



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Participación potencial del sistema inmunitario adaptativo en el desarrollo de neuropatía diabética

Potential involvement of the adaptive immune system in the development of diabetic neuropathy

Saul E. Cifuentes-Mendiola^{1,3}, Ana L. García-Hernández^{1,3} e Isaac O. Pérez Martínez^{2,3*}

¹Sección de Osteoimmunología e Inmunidad Oral, Laboratorio de Investigación Odontológica, Facultad de Estudios Superiores Iztacala; ²Sección de Neurobiología de las Sensaciones y Movimientos Orales, Laboratorio de Investigación Odontológica, Facultad de Estudios Superiores Iztacala; ³Posgrado en Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

RESUMEN

La neuropatía diabética (ND) tiene una prevalencia alta y es una de las principales comorbilidades de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La ND se asocia con una disminución de la calidad de vida y con el incremento de la tasa de mortalidad en los diabéticos. La hiperglucemia se ha reconocido como la causa principal en el desarrollo de ND; sin embargo, los mecanismos involucrados en su fisiopatología no se comprenden completamente. La neuroinflamación es un mecanismo crucial en el desarrollo y severidad de esta enfermedad, debido a que está presente en todos los tipos de ND. Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que la activación de las células de la inmunidad adaptativa a nivel sistémico puede agravar la ND al incrementar la inflamación sistémica que se sabe que afecta a los nervios periféricos. Además, la presencia de linfocitos T hallada en biopsias de nervios periféricos de pacientes con DM2 sugiere que estas células podrían potenciar la neuroinflamación y la disfunción neuronal al favorecer un microambiente inflamatorio. Por ello en esta revisión nos enfocamos en analizar y discutir los hallazgos reportados sobre la participación de la inmunidad adaptativa en la fisiopatología de la ND, para tener una mayor comprensión de los mecanismos inmunológicos que la subyacen.

Palabras clave: Neuropatía diabética. Sistema inmunitario adaptativo. Neuropatía diabética periférica. Neuropatía difusa. Mononeuropatía. Radiculopatía.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (DN) has a high prevalence and is one of the main comorbidities of type 2 diabetes mellitus (DM2). DN is associated with a decrease in the quality of life and an increase in the mortality rate in diabetics. Hyperglycemia has been recognized as the primary cause of DN development; however, the mechanisms involved in its pathophysiology are not fully understood. Neuroinflammation is an essential mechanism in the development and severity of DN. Preclinical and clinical studies suggest that activation of adaptive immunity cells at the systemic level may aggravate DN by increasing systemic inflammation known to affect peripheral nerves. Furthermore, the presence of T lymphocytes found in peripheral nerve biopsies from patients with DM2 suggests that these cells could enhance neuroinflammation and neuronal dysfunction by promoting an inflammatory microenvironment. Therefore, in this review, we focus on analyzing and discussing the reported findings on the participation of adaptive immunity in DN's pathophysiology to understand their immunological mechanisms better.

Keywords: Diabetic neuropathy. Adaptive immunity. Diabetic peripheral neuropathy. Diffuse neuropathy. Mononeuropathy. Radiculopathy.

Correspondencia:

*Isaac O. Pérez-Martínez
E-mail: isaac.perez@unam.mx

Fecha de recepción: 20-06-2021

Fecha de aceptación: 06-10-2021

DOI: 10.24875/ALAD.21000015

Disponible en internet: 01-04-2022

Rev ALAD. 2021;11:122-30

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por resistencia a la insulina y por un déficit relativo en la secreción de esta hormona, lo que conduce a hiperglucemia crónica. La DM2 tiene una creciente incidencia, con 463 millones de casos activos, lo que representa el 9.3% de la población mundial, además de presentar una alta tasa de mortalidad, con 4.2 millones de defunciones reportadas en el año 2019¹.

La alta tasa de mortalidad en la DM2 se ha asociado al desarrollo de comorbilidades macrovasculares y microvasculares que reducen la calidad y la esperanza de vida de quien las padece. Entre estas comorbilidades se encuentran las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad renal, la neuropatía, la retinopatía y la osteopatía diabética¹.

