



La diabetes mellitus como factor predisponente para tuberculosis

Hernández-Mendoza L,* Bravo-Román E,* García-Macedonio JE,* García-González R*

Palabras clave:

Tuberculosis, bacilos ácido-alcohol resistentes, diabetes mellitus, aspectos clínicos de la tuberculosis, diagnóstico de tuberculosis, inmunología, macrófago.

Key words:

Tuberculosis, acid-alcohol resistant bacillus, diabetes mellitus, clinical aspects of tuberculosis, tuberculosis diagnosis, immunology, macrophage.

RESUMEN

La tuberculosis es una enfermedad a la que la mayoría de la población mexicana ha estado expuesta y, por lo tanto, presenta una primoinfección por *Mycobacterium tuberculosis*. Por otro lado, la diabetes mellitus forma parte del síndrome metabólico, el cual día con día aumenta su prevalencia en los países en vías de desarrollo. En la actualidad, es cada vez más frecuente la presencia de ambas enfermedades en nuestro medio. En caso de comorbilidad, la diabetes mellitus afecta directamente la respuesta inmune celular y humoral del huésped frente al bacilo de la tuberculosis, lo que ocasiona la exacerbación de las manifestaciones clínicas de esta última; así mismo, el estado inflamatorio del paciente aumenta su glucemia y dificulta el control de la misma, a lo que se suma el efecto hiperglucemiante de algunos fármacos antituberculosos. El objetivo de la presente revisión fue hacer una correlación entre la tuberculosis, la respuesta inmune y la diabetes.

ABSTRACT

Tuberculosis is a disease to which most of the Mexican population has been exposed and, therefore, presents a primoinfection with it. Diabetes mellitus is part of the metabolic syndrome, whose prevalence is increasing every day in the developing countries. The presence of both diseases is now increasing its frequency in our country. In cases of comorbidity, diabetes mellitus directly affects the cellular and humoral immune response of the host against tubercle bacilli, thus causing exacerbation of the clinical manifestations of tuberculosis; likewise, the inflammatory condition of the patient increases his glycaemia and hinders its control, coupled with the hyperglycaemic effect of some TB drugs.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una entidad tan antigua como la existencia misma de la humanidad.¹⁻³ Es la infección que más vidas ha tomado, habiéndose estimado que un tercio de la población humana está infectada.³⁻⁵ Por ello, en 1993 fue declarada como una enfermedad reemergente por la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{2,6} La tuberculosis tiende a la cronicidad y el microorganismo que la produce tiene la habilidad de infectar y dañar casi cualquier órgano si las condiciones son dadas, de tal manera que se encuentra asociada a mortalidad elevada si el paciente no recibe un tratamiento adecuado de manera oportuna.⁶⁻¹³

El microorganismo que genera esta enfermedad es una micobacteria, bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR), intracelular facultativo y aerobio estricto; la más representativa es *Mycobacterium tuberculosis* (responsable de

generar la gran mayoría de las infecciones tanto en personas sanas como en inmunocomprometidas),^{6,9,14} seguida por *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. microti*, *M. caprae* y *M. avium*. La infección ocasionada por *M. tuberculosis* usualmente se asocia a inmunosupresión o a la exposición a una gran variedad de condiciones en medio ambiente endémico.^{7-9,11,12,14}

Las vías aéreas son la principal puerta de entrada, ya que su transmisión es a través de la expectoración y es exhalada al ambiente, manteniéndose sobre todo en sitios cerrados. El pulmón es el órgano más susceptible a la infección inicial (primoinfección), con la presencia de una lesión localizada, de preferencia, en los lóbulos superiores, que son los mejor ventilados; la micobacteria infecta macrófagos residentes y se multiplica en ellos. La infección ocurre en individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos, de los cuales algunos tienden a desarrollar la enfermedad en una

* Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Recibido:
24/08/2017
Aceptado:
07/09/2017

Correspondencia:
Rafael García
González
Departamento de
Microbiología y
Parasitología,
Facultad de
Medicina,
Universidad
Nacional Autónoma
de México (UNAM).
Ciudad Universitaria
Núm. 3000,
Circuito Interior,
Ciudad de México,
04510, México.
Teléfono: 56 23 23 89
E-mail: rafagargon@
hotmail.com

proporción pequeña (aproximadamente 10% de los infectados),^{2,12} por lo que es más común en los extremos de la vida y en personas con otras alteraciones inmunológicas.^{15,16} El resto usualmente controla la infección eliminando los bacilos o aislándolos y dejándolos en un estado de latencia, que posteriormente puede generar una reactivación si se dan las condiciones adecuadas.¹⁷⁻²⁰

El objetivo de la presente revisión fue correlacionar la comorbilidad de la tuberculosis y la diabetes mellitus con la respuesta inmune del paciente.

ASPECTOS CLÍNICOS

Desde el punto de vista clínico, la tuberculosis puede ser clasificada en pulmonar, extrapulmonar y diseminada o sistémica. Los signos y síntomas de este padecimiento pueden cubrir prácticamente todos los órganos y sistemas; en la mayoría de los casos es confundida con otras enfermedades, por lo cual es llamada «la gran simuladora».²¹⁻²⁵ Sin embargo, hay síntomas clásicos que pueden conducir a su sospecha. En el caso de la tuberculosis pulmonar (la cual abarca más de 80% de los casos), las principales características son (enlistadas en orden de aparición)⁹ síntomas constitucionales, fiebre sin una causa aparente, pérdida de peso progresiva, irritabilidad, tos por más de dos semanas que no cede con tratamiento —inicialmente no productiva, más tarde productiva, mucopurulenta y, finalmente, hemoptoica—, dolor torácico (rara vez), anorexia y sudor nocturno.

