

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Conectando la enfermedad de Chagas y la diabetes

Ignacio Martínez,* Bertha Espinoza*

RESUMEN. La diabetes es un padecimiento crónico caracterizado por la incapacidad del organismo para producir insulina (diabetes tipo 1, DMT1) o para utilizarla eficientemente (diabetes tipo 2, DMT2). En ambos casos se observan elevadas concentraciones de glucosa en sangre, con el consecuente daño a diversos tejidos. Se ha propuesto que la etiología de la DMT1 está relacionada con fenómenos de autoinmunidad, mientras que la DMT2 tiene su origen en desórdenes metabólicos de los tejidos que responden a la insulina. *Trypanosoma cruzi*, el agente causal de la enfermedad de Chagas, tiene la capacidad de infectar múltiples tejidos, incluidos los islotes de Langerhans y el tejido adiposo. En estos sitios, la presencia del parásito puede inducir procesos de autoinmunidad o alteraciones metabólicas que contribuirían al establecimiento del cuadro diabético. Este trabajo presenta una revisión de las evidencias experimentales publicadas hasta el momento.

Palabras clave: Diabetes, *Trypanosoma cruzi*, autoinmunidad, tejido adiposo.

ABSTRACT. Diabetes is a chronic condition characterized by the body's inability to produce insulin (type 1 diabetes, DMT1) or use it efficiently (type 2 diabetes, DMT2). In both cases, high concentrations of blood glucose are observed, with consequent damage to several tissues. It has been proposed that the etiology of DMT1 is related to autoimmune phenomena, whereas DMT2 has its origin in metabolic disorders of tissues that respond to insulin. *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease, has the ability to infect several tissues, including the islets of Langerhans and adipose tissue. In these sites, the presence of the parasite may induce autoimmune processes or metabolic alterations that would contribute to the establishment of diabetic disease. The present paper presents a review of the experimental evidence published so far.

Key words: Diabetes, *Trypanosoma cruzi*, autoimmunity, adipose tissue.

INTRODUCCIÓN

Desde hace tiempo, las migraciones humanas se han convertido en un factor que modifica el panorama epidemiológico de diversos padecimientos.

Las enfermedades de origen infeccioso son buenos ejemplos de esta situación. La enfermedad de Chagas, zoonosis causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi* y cuyas características serán descritas más adelante, fue considerada durante

* Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Correspondencia:

Ignacio Martínez

Circuito Campos Deportivos s/n, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, CP. 04510, Ciudad de México. Teléfono y Fax: 56-22-89-44.

E-mail: imm@biomedicas.unam.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 8 de agosto de 2018. Aceptado con modificaciones: 9 de septiembre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

muchas décadas como un padecimiento predominantemente de áreas rurales de América Latina. Cuando las personas comenzaron a migrar del campo a la ciudad en busca de mejores condiciones socioeconómicas, se observó la presencia de sujetos infectados en centros urbanos que hasta entonces se consideraban libres de la infección. En los últimos 20 años se ha documentado de forma amplia que ahora los casos seropositivos a Chagas han traspasado las fronteras y llegado hasta Europa y Asia.¹ En este contexto, algunos autores han planteado que las poblaciones urbanas ahora se enfrentan al mismo tiempo al impacto de padecimientos infecciosos (tal vez contraídos desde la infancia, como la enfermedad de Chagas) y a factores de riesgo cardiovascular característicos de la vida en las ciudades, como la obesidad y la diabetes.^{2,3}

Por ello es importante revisar la información actual disponible sobre la relación de estos dos padecimientos (Chagas-diabetes), pues ambos tienen un fuerte impacto en la salud de la población latinoamericana.

METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y DIABETES

La primera fuente de energía para las células es la glucosa. Los niveles de esta molécula en la sangre deben mantenerse entre 65 y 110 mg/mL para que pueda ser aprovechada. Cuando su concentración en sangre es alta —por ejemplo, después de alimentarnos—, el páncreas libera insulina (producida por las células beta), la cual permite que las células del organismo tomen la glucosa de la sangre. El exceso de esta molécula que no es utilizado por las células es almacenado en el hígado y el tejido adiposo en forma de glucógeno y ácidos grasos, respectivamente. Cualquier alteración en la producción de insulina o el daño a los tejidos hepático y adiposo dará como resultado la acumulación de glucosa en la sangre (hiperglucemia). Cuando esta situación se presenta de forma reiterada y por largos periodos, con una concentración en sangre mayor o igual a 126 mg/dL, se puede presentar un cuadro diabético.⁴