Dentro del conjunto de comorbilidades en la DM2, las neuropatías son las más prevalentes. Se presentan en al menos la mitad de los pacientes con DM2 y son causadas por el daño difuso y focal del sistema nervioso periférico y autónomo². Los tipos de neuropatía en la DM2 son la neuropatía periférica, la neuropatía autónoma, la neuropatía proximal y la neuropatía focal³.

Aunque a la fecha no se entienden bien los mecanismos que conducen al desarrollo de la neuropatía diabética (ND), se reconoce que su desarrollo es multifactorial, en donde la hiperglucemia juega un papel central. La hiperglucemia daña los axones y las células de Schwann por medio de mecanismos intrínsecos que en conjunto conducen al daño neurológico. Estos mecanismos incluyen el incremento en la actividad de la vía de los polioles, la activación de la vía de las hexoxaminas, el incremento de la glicación de proteínas, la sobreproducción intracelular de especies reactivas de

oxígeno y la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias².

Pese a que la ND no se considera una enfermedad inflamatoria, existe evidencia que sugiere una fuerte participación del sistema inmunitario en su patogénesis. Por ejemplo, se ha demostrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es crucial en el desarrollo de neuropatía en ratones diabéticos⁴. Así mismo, otras citocinas inflamatorias como la interleucina (IL) 1, la IL-6, el interferón gamma (INF- γ) y la proteína C reactiva (PCR) se asocian a la degeneración neuronal y progresión de la ND⁵. El incremento de estos mediadores proinflamatorios y las alteraciones nerviosas en la DM2 pueden estar potenciados por la inmunidad celular, debido a que en roedores diabéticos con ND se ha encontrado un incremento sistémico de quimiocinas como el ligando de quimiocinas con motivo CXC (CXCL) 1, el ligando de quimiocina con motivo CC (CCL) 2, CCL3, CCL5 y CCL20, que inducen el reclutamiento de células inmunitarias inflamatorias^{6,7}.

Existe evidencia que sugiere una participación del sistema inmunitario adaptativo en la ND. El incremento de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en sueros de pacientes con DM2 y neuropatía ha sugerido una posible participación de linfocitos T en el daño neural⁸, los cuales se han encontrado en biopsias de nervio sural de pacientes diabéticos^{9,10}. Además, los linfocitos TCD8 han mostrado acelerar el daño neuronal al inducir estrés oxidativo en las células de Schwann¹¹.

En relación con los linfocitos B, se han detectado anticuerpos dirigidos a proteínas gliales como la proteína ácida fibrilar glial en pacientes con DM2¹², lo que podría indicar una mayor respuesta inflamatoria y en consecuencia mayor daño neuronal, sin embargo, los estudios enfocados a investigar esta población celular en la neuropatía de la DM2 son escasos (Fig. 1).