Es importante considerar que la TB no es regularmente una causa común de hemoptisis y únicamente de 20 a 30% de los pacientes la presentan, pero su existencia apoya fuertemente la sospecha de esta enfermedad y es también la primera causa de internamiento.⁹

Es preciso mencionar que con relativa frecuencia presenta escasez o ausencia de síntomas.²² En tal caso, la enfermedad se diagnostica con los exámenes médicos de rutina. Por ello, es importante la acuciosidad del médico al realizar el examen físico. Dependiendo del estadio de la enfermedad, los datos que pueden ser encontrados son los siguientes:^{9,23}

- A) Enfermedad temprana: aspecto febril, mejillas rojas sobre un fondo pálido, adenopatías, crepitación pulmonar apical después de la tos, a menudo difícil de escuchar.
- B) Enfermedad avanzada: el aspecto del paciente es caquéctico, con crepitaciones y murmullos pulmonares, predominantemente en los lóbulos apicales, francamente audibles. La tráquea puede encontrarse ligeramente desviada o lateralizada; el paciente presenta estertores sibilantes.

Anteriormente, en un paciente joven, la presencia de signos de enfermedad temprana más pérdida de peso era patognomónica de tuberculosis. Hoy en día, estas mismas características se pueden encontrar en pacientes con sida; en tales casos, se podría sospechar comorbilidad con tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la tuberculosis es relativamente complicado, sobre todo por su habilidad para mimetizar casi cualquier enfermedad,^{21,22,24} aunada al hecho de que la población en general ignora aspectos del padecimiento y, finalmente, porque las pruebas diagnósticas de laboratorio son a menudo difíciles de aplicar o interpretar.^{24,25} El *cuadro 1* presenta los estudios a realizar para el diagnóstico de tuberculosis y la problemática asociada a éstos.

Entre las pruebas comunes para el diagnóstico de tuberculosis se encuentran:

Microbiología: Aunque la demostración de los BAAR por medio de la baciloscopia es segura, con una especificidad de 100%,⁴ esta tiene la desventaja de ser poco sensible debido a la relativa frecuencia de resultados falsos negativos. A pesar de lo anterior, el hecho de tener la baciloscopia con una sintomatología o radiografía sugestiva de tuberculosis tiene un valor predictivo de 100%.⁴ La microscopia es simple, rápida, barata, específica; es una prueba reproducible²⁶ y es considerada la de elección en el diagnóstico de tuberculosis. Sin embargo, tiene el defecto de no ser capaz de detectar óptimamente los casos de tuberculosis con extensiones mínimas o moderadas, como

en los pacientes paucibacilares; por esta razón, una prueba negativa no descarta el diagnóstico de tuberculosis.²⁴

Por otro lado, el cultivo es considerado el estándar de oro en el diagnóstico de tuberculosis.²⁶ Tiene mayor sensibilidad que la baciloscopia, puesto que puede detectar cargas relativamente pequeñas de bacilos, lo que permite la identificación de micobacterias, así como estudiar la susceptibilidad farmacológica y negativización bacilífera durante un tratamiento, lo que asegura el éxito terapéutico.²⁷

La desventaja del cultivo con respecto a la baciloscopia es el tiempo de generación de *M. Tuberculosis*, que es largo y su desarrollo lento; el costo es relativamente mayor y requiere de personal entrenado, además de material especial para su realización.^{6,28}

Radiología: Sigue siendo un estudio muy sensible para el diagnóstico de tuberculosis debido al daño pulmonar causado por la enfermedad (figura 1).²⁹

En el pasado, la radiografía de tórax anormal se consideró para descartar el diagnóstico de tuberculosis, pero en la actualidad, con la pandemia de VIH/sida, es posible encontrar pacientes con tuberculosis activa y radiografía normal.²⁴

Para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar no existen imágenes patognomónicas; podemos encontrar opacidades o infiltrados, nódulos pequeños en los segmentos apicales del pulmón de pared limpia, fibrosis y retracción hilar localizadas o calcificaciones paratraqueales y pulmonares, cavidades mediastínicas, así como derrame pleural moderado o masivo.²³ Aproximadamente un tercio de los pacientes afectados pueden tener calcificaciones en los nódulos afectados de las áreas lesionadas.⁷

Estos hallazgos se asocian a diferentes enfermedades pulmonares, lo que hace que este estudio sea inespecífico. La única excepción es la presencia de derrame pleural masivo o completo, que es poco frecuente en otras patologías, mientras que la tuberculosis es la tercera causa de este tipo de alteración.¹¹

A pesar de lo anterior, la presencia de los signos radiológicos mencionados acompañados con síntomas compatibles de tuberculosis y factores de riesgo asociados (Cuadro II) genera una alta sospecha de la enfermedad e indica la necesidad de realizar pruebas microbiológicas, que como ya se ha mencionado, son las pruebas diagnósticas definitivas para tuberculosis.⁹

Es necesario mencionar que las placas radiográficas no deben usarse para evaluar el pronóstico y la respuesta al tratamiento debido al tiempo que tarda el pulmón en recuperarse. Los protocolos actuales indican el uso de radiografías para el diagnóstico y para evaluar el final del tratamiento; las placas de control no suelen ser necesarias y se reservan sólo para evaluar las complicaciones que puedan ocurrir.

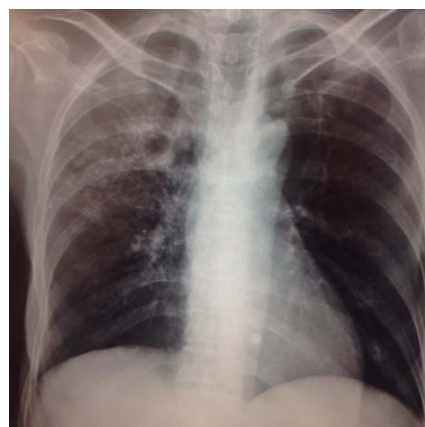


Figura 1. Radiografía de tórax de un paciente con tuberculosis pulmonar. Proporcionada gentilmente por el Dr. Raúl Romero Cabello.

Cuadro I. Estudios a realizar en el diagnóstico de tuberculosis.