La diabetes es un padecimiento crónico degenerativo que de acuerdo con las estimacio-

nes realizadas en 2017 afecta a 451 millones de personas en el mundo; de ellas, casi la mitad permanecen sin ser diagnosticadas.⁵ Existen dos tipos de diabetes: la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), que se caracteriza por la destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina, y la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), o insulino-resistente, que es el resultado de la incapacidad de las células del organismo para responder a la insulina.⁴ Ambos casos representan un riesgo de daños a la microvasculatura que pueden llevar a condiciones más severas como enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad vascular periférica.⁶ Estimaciones recientes indican que para el año 2045 podría haber hasta 693 millones de personas con este padecimiento, por lo que se ha convertido en un problema con especial atención.⁵ En México, los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2016 señalan una prevalencia de 9.4% a nivel nacional (sin discriminar entre DMT1 y DMT2), la cual es más alta en las comunidades urbanas que en las rurales.⁷

Se sabe que la DMT1 puede tener un origen genético.⁸ Sin embargo, actualmente se considera que puede tener también un origen autoinmune, pues los islotes de Langerhans pueden ser infiltrados por linfocitos T autorreactivos capaces de destruir las células productoras de insulina.^{9,10} Por otra parte, si bien a la DMT2 también se le ha atribuido un origen genético, se ha propuesto que en la mayoría de los casos tiene un origen multifactorial, relacionado con el metabolismo de la glucosa, los hábitos alimenticios y el sedentarismo.¹¹ Se ha postulado que el adipocito es la primera célula que se vuelve resistente a la insulina y, en consecuencia, es incapaz de almacenar ácidos grasos. Estos últimos deben entonces dirigirse al hígado, donde la actividad enzimática favorece la formación de lipoproteínas de baja densidad, las cuales pueden ser el origen de la resistencia a la insulina en otras células como los hepatocitos o las células musculares.¹² Además de estos factores, en la última década se ha evaluado el papel de los agentes infecciosos en la aparición y evolución de la diabetes, puesto que muchos

de ellos pueden ejercer un efecto directo sobre las células productoras de insulina o sobre los mecanismos de autoinmunidad. Se sabe que la infección con algunos virus (*Coxsackie* virus, citomegalovirus) y bacterias (*Helicobacter pylori*) puede favorecer la aparición de la DMT1.^{13,14} El papel de otros patógenos como helmintos y protozoarios ha sido menos estudiado.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es un padecimiento causado por el protozoario *Trypanosoma cruzi*. Es un problema de salud pública que afecta a entre seis y siete millones de personas en el mundo, la mayoría de ellas en América Latina.¹⁵ En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, durante 2017 se presentaron 733 casos de enfermedad de Chagas a nivel nacional, número mayor al reportado para dengue grave, paludismo y enfermedad por virus del Chikungunya.¹⁶ Este parásito es transmitido al hombre por diferentes vectores del género triatoma, que al alimentarse defecan y depositan al parásito sobre la piel. Este ingresa al humano y puede ocasionar trastornos cardiacos y digestivos en la etapa crónica de la infección (Figura 1). Cabe señalar que en México se ha reportado la presencia de una amplia variedad de vectores transmisores en prácticamente todo el territorio nacional, a excepción de la Ciudad de México.

La enfermedad de Chagas tiene dos fases características: la aguda y la crónica. La primera dura de uno a tres meses, casi siempre es asintomática y se caracteriza por la presencia de abundantes parásitos en la circulación (parasitemia). Registra una mortalidad baja (menor al 10%) y se observa sobre todo en niños. La disminución de la parasitemia se da al final de esta etapa hasta niveles no detectables, gracias a una importante respuesta inmune mediada por células y anticuerpos anti-*T. cruzi*. Estos últimos pueden ser detectados desde la segunda o tercera semana de infección.¹⁷

La fase crónica de la infección puede ser asintomática (durando hasta 10-20 años), pero

con serología positiva, y puede volverse sintomática en el 30% de los sujetos infectados.¹⁵ Las manifestaciones clínicas características son trastornos cardiacos y gastrointestinales tales como miocarditis, con anormalidades en el electrocardiograma (sobre todo, bloqueo de la rama derecha), insuficiencia cardiaca progresiva y la formación de megaórganos (megacardio, megaesófago y/o megacolon). La mortalidad es variable, de acuerdo con la gravedad de la patología presentada. En México se ha reportado básicamente la misma sintomatología, con anormalidades de la conducción. La patogénesis de la enfermedad no está del todo clara, pero se piensa que la presencia prolongada del parásito