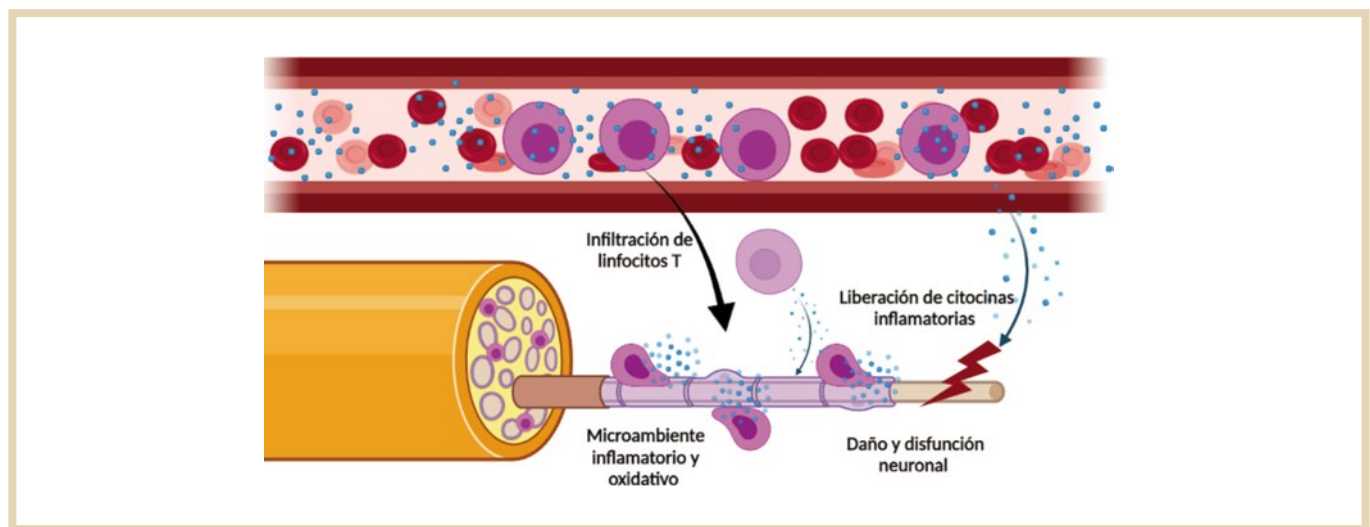


FIGURA 1. En la diabetes mellitus tipo 2 se presenta un incremento de linfocitos T proinflamatorios que secretan citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina (IL) 17, la IL6 y el interferón gamma, que favorecen la inflamación sistémica y se asocian con el daño de los nervios periféricos. Adicionalmente, los linfocitos T inflamatorios pueden infiltrarse en las fibras nerviosas periféricas induciendo un microambiente inflamatorio y oxidativo, provocando la muerte celular, la disfunción nerviosa y el daño neurológico, lo que puede conducir al desarrollo y severidad de la neuropatía diabética.

Es posible que en la DM2 el sistema inmunitario adaptativo esté involucrado en el daño neuronal y en el desarrollo de ND, al potenciar el daño inflamatorio y oxidativo que se sabe conduce al deterioro neuronal. Por lo que en esta revisión discutimos la participación de las células de la inmunidad adaptativa en la fisiopatología de los principales tipos de ND.

NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA

La ND es un trastorno neurodegenerativo de los nervios periféricos que se dirige a los axones sensoriales, autónomos y a los axones motores². La neuropatía en la diabetes puede ser central¹³ o periférica (NDP), también llamada «difusa», siendo esta última la más frecuente en los pacientes con DM2. La NDP conduce a diversos grados de entumecimiento, hormigueo y ardor en las extremidades y es la principal causa de ulceración del pie diabético y amputaciones no traumáticas, lo que incrementan la morbilidad y mortalidad en los diabéticos².

De acuerdo con diversos estudios, los pacientes con DM2 presentan una alta prevalencia de ND. En el estudio de cohorte *SEARCH for diabetes in youth*, en donde se siguió a 70 pacientes jóvenes con DM2, se encontró una prevalencia del 25.7%, más alta que la observada en los pacientes con diabetes tipo 1 en la misma cohorte¹⁴. En adultos con DM2 se encontró una prevalencia del 42% en el ensayo *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)¹⁵, y del 51% al inicio del ensayo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes* (BARI 2D)¹⁶. Esto indica que la prevalencia de la neuropatía periférica en la DM2 se incrementa con la edad y la duración de la diabetes.

Entre los factores de riesgo para desarrollar NDP destacan la duración de la diabetes, el incremento en los niveles de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), la resistencia a la insulina, la hipertensión y la obesidad, que han mostrado estar correlacionados con la presencia de neuropatía periférica en la DM2².

Dentro del grupo de las NDP destacan la polineuropatía simétrica distal (PSD), la neuropatía predominante de fibras pequeñas principalmente. Otros tipos de ND son la radiculopatía, la mononeuropatía y la neuropatía autonómica. A continuación, describiremos estos tipos de neuropatía, ya que se ha descrito su asociación con la inflamación y la inmunidad adaptativa.

POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA DISTAL

La DM2 es la principal causa de PSD, condición que afecta los nervios sensoriales y motores de las extremidades. De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes representa el 75% de las neuropatías, al estar presente en al menos el 10% de los pacientes con DM2 recién diagnosticada y en el 50% después de 10 años con DM2¹⁷.