Prueba diagnóstica	Problemática
Microbiología	Poco sensible, muy específica
Radiología	Sensible, poco específica
Histopatología	Muy sensible y específica
Prueba de la tuberculina	Poco sensible y específica
Nuevas pruebas diagnósticas	Sensibilidad y especificidad buenas, pero de difícil acceso

Histopatología: La biopsia habitualmente es reservada para cuando no es posible acceder a secreciones pulmonares por cualquier motivo o en enfermedad extrapulmonar y diseminada. Por este método, se identifica la degeneración caseosa con células de Langhans sugestivas de TB, además del BAAR positivo (figura 2).^{19,20} Las desventajas de este método son su invasividad, su alto costo y el hecho de que se requieren más de 10.000 microorganismos/mL de tejido para visualizar los BAAR. Por esta razón, el estudio histopatológico debe ir acompañado de pruebas microbiológicas que puedan superar esta barrera, aunque esto supone el duplicar el costo para el diagnóstico.

Más aún, para la identificación de algunas lesiones clásicas de TB es necesaria la combinación de criterios radiológicos e histopatológicos; tal es el caso de:⁹

- Foco de Ghon: Foco de inflamación de 1-1.5 cm con consolidación, originado por la respuesta inmune

focal. Se produce cuando los bacilos se implantan en la parte más distal de la vía aérea, cerca de la pleura visceral; comúnmente se localiza en las regiones inferiores o superiores de los lóbulos pulmonares superiores. Desde el punto de vista anatomopatológico, tienen un color gris blanquecino y la mayoría presenta necrosis caseosa en el centro.

- Complejo de Ghon: Es la presencia conjunta de lesión en el parénquima pulmonar y la afección de los ganglios hiliares o paratraqueales, ambos calcificados.
- Complejo de Ranke: Ocurre cuando la respuesta inmune celular detiene la infección primaria, haciendo que el complejo de Ghon sufra fibrosis progresiva con calcificación posterior, como se muestra radiológicamente (figura 1).
- Tuberculoma: A menudo es un hallazgo incidental en un paciente asintomático; corresponde a nódulos redondos de menos de 3 cm que se localizan con mayor frecuencia en los lóbulos superiores y persisten a pesar de que se haya resuelto la enfermedad primaria.

Reacción a la tuberculina: Es una prueba que tiene poca significancia diagnóstica, a pesar de su popularidad; su uso deber ser con fines epidemiológicos y para la detección de tuberculosis latente y no de TB activa, para la cual se utilizan las pruebas descritas con anterioridad.

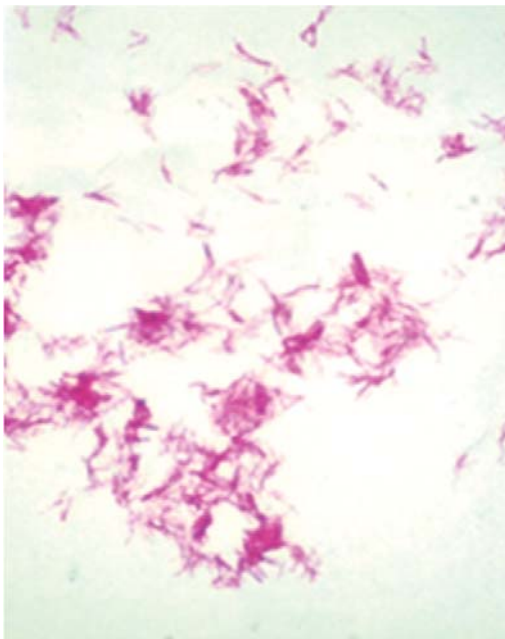


Figura 2. Frote teñido con la técnica de Ziehl-Neelsen a partir de medio de cultivo líquido.

Cuadro II. Factores de riesgo para adquirir tuberculosis.

Infección por VIH
Viajes o migración a un sitio endémico de tuberculosis
Prueba de PPD positiva
Sobrepoblación
Personas < 5 años o mayores > 65 años
Desnutrición
Comorbilidades
Inmunodepresión o inmunosupresión farmacológica
Falta de vacunación
Tabaquismo, alcoholismo, consumo de otras drogas
Personas que viven en situación de calle

Tratamiento de prueba: Está reservado únicamente para los pacientes que presentan síntomas e imágenes radiológicas sugestivas de tuberculosis, con pruebas microbiológicas negativas y donde se ha descartado cualquier otra etiología. Se establece el tratamiento adecuado de la enfermedad y se da seguimiento a la evolución del paciente.⁴

Nuevas técnicas de diagnóstico y técnicas no convencionales: Algunas de ellas ya se han empleado durante algún tiempo, utilizando procesos sofisticados y tecnologías de vanguardia, siendo técnicas de alta especificidad o sensibilidad, con la característica de reducir tiempos de cultivo para identificar con precisión una cepa en particular; sin embargo, las ventajas que ofrecen en el momento del diagnóstico no son significativamente más altas que las técnicas convencionales como la baciloscopia y el cultivo estándar.²⁹⁻³¹ Es por lo anterior que ninguna de ellas se indica como un procedimiento de rutina para diagnosticar tuberculosis y se reservan sólo para casos especiales o protocolos de investigación, además de que su alta complejidad y alto costo las hacen inasequibles en la mayoría de los países en desarrollo o con pocos recursos económicos, que son en los que se presentan la mayoría de los casos (cuadro III).^{4,30-32}

RESPUESTA INMUNE EN TUBERCULOSIS

Comprender los mecanismos inmunológicos involucrados en la relación huésped/parásito en la tuberculosis es un gran desafío, ya que es una enfermedad que tiene diferentes formas de presentación clínica y *M. tuberculosis* puede establecer periodos de latencia y reactivación que dependen tanto de cambios en la expresión génica como de su capacidad para evadir los mecanismos de defensa del huésped. Al respecto, sabemos que *M. tuber-*

Cuadro III. Pruebas convencionales y no convencionales empleadas en el estudio de *Mycobacterium tuberculosis*.

