraciones inmunológicas variables y/o descontrol metabólico. Este grupo podría beneficiarse con un manejo integral a partir del uso de inmunoterapia y la

prevención de complicaciones infecciosas del pie diabético. Los parámetros evaluados pueden considerarse al valorar terapias alternativas como la inmunoterapia de forma individualizada, en dependencia del tipo de alteración inmune.

Se recomienda extender el estudio a aspectos relacionados con la inmunidad innata celular y dosificar citocinas.

Referencias bibliográficas

1. Beneit Montesinos JV. El Síndrome del “Pie Diabético”: El Modelo de la Clínica Podológica de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010 [acceso 20/06/2019]. Disponible en: [https://www.ucm.es/data/cont/docs/35-2019-02-04-3-2013-10-09-Lección%20Inaugural%202010-2011%20\(Beneit\)65.pdf](https://www.ucm.es/data/cont/docs/35-2019-02-04-3-2013-10-09-Lección%20Inaugural%202010-2011%20(Beneit)65.pdf)
2. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci*. 2016 [acceso 20/06/2019];351(2). Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0S0002962915000270.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
3. Reichhardt MP, Meri S. Intracellular complement activation. An alarm raising mechanism? *Sem Immunol*. 2018 Apr [acceso 20/06/2019];38. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1044532318300022.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
4. Ferretti C, La Cava A. Adaptive immune regulation in autoimmune diabetes. *Autoimmunity Reviews*. 2016 [acceso 20/06/2019];15(3). Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1568997215002396.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
5. Fuentes Pérez JM, Jiménez Polvo EN, Espinosa Padilla SE. Inmunodeficiencias del complemento. Revisión de la literatura Parte I. Generalidades y deficiencias de la vía clásica. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2016 Sep-Dic [acceso 20/06/2019];25(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2016/al163c.pdf>
6. Moura J, Rodrigues J, Gonçalves M, Amaral C, Lima M, Carvalho E. Impaired T cell differentiation in diabetic foot ulceration. *Cell Mol Biol*. 2017 [acceso 20/06/2019];14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cmi2015116.pdf>

7. Boada Valmaseda A. Atención al paciente con diabetes y neumonía en Atención Primaria. *Diab Práct.* 2017 [acceso 20/06/2019];8(1). Disponible en: https://www.diabetespractica.com/files/1495108237.04_casos_dp_8-1.pdf
8. Toniolo A, Cassani G, Puggioni A, Rossi A, Colombo A, Onodera T, *et al.* The diabetes pandemic and associated infections: suggestions for clinical microbiology. *Rev Med Microbiol.* 2019 [acceso 20/06/2019];30(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6319590/>
9. Devaraj S. Increased monocytic activity and biomarkers of inflammation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006 [acceso 20/06/2019];55(3). Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Nicole_Glaser/publication/7272917_Increased_Monocytic_Activity_and_Biomarkers_of_Inflammation_in_Patients_With_Type_1_Diabetes/links/5604370f08aea25fce30bdd3/Increased-Monocytic-Activity-and-Biomarkers-of-Inflammation-in-Patients-With-Type-1-Diabetes.pdf
10. Moura J, Madureira P, Leal EC, Fonseca AC, Carvalho E. Immune aging in diabetes and its implications in wound healing. *Clin Immunol.* 2019 Feb [acceso 20/06/2019];200. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1521661619300014.pdf?locales_ES&searchIndex
11. Mirza RE, Koh TJ. Contributions of cell subsets to cytokine production during normal and impaired wound healing. *Cytokine.* 2015 [acceso 20/06/2019];71(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104346661400533X>
12. Akbari M, Hassan-Zadeh V. Hyperglycemia affects the expression of inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells of patients with type 2 diabetes. *Immunol Invest.* 2018 [acceso 20/06/2019];47(7). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08820139.2018.1480031>
13. Lee HM, Jwa-Jin K, Hyun Jin K, Minho Shong, Bon Jeong K, Eun Kyeong J. Up regulated NLRP3 in flamma some activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013 [acceso 20/06/2019];62(1). Disponible en: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/62/1/194.full-text.pdf>
14. McCook J. Hacia una clasificación etiopatogénica del llamado pie diabético. *Angiología.* 1979;31(1):7-11.
15. Lapedda AJ, Lobina O, Rocchiccioli S, Nieddu G, Ucciferri N, De Muro P, *et al.* Identification of differentially expressed plasma proteins in atherosclerotic patients with

type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2016 Mar [acceso 20/06/2019];30(5). Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1056872716300447.pdf?locales_ES&searchIndex

16. Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and *Candida albicans*. Diabetes. 1990 [acceso 20/06/2019];39. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/20747689_Handicaps_to_Host_Defense_Effects_of_Hyperglycemia_on_C3_and_Candida_albicans/link/566495e408ae4931cd6097d2/download

17. Ahrén B, Havel PJ, Pacini G, Cianflone K. Acylation stimulating protein stimulates insulin secretion. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003 [acceso 20/06/2019];27(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12917708>

18. Sá Fernandes K, Glick M, Sérgio de Souza M, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and post-extraction complications in patients with type 2 diabetes. JADA. 2015 Ago [acceso 20/06/2019];146(8). Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1s2.0S0002817715003451.pdf?locales_ES&searchIndex

19. Llorente L, de la Fuente H, Richaud Patin Y, Alvarado de la Barrera C, Díaz Borjón A, López Ponce A, *et al*. Innate immune response mechanisms in non insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cyto-enzymology. Immunol Lett. 2000 [acceso 20/06/2019];74(3). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165247800002558?via%3Dihub>

20. Peleg AY, Weerarathna T, McCarthy JS, Davis TM. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes Metab Res Rev 2007 [acceso 20/06/2019];23(1):3-13. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.682>

21. Hu R, Xia CQ, Butfiloski E, Clare-Salzler M. Effect of high glucose on cytokine production by human peripheral blood immune cells and type I interferon signaling in monocytes: Implications for the role of hyperglycemia in the diabetes inflammatory process and host defense against infection. Clin Immunol. 2018 [acceso 20/06/2019];195:139-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119493/pdf/nihms976014.pdf>

22. Roshanzamir N, Hassan-Zadeh V. Methylation of specific CpG sites in IL-1 β and IL1R1 genes is affected by hyperglycaemia in type 2 diabetic patients. Immunol Invest. 2019 [acceso 20/06/2019]:1-12. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08820139.2019.1656227>
23. Chang CH, Wang JL, Wu LC, Chuang LM, Lin HH. Diabetes, glycemic control, and risk of infection morbidity and mortality: A cohort study. Open Forum Infect Dis. 2019 [acceso 20/06/2019];6(10):358. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6765350/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Roberto Jesús Álvarez Hidalgo: Idea y diseño de la investigación, análisis y discusión de los resultados, redacción del manuscrito final y aprobación para su publicación.

Odalys Escalante Padrón: Selección de la muestra del estudio, recolección de los datos clínicos, análisis y discusión de los resultados, redacción del manuscrito final y aprobación para su publicación.

Gretel Álvarez Escalante: Diseño de la investigación, revisión crítica de la versión final y aprobación para su publicación.