Los pacientes con PSD presentan entumecimiento, hormigueo, dolor y/o debilidad que comienzan en los dedos de los pies y progresa proximalmente en una distribución de media y guante¹⁷. La PSD es la causa más importante de ulceración del pie y precede el desarrollo de la artropatía de Charcot, condición que conduce a destrucción ósea y severas alteraciones musculares¹⁸. La PSD puede provocar dolor neuropático, incluyendo dolor ardiente, punzante o lancinante, que puede ser espontáneo o evocado frente a un estímulo doloroso (hiperalgesia) o a un estímulo inocuo (alodinia)¹⁸.

Los principales factores de riesgo para desarrollar la PSD incluyen la edad, el inadecuado control glucémico, la extensión temporal de la diabetes y comorbilidades como hipertensión, dislipidemia, obesidad y tabaquismo; además de presentar también comorbilidad con nefropatía, retinopatía, enfermedad arterial periférica, enfermedad cardiovascular y depresión¹⁷.

Los mecanismos que conducen al desarrollo de PSD no se comprenden bien, lo que resulta en una limitante para su prevención y tratamiento; sin embargo, se ha propuesto como principales mecanismos a la glucotoxicidad, el estrés oxidativo y a los procesos inflamatorios¹⁸.

Existe evidencia que sugiere que la inflamación podría ser un proceso importante en el desarrollo de PSD en la DM2 e incluso contener mecanismos que pudieran servir como un blanco terapéutico.

En 2013, Herder et al.¹⁹ encontraron en la cohorte KORA F4/FF4 un incremento en las concentraciones séricas del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), IL-6 e IL-18, en pacientes diabéticos con PSD. En 2015 y 2017 se encontró una asociación entre el incremento de IL-6, TNF- α , el IL-1RA, la molécula de adhesión intercelular soluble y la disminución de adiponectina con el desarrollo de PSD dolorosa y no dolorosa^{20,21}. En 2019, Schlesinger et al.²² observaron una asociación entre el incremento de las quimiocinas CCL7 y CXCL10 con la PSD en la misma cohorte. Estas observaciones sugieren que la inflamación sistémica puede ser un predictor del inicio y de la progresión de PSD en pacientes con DM2 de edad avanzada, de tal forma que su modulación podría ser relevante para prevenir o tratar la DSP²⁰.

La inflamación asociada a la PSD deriva en parte de la activación del sistema inmunitario adaptativo. En el estudio Maastricht se analizaron las poblaciones de leucocitos en sangre periférica de 850 individuos con diabetes o prediabetes con PSD. Se encontró una asociación directa entre una menor velocidad de conducción nerviosa en nervios motores periféricos (tibial y peroneo) y del nervio sensorial sural con el incremento de linfocitos CD4. Por otro lado, también se encontró una asociación entre el incremento de la velocidad de conducción nerviosa y el incremento de linfocitos CD8²³.

Se ha observado un infiltrado de linfocitos CD4 y CD8 en biopsias de nervio sural de pacientes con neuropatía periférica asociada a DM2^{9,10}. Además, estos linfocitos T infiltrados pueden activarse directamente en las fibras nerviosas por las células de Schwann cuando hay lesión neuropática²⁴, lo que sugiere que los linfocitos T participan en la generación de microambiente inflamatorio y en la modulación de la respuesta inmunitaria local; procesos que favorecen el daño nervioso en nervios periféricos.

NEUROPATÍA DE FIBRAS PEQUEÑAS

La neuropatía sensorial de fibras pequeñas (NSFP) afecta a las fibras Aδ y a las fibras C. Se caracteriza por dolor neuropático, una mayor sensibilidad al calor y parestesia incapacitante, pero generalmente sin debilidad motora o ataxia de la marcha. Dentro de las neuropatías periféricas la NSFP es poco frecuente; sin embargo, la diabetes parece ser el principal factor de riesgo, aunque esto puede variar de acuerdo con la etnia, la ubicación geográfica, factores ambientales y el trasfondo genético²⁵.