• Tinciones	Ziehl-Neelsen Kinyou Auramina rodamina
• Cultivo	Medio sólido Lowenstein-Jensen Medio líquido en Middlebrook
• Cultivo	Automatizados Semiautomatizados No automatizados Radiométricos No radiométricos
• Métodos para determinar sensibilidad	Prueba rápida de MODS (<i>microscopic observation drug susceptibility</i>) LED (<i>light-emitting diode microscopy</i>) TLA (<i>thin-layer agar</i>) FAST plaque TB LPA para pirazinamida LPA Genoscholar INH TB NRA (<i>nitrate reductasa assay</i>)
• Técnicas de diagnóstico microbiológico	
• Pruebas moleculares	PCR (<i>polymerase chain reaction</i>): MTD (<i>amplified Mycobacterium tuberculosis direct test</i>) AMPLICOR <i>Mycobacterium tuberculosis</i> test BD Probe Tec ET system Automated Q-Beta Replicase Amplification Assay Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos

culosis ocasiona infección intracelular, escapando de la respuesta inmune y sobreviviendo en células fagocíticas como macrófagos, monocitos, neutrófilos y células dendríticas.^{6,19,20,33,34}

Después de la infección por la micobacteria, los individuos infectados desarrollan una respuesta inmune que parece apropiada. Sin embargo, ésta no erradica al microorganismo, aunque la concentración bacteriana decrece (primoinfección). Las bacterias que persisten en el huésped lo hacen por un periodo largo, estableciendo una infección latente en la cual la bacteria y el sistema inmune parecen estar en equilibrio; sin embargo, bajo ciertas condiciones, la infección puede ser reactivada.^{35,36}

Cuando *M. tuberculosis* entra al organismo por vía aérea, es reconocido por células dendríticas y macrófagos a través de diferentes receptores de reconocimiento de patrones (PRR, del inglés *pattern recognition receptor*), como los receptores tipo Toll (TLR), principalmente TLR2 y 9; receptores de la familia lectina tipo C (CLR) como DC-SIGN, lectina-1, receptor de manosa y mincle (*myeloid C-type lectin receptor*), además de la proteína 2 del dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NOD2).^{19,20,35,37,38} La estimulación de estos PRR por la

micobacteria induce la expresión de citocinas proinflamatorias y quimiocinas; tal es el caso de interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 12 (IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 15 (IL-15), interleucina 18 (IL-18), interleucina 8 (IL-8), etcétera, y moléculas de adhesión celular, que inician una respuesta inflamatoria con la llegada de neutrófilos al sitio de la infección. Mientras tanto, *M. tuberculosis* ejerce mecanismos de evasión de la respuesta inmune para poder sobrevivir en el huésped, y cuando los macrófagos fagocitan a la bacteria, esta escapa del fagosoma y establece una infección intracelular.³⁹ ¿Cómo hace esto la bacteria? Por ejemplo, *M. tuberculosis* utiliza el receptor de manosa para entrar a la célula y éste genera señales inhibitorias para la fusión fagolisosomal de manera glucosfosfolípido dependiente. Además, evade a los intermediarios reactivos del oxígeno y nitrógeno, produce la proteína NoxR1, que los hace resistentes a la acción de radicales libres y tiene la capacidad de inhibir a la óxido nítrico sintetasa en el fagosoma, evadiendo mecanismos fagocíticos y microbicidas de los macrófagos.⁴⁰ Más aún, *M. tuberculosis* posee diferentes sistemas de secreción, como el sistema SecA2, que evita la producción tanto de radicales libres como de citocinas proinflamatorias por las células in-

fectadas.¹⁷ El bacilo también produce metaloproteasas Zn, lipoarabinomanana y fosfatasa lipídica SpaM, implicada en el retraso de la maduración o en la inhibición de la fusión fagolisosomal. Otro mecanismo inmunológico modificado por *M. tuberculosis* es la presentación antigénica, ya que disminuye la expresión de moléculas de histocompatibilidad clase II (MHC-II) en las células infectadas, alterando el transporte endocítico, disminuyendo la presentación antigénica y, por lo tanto, inhibiendo la activación de una respuesta inmune celular apropiada.

Por otro lado, *M. tuberculosis* inhibe la apoptosis de neutrófilos (células apropiadas para la infección intracelular) y la migración de células dendríticas mieloides maduras al ganglio linfático, incluso en presencia del ligando para el receptor de quimiocina 7 (CCR7), lo que junto con la acción de células T reguladoras específicas para la micobacteria (que se desarrollaron durante el curso de infección) retrasa la activación de la respuesta inmune adaptativa y la activación celular en los ganglios linfáticos de drenaje pulmonar.^{9,19,20,35,41-43} Posteriormente, las bacterias viables se propagan a los ganglios linfáticos regionales, donde se realiza la presentación antigénica al linfocito T virgen y se activa una respuesta T cooperadora 1 (Th1) que llega al área de infección por mecanismos inflamatorios.⁴⁴ Comienza el proceso de primoinfección en el nuevo huésped y se produce una respuesta inmune temprana en la que se reclutan células de diferente estirpe en el pulmón, incluyendo macrófagos, monocitos, neutrófilos y células dendríticas, lo que beneficia al patógeno porque las células que llegan al pulmón son blanco perfecto para la infección y, por ende, para la expansión de la población bacteriana y la posterior formación de granulomas tempranos.^{19,20}

La formación de granulomas es una respuesta característica en la infección por *M. Tuberculosis*. El centro del granuloma presenta necrosis caseosa ocasionada por componentes liberados por los macrófagos durante la destrucción del bacilo o por el daño ocasionado directamente por bacilos que se encuentran en macrófagos insuficientemente activados debido a mecanismos de evasión de la micobacteria.⁴⁵