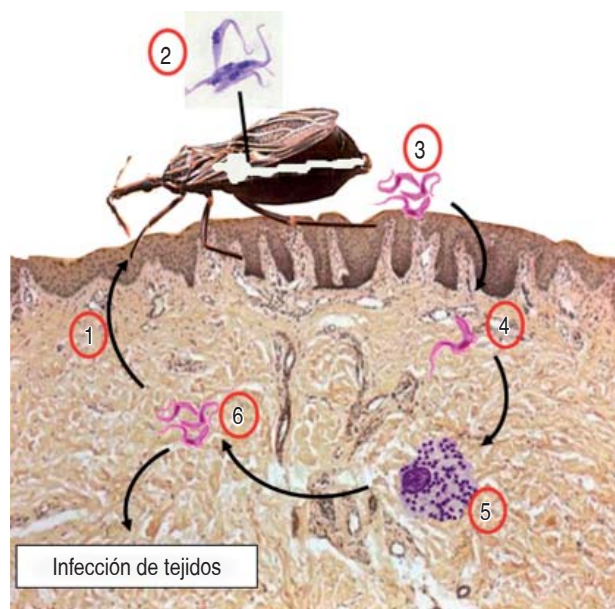


Figura 1. Ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*. Cuando el triatoma se alimenta de sangre infectada (1) ingiere los tripomastigotes de *T. cruzi*. Éstos se diferencian a epimastigotes (forma replicativa) en el intestino anterior del vector y se multiplican en él (2). En la parte posterior del intestino, se diferencian a tripomastigotes metacíclicos (forma infectiva), los cuales son depositados sobre la piel con las heces del vector (3). Éstos penetran por heridas preexistentes o por la picadura del insecto (4) para infectar diversos tipos celulares y multiplicarse dentro de ellos (5). Los parásitos rompen las células infectadas y se liberan como tripomastigotes (6) al torrente sanguíneo, donde pueden ser tomados nuevamente por el vector para cerrar el ciclo, o bien, dispersarse a los diferentes tejidos del organismo para infectarlos.

es importante, por lo que los fenómenos de autoinmunidad se han mencionado como posibles causas de la patología.¹⁸

Si bien los daños al tejido cardíaco son los más evidentes en la fase crónica de la infección, otros tejidos podrían comprometer su funcionamiento, pues se ha demostrado experimentalmente, en modelos animales, que *T. cruzi* tiene la capacidad de infectar un amplio rango de tipos celulares, lo cual le permite establecerse en múltiples tejidos del organismo, incluyendo músculo esquelético y cardíaco, piel, bazo, riñón, hígado, tejido pulmonar, glándulas adrenales, ovarios, testículos, timo, sistema digestivo, páncreas y tejido adiposo.¹⁹⁻²⁵

La información relacionada con la infección humana con *T. cruzi* y el daño a los tejidos involucrados en el metabolismo de la glucosa es escasa, debido principalmente a que para obtener los datos correspondientes se deberían utilizar métodos invasivos que no siempre son congruentes con la ética médica. Por ello se han establecido modelos animales que han permitido empezar a entender el efecto que tiene *T. cruzi* sobre los tejidos pancreático, adiposo y hepático.

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON *T. CRUZI* SOBRE EL TEJIDO PANCREÁTICO

Los datos disponibles señalan que *T. cruzi* puede infectar células pancreáticas y establecerse en los islotes de Langerhans, en los cuales se han detectado nidos de amastigotes (Figura 2).^{23,26-28} La infección de este órgano por el parásito también puede inducir una reducción de las células alfa y alteraciones en las funciones de las células beta, que eventualmente pueden conducir a una disminución en los niveles de insulina.²⁹ Se ha propuesto que la infección de las células pancreáticas podría inducir desarreglos en el citoesqueleto de las mismas, conduciendo a la disfunción celular.^{5,27}

Por otra parte, dado que la infección del tejido por *T. cruzi* es un proceso crónico, se ha planteado que la presencia del parásito en el hospedero durante largos periodos puede indu-

cir un fenómeno de inflamación crónica y derivar en pancreatitis, caracterizada por abundante infiltrado de células mononucleares, fibrosis y necrosis del tejido.³⁰ También se ha observado que, en modelos animales, la presencia de *T. cruzi* genera autoanticuerpos contra diversos tejidos y moléculas, incluida la calreticulina, molécula involucrada en la movilización de calcio en la célula, presente en todos los tejidos, incluido el páncreas, lo cual podría contribuir al desarrollo de DMT1.^{31,32}

Otro factor importante que podría estar implicado en la necrosis del tejido pancreático son las especies reactivas de oxígeno (ERO), pues se ha documentado que *T. cruzi* induce su producción en los tejidos que infecta, y en el páncreas, estas moléculas pueden producir disfunción de las células.^{33,34}

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON *T. CRUZI* SOBRE EL TEJIDO ADIPOSO

En estrecha relación funcional con el páncreas, se encuentra el tejido adiposo, formado por adipocitos, fibroblastos, endotelio, músculo liso, macrófagos y linfocitos. Si bien su principal función