En pacientes diabéticos, el dolor neuropático está presente en entre el 20 y 30% de los pacientes y la diabetes representa entre del 4.5 al 30% de todos los casos de NSFP²⁶. Entre las causas de la alta incidencia en diabéticos se encuentran la intolerancia a la glucosa y el incremento de HbA1c²⁵.

Tanto la inflamación como la inmunidad celular parecen participar en el desarrollo de este tipo de neuropatía. Al menos en la NSFP idiopática, es frecuente el incremento de sedimentación globular, de autoanticuerpos asociados al síndrome de Sjögren y celiacos y de la proteína C3 del complemento, indicando que la NSFP idiopática está mediada por alteraciones inmunológicas y autoinmunes²⁷.

En pacientes con DM2 y NSFP se ha encontrado una correlación positiva entre el dolor neuropático provocado por NSFP y los niveles de la proteína a unión a lipopolisacáridos y PCR en suero, los cuales se asocian a la activación de respuestas inmunitarias innatas; además, se observó una correlación positiva con marcadores de estrés oxidativo y de productos finales de glicación avanzada (AGE), que pueden desencadenar respuestas inflamatorias²⁸.

En estudios preclínicos se ha observado que el agotamiento del gangliósido GM3 revierte por completo el dolor neuropático y la NSFP en ratones con DM2²⁹, lo cual sugiere que el GM3 puede ser uno de los responsables del desarrollo de la NSFP. Se propuso también que la intervención tópica o sistémica con el objetivo de disminuir el GM3 podría prevenir el desarrollo de NSFP protegiendo de la degeneración de fibras y terminales nerviosas. Es muy interesante destacar que se ha reportado que el incremento en la expresión de GM3 esta mediado por citocinas proinflamatorias como el TNF-α y la IL-1β, ambas secretadas por células de la inmunidad innata^{30,31}. Lo anterior proporciona nuevos abordajes para el estudio, tratamiento y prevención de esta enfermedad común e intratable.

RADICULOPATÍA

La radiculopatía diabética, también conocida como miotrofia diabética, es la causa más común de dolor y fatiga subaguda progresiva en las extremidades inferiores en los pacientes con DM2. La radiculopatía se puede presentar en otras regiones anatómicas como las radiculopatías torácicas, lumbares y cervicales e incluso se han reportado radiculopatías en las extremidades superiores combinadas con capsulitis en el hombro³².

El dolor asociado con la radiculopatía crónica es causado por la compresión o lesión física o química de

una raíz dorsal o su ganglio y a diferencia de otras neuropatías se caracteriza por ataques de dolor severo y dolor inducido por presión en combinación con dolor leve espontáneo, alodinia mecánica leve e hiperalgesia térmica³³.

La fisiología del dolor en la radiculopatía tiene un trasfondo inflamatorio que involucra el incremento de fosfolipasa A2, la prostaglandina E2, la IL-1 y el óxido nítrico. De hecho, al inhibir estas vías inflamatorias con inyecciones de corticosteroides hay una mejora significativa del dolor y de la función nerviosa en los pacientes diabéticos y no diabéticos con radiculopatía cervical³⁴.

En estudios preclínicos se ha observado una asociación entre la inflamación crónica y el dolor de tipo radicular. Por ejemplo, Kameda et al. en 2017³⁵ encontraron que el dolor continuo crónico en ratas diabéticas con radiculopatía inducida por la aplicación de un núcleo pulposo en la raíz dorsal estaba mediado por la neuroinflamación provocada por el incremento de TNF- α secretado por macrófagos de la raíz dorsal, posiblemente en consecuencia de la sobreexpresión de los receptores de productos finales de glicación avanzada (RAGE), capaces de activar vías proinflamatorias en los macrófagos. Estos hallazgos concuerdan con otro estudio en donde utilizando la misma estrategia para inducir radiculopatía en ratas se demostró que el TNF- α era producido por células gliales satélite y macrófagos endoneurales³⁶, lo que indica que el sistema inmunitario y la inflamación crónica participan de forma activa en la fisiopatología de la radiculopatía diabética.