El tipo de lesión que se genera durante el proceso infeccioso determina el curso de la enfermedad: si se produce una lesión de tipo proliferativo, generalmente no progresa a tuberculosis activa; sin embargo, lesiones exudativas implican la infiltración por neutrófilos que encapsulan la lesión, controlan la respuesta T cooperadora 17 (Th17) y favorecen la multiplicación intracelular del bacilo y la formación de granuloma.⁴⁶ En el pulmón, las lesiones sanan completamente en 10 a 12 semanas; cuando esto ocurre, el paciente ya ha desarrollado una respuesta in-

mune celular efectiva contra *M. tuberculosis*. La respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV junto con la inmunidad celular serán las responsables de proteger al huésped contra la bacteria. La activación de la respuesta inmune celular involucra la participación de linfocitos T cooperadores 1 CD4⁺ (LTh1 CD4⁺) y linfocitos T citotóxicos CD8⁺ (LTc CD8⁺), que ejercen mecanismos de citotoxicidad contra las células infectadas por la bacteria.^{44,47} La proliferación, diferenciación y el tráfico al pulmón de LTh1 CD4⁺ efectores frena la expansión bacteriana; este estado se caracteriza, desde el punto de vista clínico, por signos y síntomas como fiebre, exantema cutáneo, síntomas gripales y, en algunos casos, eritema nodoso. Otras células que participan en la respuesta inmune antituberculosis son las células asesinas naturales (NKT, del inglés *natural killer T cells*) y los linfocitos Tγδ (LTγδ), pero su participación en esta enfermedad aún no está bien definida.³⁵ Después de este periodo, *M. tuberculosis* evade la respuesta inmune estableciendo una infección latente, durante la cual la bacteria continúa su crecimiento, pero en un estado de regulación entre la bacteria y la respuesta inmune, con lo que mantiene un balance.^{9,19,20} En éste, la población de LTh1 CD4⁺ actúa como un regulador antiinflamatorio porque produce interferón γ (INFγ), que aunque es una citocina proinflamatoria, también inhibe la acumulación de neutrófilos y evita la producción de interleucina 17 (IL-17), que es una citocina importante en el reclutamiento de neutrófilos, lo que limita el daño causado por los linfocitos Th17, entre otros mecanismos.⁴⁸

Durante el estado de latencia, *M. tuberculosis* no sólo ejerce mecanismos para evadir la respuesta inmune, sino que también tiene genes que se expresan durante esta etapa y le permiten modificar sus fuentes de energía; tal es el caso del gen regulador de latencia (DosR-DosS), los factores promotores de reanimación y los pares de genes toxina-antitoxina que regulan su metabolismo y crecimiento según el estado de latencia o reactivación bacteriana.³⁵ Los mecanismos por los cuales la tuberculosis pasa de la forma latente a la activa no están totalmente dilucidados; no obstante, sabemos que los LTCD4⁺ y TNF son elementos importantes de la inmunidad protectora en tuberculosis y previenen su reactivación. Finalmente, cuando la respuesta inmune del huésped es incapaz de contener la infección localmente, la enfermedad se propaga a otros órganos, e incluso, la infección puede llegar a ser sistémica, tuberculosis miliar.

TRATAMIENTO

Es importante puntualizar que para que el tratamiento establecido sea considerado exitoso, debe existir la lla-

mada «conversión de cultivo», que es cuando los cultivos positivos de un paciente se negativizan, lo que garantiza la adecuada respuesta al tratamiento.⁴⁹

Las cuatro drogas de primera elección para el tratamiento de la tuberculosis y su mecanismo de acción son:

- a) Isoniazida: Con actividad bactericida porque inhibe la síntesis del ácido micólico y ácidos nucleicos en poblaciones bacilares en multiplicación, y bacteriostática en bacilos en reposo. Se considera la droga más importante en el tratamiento. Efectos adversos: Hepatotoxicidad en > 10%, con elevación de transaminasas hepáticas; neuropatía periférica debido a la disminución de vitamina B6, ya que existe un aumento de su excreción urinaria (por ello, debe ser administrada para evitar complicaciones secundarias al tratamiento).
- b) Rifampicina: Con actividad bactericida, inhibe la ARN-polimerasa ADN dependiente, enzima inductora del citocromo P450. Efectos adversos: Pigmentación de color naranja de las secreciones corporales, potencia la hepatotoxicidad de la rifampicina. Es una inductora de la enzima del citocromo P450.
- c) Pirazinamida: Con actividad bactericida sobre la población bacilar. Efectos adversos: Produce hiperuricemia en 10%.
- d) Etambutol: Bacteriostático, inhibe la síntesis de pared celular y del ARN bacteriano. Efectos adversos: Neuritis óptica. Su primera manifestación es una alteración en la percepción de los colores. No recomendada en niños menores de cinco años de edad. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio reducen su absorción.

Esquemas de tratamiento

Tuberculosis activa: El tratamiento clásico estándar de las cuatro drogas de primera elección cura a más de 95% de los pacientes. Para esto se requiere un mínimo de seis meses de tratamiento en dos fases: en las primeras 10 semanas, se da una dosis diaria de cada droga hasta completar 60 dosis. También se toma una dosis de isoniazida y rifampicina tres veces a la semana por 15 semanas hasta completar 45 dosis.⁵⁰

Si el paciente tiene cavitaciones, enfermedad extensa, inmunosupresión o el cultivo del esputo se mantiene positivo hasta la octava semana, el tratamiento debe prolongarse hasta por nueve meses.

Tuberculosis latente: Los pacientes con alto riesgo de desarrollar tuberculosis activa requieren tratamiento profiláctico. El tratamiento de elección es isoniazida por nueve meses o más en pacientes coinfectados con VIH que viven en zonas endémicas.⁴⁹

Tuberculosis multirresistente: Administrar pirazinamida más cuatro drogas antituberculosis, incluyendo fluoroquinolona, etionamida o proionamida, cicloserina o ácido para-amino-salicílico si la cicloserina no puede ser utilizada por lo menos 12 meses.⁴⁹

DIABETES MELLITUS Y TUBERCULOSIS

Existe un aumento en el número y severidad de casos de tuberculosis en el mundo; esto se debe a la asociación de la tuberculosis con enfermedades que inmunocomprometen al huésped, tal es el caso de la diabetes mellitus (DM).⁵¹ Poco se sabe sobre los mecanismos por los cuales la DM predispone a la tuberculosis en los seres humanos.