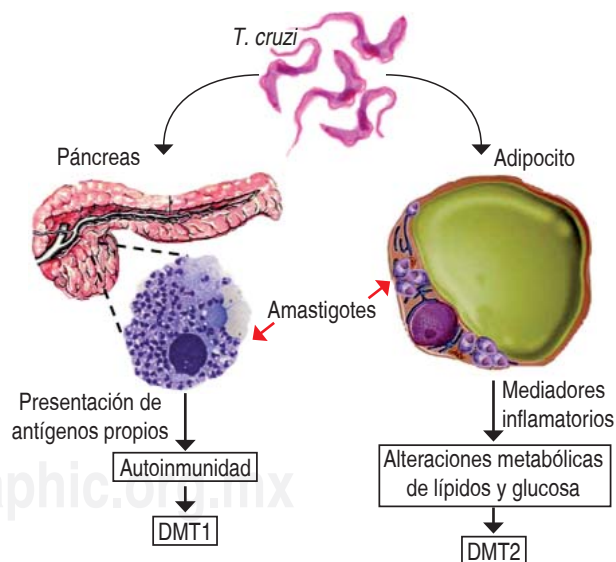


Figura 2. Papel del *Trypanosoma cruzi* en el desarrollo de la diabetes. *T. cruzi* tiene la capacidad de infectar tanto el tejido pancreático como el tejido adiposo; en ellos, mediante diferentes mecanismos, puede inducir alteraciones inmunológicas y metabólicas involucradas en el padecimiento diabético.

es almacenar lípidos en forma de triglicéridos, también se ha reconocido su papel como productor de factores hormonales, mediadores inflamatorios y componentes de la matriz extracelular.³⁵

Se ha documentado que los adipocitos son susceptibles de ser infectados por *T. cruzi*, lo que da como resultado algunas alteraciones en su fisiología, entre las que se incluyen reducción en la acumulación de lípidos, en las enzimas que participan en su metabolismo y cambios en el tamaño de los adipocitos.^{36,37} De forma adicional, se ha observado que la infección de estas células por el parásito induce un ambiente oxidante, evidenciado por el aumento en la cantidad de proteínas carboniladas y lípidos peroxidados.³⁸ En estas condiciones, se incrementa la expresión de mediadores inflamatorios como citocinas (TNF- α , IL-1 β , IFN γ e IL-10) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5 y CXCL10).³⁹ Otros resultados demuestran que diversas moléculas de *T. cruzi*, como la cruzipaina o la transialidasa, tienen la capacidad de interactuar con diversos lípidos presentes en el tejido adiposo, lo cual favorece la infección del mismo.^{40,41} En estos modelos, la presencia del parásito induce un infiltrado inflamatorio principalmente por linfocitos y macrófagos, los cuales liberan endotelina-1, cuyos receptores se encuentran en los adipocitos y cuya unión da como resultado una reducción en la expresión de adiponectina, molécula involucrada en el metabolismo de la glucosa, lo cual podría favorecer la resistencia a la insulina y desencadenar la DMT2.^{42,43}

La infección de este tejido por *T. cruzi* ha comenzado a ser evaluada para determinar su impacto en el ciclo de vida del parásito, pues se ha propuesto que en la fase aguda de la infección hay más parásitos en el tejido adiposo que en el músculo cardíaco, y que el parásito puede permanecer en él hasta la etapa crónica de la infección en ratones, razón por la cual se ha planteado como un tejido reservorio para *T. cruzi*.^{42,44,45}

EFFECTO DE LA INFECCIÓN CON *T. CRUZI* SOBRE EL TEJIDO HEPÁTICO

El hígado también es un órgano blanco de la infección con *T. cruzi*.⁴⁶ Dicha infección puede in-

ducir la apoptosis de las células hepáticas por incremento del factor de necrosis tumoral alfa y liberación de citocromo c.⁴⁷ El daño a los hepatocitos también puede originarse por el proceso inflamatorio que el parásito induce en el tejido, en el cual están involucradas moléculas como IL-6, IL-12, IL-1 β y TLR9, y que favorece una mayor mortalidad en ratones.⁴⁸⁻⁵⁰ Se ha observado que el daño causado al hígado por la infección libera al torrente sanguíneo la enzima lactato deshidrogenasa hepática, lo que ha sido aprovechado para proponerla como un indicador de daño a este tejido en la enfermedad de Chagas.⁵¹