Aunque no se ha estudiado el papel de la inmunidad adaptativa en la radiculopatía diabética, se ha documentado su participación en radiculopatías con etiologías diferentes a la DM2. Por ejemplo, en pacientes con radiculopatía lumbar no diabética se encontró un incremento de IL-6, IL-17, TNF- α y de

linfocitos proinflamatorios Th17 a nivel sistémico, en comparación con pacientes con dolor neuropático no asociado a radiculopatía³⁷ y en pacientes con VIH y radiculopatía lumbar motora se observó pleocitosis con un incremento de linfocitos CD4, que disminuyó con el tratamiento con corticosteroides³⁸.

MONONEUROPATÍA

Las formas focales o multifocales de la neuropatía como las mononeuropatías, ya sea múltiple, o de pares craneales son poco frecuentes y suelen ocurrir en pacientes diabéticos de edad avanzada. La causa más común para el desarrollo de las mononeuropatías es la obstrucción vascular y se desarrollan de forma aguda, son autolimitantes y se acompañan de dolor, aunque en algunos pacientes con DM2 se pueden presentar de manera asintomática³⁹.

Dentro de las mononeuropatías en la DM2, la forma más frecuente es la múltiple, seguida de la bilateral y la unilateral, y generalmente se asocian a problemas aterioescleróticos⁴⁰. Se reconoce que la DM2 es el factor de riesgo más frecuente de la mononeuropatía múltiple, la cual involucra dos o más troncos nerviosos periféricos y parece ser mediada por procesos inflamatorios y la presencia de linfocitos T perivasculares en los vasos sanguíneos epineurales⁴¹.

Otro tipo de mononeuropatía es la craneal, en donde el tercer par craneal es el más afectado, seguido del sexto y el séptimo. En la DM2 suele aparecer parálisis del tercer par de forma repentina, asociado con dolor en la órbita ocular, cefalea frontal, diplopía y ptosis con preservación pupilar⁴².

En la mononeuropatía craneal en la DM2, la inflamación juega un papel importante en el daño nervioso, al observarse un incremento de TNF- α en el suero de estos pacientes⁴³ y se han observado similitudes a la

mononeuropatía craneal de origen infeccioso, en donde se sabe que el componente inflamatorio juega un papel importante en la degeneración axonal⁴⁴.

En el caso de la mononeuropatía unilateral y bilateral, el síndrome del túnel carpiano es la que presenta una mayor incidencia en la DM2 que va desde el 30⁴⁵ hasta el 82% de los casos⁴⁶. Se desarrolla por compresión sintomática del nervio mediano a nivel de la muñeca y en general es la neuropatía compresiva más común que afecta a las extremidades superiores. Cabe destacar que en la DM2 el síndrome del túnel carpiano es más severo en comparación con el de origen idiopático, al presentar un mayor edema y una mayor proliferación vascular y engrosamiento de la pared vascular⁴⁴.

El síndrome del túnel carpiano tiene un trasfondo inflamatorio, al encontrarse una relación con el incremento de citocinas como la IL-6, la IL-1 β y la IL-2, que parecen aumentar el riesgo de desarrollar este síndrome⁴⁷. El incremento de IL-2 es particularmente interesante debido a que induce la proliferación linfoide, lo que puede sugerir la participación de los linfocitos en la fisiopatología del síndrome del túnel carpiano.

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

La neuropatía autonómica diabética (NAD) es una de las principales complicaciones neuronales que reducen la calidad y esperanza de vida del paciente diabético debido a que afecta las fibras vasomotoras, visceromotoras y sensoriales de todo el sistema nervioso autónomo⁴⁸.

La fisiopatología de la NAD no se entiende completamente; sin embargo, se reconocen distintos mecanismos que incluyen la activación de la vía de los polioles en respuesta a la hiperglucemia, el daño

metabólico a las fibras nerviosas, insuficiencia neurovascular, daño autoinmune y deficiencia del factor de crecimiento neurohormonal. Se han implicado varios factores en su desarrollo, como el incremento en la activación de la PCR, la disminución del flujo sanguíneo neuronal, el estrés oxidativo, la reducción de los factores de crecimiento neurotróficos, la deficiencia de ácidos grasos esenciales, la formación de AGE, hipoxia nerviosa y la inflamación sistémica que en conjunto pueden resultar en la alteración de la función nerviosa, necrosis celular y activación de genes implicados en el daño neuronal⁴⁸.