Desde una perspectiva inmunológica, la DM es una enfermedad metabólica e inflamatoria. El desarrollo de la inflamación es debido al incremento en la producción de citocinas y quimiocinas, secundario al estrés tisular generado por el exceso de glucosa y ácidos grasos libres. Las citocinas involucradas son IL-1 β , TNF y quimiocinas como CCL2, CCL3 y CXCL8, las cuales, junto con la disminución en la expresión del receptor antagonista para IL-1 en las células beta pancreáticas, promueven inflamación local, y con la producción de citocinas y quimiocinas por el tejido adiposo, generan un proceso inflamatorio generalizado.⁵² Las vías de señalización intracelular NF-kB y JNK activan quinasas que promueven la expresión de citocinas proinflamatorias en el hígado y el tejido adiposo de estos pacientes; además, la participación de las proteínas de fase aguda y la interleucina 6 (IL-6) en estos casos parece ser importante.^{53,54} Si bien la participación de los macrófagos en la patogénesis de la DM no es clara, existen reportes que demuestran que los pacientes diabéticos tienen niveles elevados de TNF. Esta citocina es producida, entre otras poblaciones celulares, por macrófagos M1, que también producen IL-6; ambas citocinas afectan las vías de señalización que conducen a la expresión del gen de la insulina, lo que favorece el desarrollo de un estado inflamatorio y resistencia a la insulina.⁵⁵ Los linfocitos B parecen estar involucrados en la patogénesis de la DM, ya que estas células producen IgG en el tejido adiposo, lo que propicia la inducción de macrófagos M1 mediante la activación del receptor Fc γ . Los macrófagos M1 así activados producen INF γ , TNF α y son capaces de secretar mayor cantidad de IL-8 en sangre periférica (quimiocina proinflamatoria).⁵⁶ Lo

anterior sugiere la prevalencia de la subpoblación de macrófagos M1 en estos pacientes; sin embargo, no existen evidencias de la prevalencia de estas células en pacientes diabéticos, ya que actualmente sabemos que existen mezclas de subpoblaciones de macrófagos M1 y M2 en el tejido adiposo de pacientes obesos. Se necesitan más estudios para dilucidar si alguna de estas subpoblaciones de macrófagos prevalece en individuos con DM. Otros tipos celulares estudiados son los neutrófilos y las células dendríticas, pero la información generada hasta este momento no es concluyente, aunque sabemos que los neutrófilos en pacientes obesos presentan marcadores de superficie que demuestran su activación; además, producen citocinas proinflamatorias y tienen mayor capacidad para inducir estallido respiratorio y especies reactivas al oxígeno que favorecen la inflamación.^{57,58} Por otro lado, los linfocitos T reguladores FOXP3⁺ (*forkhead box P3*) (LT_{Reg}) pueden jugar un papel importante en la fisiopatogenia de la DM, ya que se ha descrito disminución de estas células en el tejido adiposo de ratones obesos y la inducción experimental de LT_{Reg} IL-10⁺ disminuye tanto la inflamación del tejido adiposo como la resistencia a la insulina.^{59,60}

Ahora bien, es muy importante hacer la aclaración de que en los últimos años, la información científica obtenida sobre DM se encuentra directamente relacionada con la obesidad. Sin embargo, no todos los pacientes obesos son diabéticos ni todos los pacientes diabéticos son obesos, por lo que si bien presentan cierta relación, ésta no debe ser tomada como absoluta.

Con respecto a la fisiopatogenia de la DM, durante mucho tiempo se creyó que esta enfermedad se debía a la disminución funcional de las células β pancreáticas. Sin embargo, ahora sabemos que en la DM, la hiperglucemia induce la expresión del receptor proapoptótico FAS en las células β pancreáticas, que junto con la producción de IL-1 beta en respuesta a la glucosa, generan tanto apoptosis como disfunción secretora en estas células.^{52,61-63}

Ahora bien, con base en el hecho de que la DM es una enfermedad inflamatoria en la que se alteran los mecanismos de inmunidad innata, la comorbilidad de esta enfermedad con la tuberculosis con seguridad agrava ambas entidades nosológicas. Esto es clínicamente evidente porque en los pacientes que presentan comorbilidad tuberculosis/DM se exacerba el curso clínico de la tuberculosis; por ejemplo, los estudios radiográficos de pacientes con DM y tuberculosis (DM-TB) muestran a nivel pulmonar incremento en la frecuencia de lesiones apicales, aumento en el número de lesiones en lóbulos inferiores y múltiples cavitaciones. Más aún, el riesgo de muerte de los pacientes con DM-TB es cinco veces mayor

que el de los pacientes con solo tuberculosis,^{64,65} por lo que la coexistencia de estas enfermedades es un indicador de mal pronóstico y menor eficacia terapéutica.⁶⁶

Es importante mencionar que los estados de hiperglucemia se acompañan de infecciones crónicas debido a la liberación de epinefrina, cortisol, glucagón y antagonistas de la insulina que promueven un estado proinflamatorio.⁶⁷ Es muy probable que esto, aunado a la alteración de la respuesta inmune propia de los pacientes con DM, facilite la infección primaria con *Mycobacterium tuberculosis* o la reactivación de la infección. Otro hecho interesante es que los pacientes tuberculosos presentan comúnmente deficiencias de nutrientes; tal es el caso de las vitaminas A y D, que son esenciales para la integridad del sistema inmune, principalmente para la respuesta inmune del huésped a *M. Tuberculosis*.⁶⁸ Más aún, se ha reportado que niveles bajos de vitamina D favorecen el desarrollo de diabetes gestacional y que existe modificación de la actividad de los receptores de vitamina D en las células beta pancreáticas,⁶⁹ lo que sugiere que la reducción de vitamina D altera el estado inmunocompetente y metabólico de los individuos con diabetes mellitus y tuberculosis. Además, en la diabetes tipo 2, los niveles de ácidos grasos de cadena corta producidos en el intestino a partir de la fermentación que realiza la microbiota bacteriana local, particularmente el butirato, son modificados, lo que ocasiona disminución de la acción fagocítica antimicobacteriana de los neutrófilos, así como una disminución de la producción de superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso en estas células.^{46,66,70} Durante el estado hiperglucémico, la acción de C3 del complemento es inhibida por la glucosa, que se une a C3b e impide su actividad opsónica, lo que afecta la fagocitosis.⁷⁰

CONCLUSIONES

- *M. tuberculosis* está ampliamente diseminada a través del mundo; es una de las infecciones más antiguas y uno de los grandes problemas de salud pública. Su principal vía de entrada es la pulmonar y causa una enfermedad crónica, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.
- Uno de los factores de riesgo para adquirir la enfermedad es, especialmente, el inmunocompromiso.
- Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden variar y se caracterizan por diaforesis nocturna y tos persistente con esputo hemoptoico.
- El diagnóstico es usualmente difícil; sin embargo, la baciloscopia y el cultivo acompañado con imágenes radiográficas son las pruebas más eficaces y simples

para realizarlo, además de ser las mejores opciones costo-beneficio. La prueba de la tuberculina es utilizada con fines epidemiológicos.