RELACIÓN ENFERMEDAD DE CHAGAS-DIABETES EN MODELOS ANIMALES

Hay datos contradictorios sobre la relación obesidad-infección con *T. cruzi* en modelos murinos. Por una parte, algunos trabajos señalan que ratones alimentados con una dieta rica en grasa, colesterol y azúcar presentan una mayor parasitemia e infiltrado inflamatorio en el tejido cardíaco, así como la aparición temprana de aterosclerosis, padecimiento estrechamente relacionado con el síndrome metabólico y la DMT2.⁵² Otras investigaciones realizadas con ratones obesos han demostrado que cuando estos animales son infectados con *T. cruzi* desarrollan mayor resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipoinsulinemia, daños a tejido cardíaco y disminución en la síntesis de adiponectina que los animales obesos no infectados. El fenotipo completo apunta a un cuadro diabético relacionado con la infección. También se ha establecido que la infección cursa con mayor parasitemia y mortalidad en los ratones obesos que en los animales sanos.⁵³ Estos resultados indican que podría haber un efecto sumatorio entre la diabetes y la enfermedad de Chagas, en el cual una favorece a la otra. Asimismo, se ha observado que los ratones hiperglucémicos son más susceptibles a desarrollar altas parasitemias y tienen mayores índices de mortalidad que aquellos sanos.⁵⁴

Sin embargo, otros trabajos han propuesto que una dieta alta en grasa puede favorecer

una menor mortalidad, menor parasitemia y mínima presencia de parásitos en el tejido cardíaco, pero incrementa la carga parasitaria en el tejido adiposo.⁵⁵ La presencia previa de obesidad y síndrome metabólico en el modelo murino puede ser un factor protector contra la mortalidad inducida por algunas cepas del parásito, aunque hasta el momento esto no puede extrapolarse a todas las cepas de *T. cruzi*.⁵⁶

EVIDENCIA CLÍNICA EN PACIENTES

Como ya se ha comentado, los hallazgos clínicos de la relación enfermedad de Chagas-diabetes aún son escasos, y actualmente sólo se cuenta con algunos detalles de análisis retrospectivos. Sin embargo, cada vez más personal de la salud está abordando esta temática.

Se ha observado cierta asociación entre la enfermedad de Chagas y padecimientos como dislipidemias, obesidad y diabetes. Se ha encontrado que hasta un 67% de los sujetos seropositivos a *T. cruzi*, pueden tener sobrepeso.² En estos pacientes puede presentarse hiperglucemia en proporciones de 12 a 48%; en la etapa crónica de la infección dichos porcentajes son más altos. En individuos seropositivos a *T. cruzi* se han determinado elevados niveles de triglicéridos y hasta un 22% ha mostrado altos niveles de colesterol en la sangre.⁵⁷⁻⁵⁹

En un estudio de 61 pacientes con cardiopatía chagásica crónica, 1.6% padecían DMT2 y 6.5% tenían dislipidemia como factor de riesgo agravante.⁶⁰ También se ha visto que los pacientes con enfermedad de Chagas cardíaca tienden

a acumular más tejido adiposo que aquéllos que tienen la forma digestiva de la enfermedad.⁶¹ Asimismo, se ha demostrado la pérdida de células nerviosas en el tejido pancreático cercano a las células alfa y beta de pacientes chagásicos crónicos, lo cual puede contribuir a la reducción en la secreción de insulina en ellos.^{62,63} Esto explicaría la hiperglucemia y los cambios morfo-métricos en el páncreas (incremento en el tamaño de los islotes pancreáticos) observados en sujetos con enfermedad de Chagas crónica que cursan con la forma digestiva de la infección.⁶⁴

CONCLUSIÓN

En años recientes se ha notado que hay una asociación entre la infección con *T. cruzi*, obesidad y diabetes. Sin embargo, a pesar de que las evidencias experimentales demuestran que *T. cruzi* puede dañar a los tejidos que participan en el metabolismo de la glucosa, los modelos experimentales no han establecido con certeza el papel de este parásito como generador o acelerador del cuadro diabético. Probablemente, el efecto registrado en los modelos animales evaluados hasta ahora esté relacionado con la cepa de parásito empleada, ya que se ha probado que diferentes cepas de *T. cruzi* tienen distintas características genéticas y biológicas. Por ello será importante que, en el futuro cercano, se realicen más estudios sobre estas asociaciones, para entender mejor el impacto que un padecimiento tiene sobre el otro, sobre todo en los países como México, donde la enfermedad de Chagas y la diabetes comparten una alta incidencia.