- El control inmune de la enfermedad está dado principalmente por linfocitos NK y LTh CD4+ y los macrófagos activados, que eliminan al BAAR.
- Una de las razones por las que la enfermedad tiende a la cronicidad es por inhibición de la actividad lítica del macrófago, al interferir con la producción de radicales libres, maduración del fagolisosoma, disminución del MHC-II y evasión de la apoptosis.
- Muchos estudios han demostrado que entre 10-30% de los casos de tuberculosis presentan coinfección con diabetes mellitus.
- La disminución de los linfocitos Th1 predispone al paciente diabético a la infección por *M. tuberculosis*, ya que la activación de los macrófagos es difícil de tratar para contener a los BAAR.
- Por lo anterior, podemos concluir que en ambas enfermedades, además de los efectos directos de la hiperglucemia y la resistencia a la insulina, prevalece un estado proinflamatorio. Esto, junto con la inducción tardía de una respuesta Th1 (principal respuesta protectora antituberculosa) por un retraso en la migración de las células dendríticas al ganglio linfático regional, más la alteración de la función fagocítica de los macrófagos y el estado metabólico, favorece tanto la infección micobacteriana como el aumento en la severidad de la tuberculosis.

REFERENCIAS

1. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*. 1991; 72 (1): 1-6.
2. Sudre P, ten Dam G, Kochi A. Tuberculosis: a global overview of the situation today. *Bull World Health Organ*. 1992; 70 (2): 149-159.
3. Daniel VS, Daniel TM. Old Testament biblical references to tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1999; 29 (6): 1557-1558.
4. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis; normas y guía técnica. Parte I. Baciloscopia. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2008.
5. Global tuberculosis report 2014. France: World Health Organization; 2014.
6. García-González R, Cervantes-García E, Reyes-Torres A. Tuberculosis, un desafío del siglo XXI. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2016; 63 (2): 91-99.
7. Jones BE, Ryu R, Yang Z, Cave MD, Pogoda JM, Otaya M et al. Chest radiographic findings in patients with tuberculosis with recent or remote infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156 (4 Pt 1): 1270-1273.
8. Molina P, Espinoza A. Tuberculosis pleural. *Rev Costarric Cienc Méd*. 2005; 26 (3-4): 45-50.
9. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3.a edición. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2012.
10. Tay-Zavala J, Gutiérrez-Quiróz M, López-Martínez R, Molina-López J, Manjarrez-Zavala EM. Microbiología y parasitología médicas de Tay. 4.a ed. México: Méndez editores; 2012.
11. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (10): 435-443.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran. Patología estructural y funcional. 9.a ed. Madrid, España: Elsevier; 2015. pp. 370-371.
13. OMS. Tuberculosis. Nota descriptiva N° 104. Marzo de 2016.
14. García-González R, Nájera-Garduño MC, Hernández-Ramírez A. Tuberculosis, enfermedad no erradicada. *Rev Hosp Jua Méx*. 2004; 71 (4): 158-166.
15. Cardona PJ, Ivanyi J. The secret trumps, impelling the pathogenicity of tubercle bacilli. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011; 29 Suppl 1: 14-19.
16. Santín-Cerezales M, Navas-Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2011; 29 Supl 1: 20-25.
17. Chávez-Galán L, Arenas-Del Ángel MC, Sada-Ovalle I, Lascuain R. Principales mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *Mycobacterium tuberculosis*. *Gac Méd Méx*. 2009; 145 (4): 323-328.
18. Lenaerts A, Barry CE 3rd, Dartois V. Heterogeneity in tuberculosis pathology, microenvironments and therapeutic responses. *Immunol Rev*. 2015; 264 (1): 288-307.
19. Dannenberg AM Jr. Immunopathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1993; 28 (1): 51-58.
20. Dannenberg AM. Pathophysiology: basic aspect. In: Schlossberg D (Ed). Tuberculosis and non tuberculous mycobacterial infections. 4th edition. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company; 1999. pp. 17-47.
21. Navarro AN, López PL, Sandoval CJ. La gran simuladora. *Semergen*. 2015; 41 (Espec Congr): 1152.
22. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet-Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano-Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SEN). *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73 (3): 143e1-143e14.
23. Caminero JA. ¿Podemos mejorar la prevención de la tuberculosis? *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010; 28 (4): 211-214.
24. Mukherjee A, Lodha R, Kabra SK. Changing trends in childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr*. 2011; 78 (3): 328-333.
25. Cerrato-Varela CN, Pineda KP. Tuberculosis abdominal en paciente con VIH/SIDA. *Rev Méd Hondur*. 2010; 78 (1): 21-24.
26. Drobniński FA, Caws M, Gibson A, Young D. Modern laboratory diagnosis of tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3 (3): 141-147.
27. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis; normas y guía técnica. Parte II. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2008.
28. García-González R, Lara-Hernández A, Nájera-Garduño MC, Arzate-Barbosa P. Detección de *Mycobacterium tuberculosis* con el empleo de dos sistemas de cultivo y su confirmación con la reacción en cadena de la polimerasa. *Rev Enf Infec Ped*. 1999; 12: 323-328.
29. Barriga-Angulo G, López-Álvarez L, Ramírez-Cruz F, Monzalvo-Álvarez ME, Villagrán-Gama JA, Rodríguez-Arreguín E et al. Experiencia de un laboratorio de tercer nivel de atención en el diagnóstico de infecciones por micobacterias. *Rev Latinoam Patol Clin*. 2014; 61 (3): 156-162.
30. Naik N. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in children. *Pediatric Infectious Diseases*. 2012; 4 (2): 51-56.
31. Nikam C, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: The newly endorsed TB diagnostic. *Pediatric Infectious Diseases* 2014; 6: 75-78.