REFERENCIAS

1. Traina M, Meymandi S, Bradfield JS. Heart failure secondary to Chagas disease: an emerging problem in non-endemic areas. *Curr Heart Fail Rep*. 2016; 13 (6): 295-301.
2. Hidron AI, Gilman RH, Justiniano J, Blackstock AJ, Lafuente C, Selum W et al. Chagas cardiomyopathy in the context of the chronic disease transition. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4 (5): e688.
3. Chen LH, Leder K, Barbre KA, Schlagenhauf P, Libman M, Keystone J et al. Business travel-associated illness: a GeoSentinel analysis. *J Travel Med*. 2018; 25 (1). doi: 10.1093/jtm/tax097.
4. WHO. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press/International Diabetes Federation; 2006.
5. Dufurrena Q, Amjad FM, Scherer PE, Weiss LM, Nagajyothi J, Roth J et al. Alterations in pancreatic β cell function and *Trypanosoma cruzi* infection: evidence from human and animal studies. *Parasitol Res*. 2017; 116 (3): 827-838.
6. Peiró C, Romacho T, Azcutia V, Villalobos L, Fernández E, Bolaños JP et al. Inflammation, glucose, and vascular

- cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15: 82.
7. INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2017. p. 151.
8. Liu HW, Xu RY, Sun RP, Wang Q, Liu JL, Ge W et al. Association of PTPN22 gene polymorphism with type 1 diabetes mellitus in Chinese children and adolescents. *Genet Mol Res*. 2015; 14 (1): 63-68.
9. Graham KL, Krishnamurthy B, Fynch S, Ayala-Pérez R, Slattery RM, Santamaria P et al. Intra-islet proliferation of cytotoxic T lymphocytes contributes to insulinitis progression. *Eur J Immunol*. 2012; 42 (7): 1717-1722.
10. Winkler C, Raab J, Grallert H, Ziegler AG. Lack of association of type 2 diabetes susceptibility genotypes and body weight on the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35410.
11. Reeds J, Mansuri S, Mamakesick M, Harris SB, Zinman B, Gittelsohn J et al. Dietary patterns and type 2 diabetes mellitus in a first nations community. *Can J Diabetes*. 2016; 40 (4): 304-310.
12. Bikman BT, Guan Y, Shui G, Siddique MM, Holland WL, Kim JY et al. Fenretinide prevents lipid-induced insulin resistance by blocking ceramide biosynthesis. *J Biol Chem*. 2012; 287 (21): 17426-17437.
13. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35 (3): 520-525.
14. Smelt MJ, Faas MM, de Haan BJ, Draijer C, Hugenholtz GC, de Haan A et al. Susceptibility of human pancreatic β cells for cytomegalovirus infection and the effects on cellular immunogenicity. *Pancreas*. 2012; 41 (1): 39-49.
15. OMS. La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana): Nota descriptiva. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/>. [Consultado 18 de Marzo de 2017]. Organización Mundial de la Salud; 2017.
16. Epidemiología: Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. México: Secretaría de Salud; 2017.
17. WHO. First WHO report on neglected tropical diseases 2010: working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. Crompton DWT. WHO Press; 2010.
18. Marin-Neto JA, Rassi A Jr. Update on Chagas heart disease on the first centenary of its discovery. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62 (11): 1211-1216.
19. Espinoza B, Rico T, Sosa S, Oaxaca E, Vizcaino-Castillo A, Caballero ML et al. Mexican *Trypanosoma cruzi* T. cruzi I strains with different degrees of virulence induce diverse humoral and cellular immune responses in a murine experimental infection model. *J Biomed Biotechnol*. 2010; 2010: 890672.