32. Tarrago A, Jiménez S, Sánchez A, Arroyo A, Aracil J, Cañete A. Brote de tuberculosis en un colegio de primaria: descripción y consideraciones sobre el valor del jugo gástrico en el manejo de microepidemias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (2): 90-95.
33. Kang DD, Lin Y, Moreno JR, Randall TD, Khader SA. Profiling early lung immune responses in the mouse model of tuberculosis. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16161.
34. Wolf AJ, Linas B, Trevejo-Nuñez GJ, Kincaid E, Tamura T, Takatsu K et al. *Mycobacterium tuberculosis* infects dendritic cells with high frequency and impairs their function *in vivo*. *J Immunol*. 2007; 179 (4): 2509-2519.
35. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12 (8): 581-591.
36. Peddireddy V, Doddam SN, Ahmed N. Mycobacterial dormancy systems and host responses in tuberculosis. *Front Immunol*. 2017; 8: 84.
37. Banaiee N, Kincaid EZ, Buchwald U, Jacobs WR Jr, Ernst JD. Potent inhibition of macrophage responses to IFN- γ by live virulent *Mycobacterium tuberculosis* is independent of mature mycobacterial lipoproteins but dependent on TLR2. *J Immunol*. 2006; 176 (5): 3019-3027.
38. Bafica A, Sanga CA, Feng CG, Leifer C, Cheever A, Sher A. TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*. 2005; 202 (12): 1715-1724.
39. Bozzano F, Marras F, De Maria A. Immunology of tuberculosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6 (1): e2014027.
40. Miller BH, Fratti RA, Poschet JF, Timmins GS, Master SS, Burgos M et al. Mycobacteria inhibit nitric oxide synthase recruitment to phagosomes during macrophage infection. *Infect Immun*. 2004; 72 (5): 2872-2878.
41. Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunol*. 2011; 4 (3): 252-260.
42. Blomgran R, Desvignes L, Briken V, Ernst JD. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits neutrophil apoptosis, leading to delayed activation of naive CD4 T cells. *Cell Host Microbe*. 2012; 11 (1): 81-90.
43. Shafiani S, Tucker-Heard G, Kariyone A, Takatsu K, Urdahl KB. Pathogen-specific regulatory T cells delay the arrival of effector T cells in the lung during early tuberculosis. *J Exp Med*. 2010; 207 (7): 1409-1420.
44. Russell DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5 (1): 39-47.
45. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*.
46. Warren E, Teskey G, Venketaraman V. Effector mechanisms of neutrophils within the innate immune system in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Med*. 2017; 6 (2): pii: E15. doi: 10.3390/jcm6020015.
47. Van Crevel R, Ottenhoff TH, van der Meer JW. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15 (2): 294-309.
48. Nandi B, Behar SM. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J Exp Med*. 2011; 208 (11): 2251-2262.
49. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013; 368 (8): 745-755.
50. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar. México: Secretaría de Salud; 2009.
51. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, Whitney E, Perez A, Smith B et al. Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect*. 2007; 135 (3): 483-491.
52. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11 (2): 98-107.
53. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat Med*. 2005; 11 (2): 183-190.
54. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997; 40 (11): 1286-1292.
55. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11 (11): 738-749.
56. Jagannathan M, McDonnell M, Liang Y, Hasturk H, Hetzel J, Rubin D et al. Toll-like receptors regulate B cell cytokine production in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53 (7): 1461-1471.
57. Ayilavarapu S, Kantarci A, Fredman G, Turkoglu O, Omori K, Liu H et al. Diabetes-induced oxidative stress is mediated by Ca²⁺-independent phospholipase A2 in neutrophils. *J Immunol*. 2010; 184 (3): 1507-1515.
58. Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, Pater JM, van den Pangaart PS, de Vos AF et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med*. 2008; 25 (2): 157-164.
59. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009; 15 (8): 930-939.
60. Ilan Y, Maron R, Tukpah AM, Maioli TU, Murugaiyan G, Yang K et al. Induction of regulatory T cells decreases adipose inflammation and alleviates insulin resistance in ob/ob mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (21): 9765-9770.
61. Maedler K, Spinas GA, Lehmann R, Sergeev P, Weber M, Fontana A et al. Glucose induces β -cell apoptosis via upregulation of the Fas receptor in human islets. *Diabetes*. 2001; 50 (8): 1683-1690.
62. Schumann DM, Maedler K, Franklin I, Konrad D, Störting J, Böni-Schnetzler M et al. The Fas pathway is involved in pancreatic β cell secretory function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104 (8): 2861-2866.
63. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2002; 110 (6): 851-860.
64. Deng C, Wang X, Liao Y. Current recommendations on managing tuberculosis patients with diabetes & its epidemiology. *Microb Pathog*. 2016; 92: 43-45.
65. Warner DF, Koch A, Mizrahi V. Diversity and disease pathogenesis in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol*. 2015; 23 (1): 14-21.
66. Rodríguez-Rodríguez S, Ruy-Díaz-Reynoso SJA, Vázquez-López R. Tuberculosis concomitant with diabetes. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2015; 78 (4): 183-187.
67. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2 (5-6): 231-237.
68. García-Elorriaga G, Del Rey-Pineda G. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for tuberculosis. *J Mycobac Dis*. 2014; 4: 144.
69. Triunfo S, Lanzzone A, Lindqvist PG. Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2017. doi: 10.1007/s40618-017-0696-9. [Epub ahead of print]
70. Islam LN, Hossain M, Zahid MSH. Complement mediated bactericidal activity and humoral immune response in type 2 diabetes mellitus. *Int J Diabetes & Metabolism*. 2006; 14: 92-97.