20. Espinoza B, Solórzano-Domínguez N, Vizcaino-Castillo A, Martínez I, Elías-López AL, Rodríguez-Martínez JA. Gastrointestinal infection with Mexican TcI *Trypanosoma cruzi* strains: different degrees of colonization and diverse immune responses. *Int J Biol Sci*. 2011; 7 (9): 1357-1370.
21. Guarner J, Bartlett J, Zaki SR, Colley DG, Grijalva MJ, Powell MR. Mouse model for Chagas disease: immunohistochemical distribution of different stages of *Trypanosoma cruzi* in tissues throughout infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 65 (2): 152-158.
22. Melnikov VG, Velasco FF, Espinoza-Gómez F, Rodríguez FG, Dobrovinskaya OR. Pathologic changes in lungs caused by Mexican isolates of *Trypanosoma cruzi* in the acute phase of infection in mice. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73 (2): 301-306.
23. Calabrese KS, Lagrange PH, da Costa SC. *Trypanosoma cruzi*: histopathology of endocrine system in immunocompromised mice. *Int J Exp Pathol*. 1994; 75 (6): 453-462.
24. Savino W. The thymic microenvironment in infectious diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1990; 85 (3): 255-260.
25. Ferreira AV, Segatto M, Menezes Z, Macedo AM, Gelape C, de Oliveira-Andrade L et al. Evidence for *Trypanosoma cruzi* in adipose tissue in human chronic Chagas disease. *Microbes Infect*. 2011; 13 (12-13): 1002-1005.
26. dos Santos VM, de Lima MA, Cabrine-Santos M, Márquez D de S, Reis Md, Pereira Gde A et al. Pancreatic hepatocytes in hamsters (*Mesocricetus auratus*) infected with *Trypanosoma cruzi*. *Exp Parasitol*. 2002; 100 (2): 103-111.
27. Corbett CE, Scremin LH, Lombardi RA, Gama-Rodrigues JJ, Okumura M. Pancreatic lesions in acute experimental Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2002; 57 (2): 63-66.
28. Martello LA, Wadgaonkar R, Gupta R, Machado FS, Walsh MG, Mascareno E et al. Characterization of *Trypanosoma cruzi* infectivity, proliferation, and cytokine patterns in gut and pancreatic epithelial cells maintained *in vitro*. *Parasitol Res*. 2013; 112 (12): 4177-4183.
29. Nagajyothi F, Kuliawat R, Kusminski CM, Machado FS, Desruisseaux MS, Zhao D et al. Alterations in glucose homeostasis in a murine model of Chagas disease. *Am J Pathol*. 2013; 182 (3): 886-894.
30. Ramírez LE, Lages-Silva E, Soares-Júnior JM, Chapadeiro E. The hamster (*Mesocricetus auratus*) as experimental model in Chagas' disease: parasitological and histopathological studies in acute and chronic phases of *Trypanosoma cruzi* infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994; 27 (3): 163-169.
31. Zhang W, Zhao Y, Zeng Y, Yu X, Yao J, Zhao S et al. Hyperlipidemic versus normal-lipid acute necrotic pancreatitis: proteomic analysis using an animal model. *Pancreas*. 2012; 41 (2): 317-322.
32. Cunha-Neto E, Teixeira PC, Nogueira LG, Kalil J. Autoimmunity. *Adv Parasitol*. 2011; 76: 129-152.
33. Garg N, Popov VL, Papaconstantinou J. Profiling gene transcription reveals a deficiency of mitochondrial oxidative phosphorylation in *Trypanosoma cruzi*-infected murine hearts: implications in chagasic myocarditis development. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1638 (2): 106-120.
34. Tang C, Koulajian K, Schuiki I, Zhang L, Desai T, Ivovic A et al. Glucose-induced beta cell dysfunction

- in vivo* in rats: link between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Diabetologia*. 2012; 55 (5): 1366-1379.
35. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res*. 2009; 50 Suppl: S395-S399.
 36. Combs TP, Nagajyothi, Mukherjee S, de Almeida CJ, Jelicks LA, Schubert W et al. The adipocyte as an important target cell for *Trypanosoma cruzi* infection. 2005; 280 (25): 24085-24094.
 37. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Machado FS, Upadhya R, Zhao D, Schwartz GJ et al. Response of adipose tissue to early infection with *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain). *J Infect Dis*. 2012; 205 (5): 830-840.
 38. Wen JJ, Nagajyothi F, Machado FS, Weiss LM, Scherer PE, Tanowitz HB et al. Markers of oxidative stress in adipose tissue during *Trypanosoma cruzi* infection. *Parasitol Res*. 2014; 113 (9): 3159-3165.
 39. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Thiruvur N, Weiss LM, Braunstein VL, Albanese C et al. *Trypanosoma cruzi* infection of cultured adipocytes results in an inflammatory phenotype. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16 (9): 1992-1997.
 40. Miao Q, Ndao M. *Trypanosoma cruzi* infection and host lipid metabolism. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 902038.
 41. Nagajyothi F, Weiss LM, Silver DL, Desruisseaux MS, Scherer PE, Herz J et al. *Trypanosoma cruzi* utilizes the host low density lipoprotein receptor in invasion. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5 (2): e953.
 42. Nagajyothi F, Desruisseaux MS, Weiss LM, Chua S, Albanese C, Machado FS et al. Chagas disease, adipose tissue and the metabolic syndrome. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009; 104 Suppl 1: 219-225.
 43. Juan CC, Chuang TY, Chang CL, Huang SW, Ho LT. Endothelin-1 regulates adiponectin gene expression and secretion in 3T3-L1 adipocytes via distinct signaling pathways. *Endocrinology*. 2007; 148 (4): 1835-1842.
 44. Nagajyothi F, Machado FS, Burleigh BA, Jelicks LA, Scherer PE, Mukherjee S et al. Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. *Cell Microbiol*. 2012; 14 (5): 634-643.
 45. Tanowitz HB, Scherer PE, Mota MM, Figueiredo LM. Adipose tissue: a safe haven for parasites? *Trends Parasitol*. 2017; 33 (4): 276-284.
 46. Cencig S, Coltel N, Truyens C, Carlier Y. Parasitic loads in tissues of mice infected with *Trypanosoma cruzi* and treated with AmBisome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5 (6): e1216.
 47. Ronco MT, Francés DE, Ingaramo PI, Quiroga AD, Álvarez ML, Pisani GB et al. Tumor necrosis factor alpha induced by *Trypanosoma cruzi* infection mediates inflammation and cell death in the liver of infected mice. *Cytokine*. 2010; 49 (1): 64-72.
 48. Carrera-Silva EA, Cano RC, Guiñazú N, Aoki MP, Pellegrini A, Gea S. TLR2, TLR4 and TLR9 are differentially modulated in liver lethally injured from BALB/c and C57BL/6 mice during *Trypanosoma cruzi* acute infection. *Mol Immunol*. 2008; 45 (13): 3580-3588.
 49. Carrera-Silva EA, Guiñazu N, Pellegrini A, Cano RC, Arocena A, Aoki MP et al. Importance of TLR2 on hepatic immune and non-immune cells to attenuate the strong inflammatory liver response during *Trypanosoma cruzi* acute infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4 (11): e863.
 50. Penas FN, Cevey AC, Siffo S, Mirkin GA, Goren NB. Hepatic injury associated with *Trypanosoma cruzi* infection is attenuated by treatment with 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ prostaglandin J_2 . *Exp Parasitol*. 2016; 170: 100-108.
 51. Palhares PE, Fontana Júnior P, Schaffer GM, Marcondes NS, Vergara M. Tissue damage markers in experimental Chagas' disease. *Braz J Med Biol Res*. 1988; 21 (5): 957-959.
 52. Sunnemark D, Harris RA, Frostegård J, Orn A. Induction of early atherosclerosis in CBA/J mice by combination of *Trypanosoma cruzi* infection and a high cholesterol diet. *Atherosclerosis*. 2000; 153 (2): 273-282.
 53. Cabalén ME, Cabral MF, Sanmarco LM, Andrada MC, Onofrio LI, Ponce NE et al. Chronic *Trypanosoma cruzi* infection potentiates adipose tissue macrophage polarization toward an anti-inflammatory M2 phenotype and contributes to diabetes progression in a diet-induced obesity model. *Oncotarget*. 2016; 7 (12): 13400-13415.
 54. Tanowitz HB, Amole B, Hewlett D, Wittner M. *Trypanosoma cruzi* infection in diabetic mice. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988; 82 (1): 90-93.
 55. Nagajyothi F, Weiss LM, Zhao D, Koba W, Jelicks LA, Cui MH et al. High fat diet modulates *Trypanosoma cruzi* infection associated myocarditis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8 (10): e3118.
 56. Brima W, Eden DJ, Mehdi SF, Bravo M, Wiese MM, Stein J et al. The brighter (and evolutionarily older) face of the metabolic syndrome: evidence from *Trypanosoma cruzi* infection in CD-1 mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015; 31 (4): 346-359.
 57. Freitas HF, Barbosa EA, Rosa FH, Lima AC, Mansur AJ. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42 (5): 420-425.
 58. Geraix J, Ardisson LP, Marcondes-Machado J, Pereira PC. Clinical and nutritional profile of individuals with Chagas disease. *Braz J Infect Dis*. 2007; 11 (4): 411-414.
 59. dos Santos VM, da Cunha SF, Teixeira V de P, Monteiro JP, dos Santos JA, dos Santos TA et al. Frequency of diabetes mellitus and hyperglycemia in chagasic and non-chagasic women. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999; 32 (5): 489-496.
 60. Carvalho G, Rassi S, Bastos JM, Câmara SS. Asymptomatic coronary artery disease in chagasic patients with heart failure: prevalence and risk factors. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97 (5): 408-412.

61. Soares FA, Silveira TC. Accumulation of brown adipose tissue in patients with Chagas heart disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85 (5): 605-607.
62. Long RG, Albuquerque RH, Prata A, Barnes AJ, Adrian TE, Christofides ND et al. Response of plasma pancreatic and gastrointestinal hormones and growth hormone to oral and intravenous glucose and insulin hypoglycaemia in Chagas disease. *Gut.* 1980; 21 (9): 772-777.
63. Rocha A, de Oliveira LC, Alves RS, Lopes ER. Pancreatic neuronal loss in chronic Chagas' disease patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31 (1): 43-49.
64. Saldanha JC, dos Santos VM, dos Reis MA, da Cunha DF, Antunes-Teixeira VP. Morphologic and morphometric evaluation of pancreatic islets in chronic Chagas' disease. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2001; 56 (5): 131-138.