El sistema nervioso autónomo es muy sensible a los procesos inflamatorios, de hecho, se ha observado el deterioro funcional del sistema nervioso simpático por el incremento de TNF- α y de IL-1 en enfermedades crónicas inflamatorias como la artritis reumatoide, la obesidad y la DM2⁴⁹.

El desarrollo de la neuropatía autonómica cardíaca en la DM2 ocurre en consecuencia al ambiente inflamatorio y oxidativo, que conducen al deterioro simpático y parasimpático⁴⁹. Además, la inflamación neuronal parece ser un mecanismo subyacente en la neuropatía autonómica, al observarse una correlación negativa entre la IL-18 y la función eferente vagal y entre la adiponectina y la disminución de la actividad simpática en pacientes con DM2⁵⁰. Aunque la inflamación parece tener un papel central en la fisiopatología de la NAD, no hay suficientes estudios que sugieran la participación de los linfocitos.

CONSIDERACIONES FINALES

La ND es una de las principales comorbilidades de la DM2. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos, aún no queda claro cuáles son los procesos y mecanismos que conducen a su desarrollo y cronicidad.

Los hallazgos reportados hasta el momento sugieren que la ND tiene un mecanismo inflamatorio, ya que la inflamación metabólica exacerba la disfunción neuronal y que el incremento de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17 se correlaciona con el desarrollo de los diferentes tipos de ND. Además, se ha encontrado la presencia de linfocitos CD4 en biopsias de nervios periféricos de pacientes con DM2 y NDP, y diferentes estudios han sugerido una participación de los linfocitos CD4 y CD8 en el desarrollo y cronicidad de los diferentes tipos de ND.

Cabe destacar que, con los años, los linfocitos T han mostrado tener una participación importante en la fisiopatología de la DM2 y en el desarrollo de varias de sus comorbilidades. Por lo que sería interesante realizar estudios enfocados en investigar de manera directa la participación de los linfocitos T en la fisiopatología de la ND, lo que podría resultar en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento con inmunomoduladores para disminuir la severidad de los síntomas de la ND y la salud nerviosa, y de esta manera mejorar la calidad y la esperanza de vida en los pacientes con DM2.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México por inducir estas actividades académicas de colaboración. Al Programa de apoyo a proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que recibieron apoyo del PAPIIT IN223619 e IN219720 y del CONACyT para estancias sabáticas CVU-176060 y CVU-252381; para beca de doctorado CVU-697428.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2019.
2. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):42.
3. Totsch SK, Sorge RE. Immune system involvement in specific pain conditions. *Mol Pain*. 2017;13:1744806917724559.
4. Yamakawa I, Kojima H, Terashima T, Katagi M, Oi J, Urabe H, et al. Inactivation of TNF- α ameliorates diabetic neuropathy in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(5):E844-52.
5. Zhou J, Zhou S. Inflammation: therapeutic targets for diabetic neuropathy. *Mol Neurobiol*. 2014;49(1):536-46.
6. Michałowska-Wender G, Adamcewicz G, Wender M. Impact of cytokines on the pathomechanism of diabetic and alcoholic neuropathies. *Folia Neuropathol*. 2007;45(2):78-81.
7. Bhangoo S, Ren D, Miller RJ, Henry KJ, Lineswala J, Hamdouchi C, et al. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain*. 2007;3:38.
8. Herder C, Kannenberg JM, Carstensen-Kirberg M, Strom A, Bönhoff GJ, Rathmann W, et al. A systemic inflammatory signature reflecting cross talk between innate and adaptive immunity is associated with incident polyneuropathy: KORA F4/FF4 study. *Diabetes*. 2018;67(11):2434-42.
9. Younger DS, Rosoklija G, Hays AP. Peripheral nerve immunohistochemistry in diabetic neuropathy. *Semin Neurol*. 1996;16(2):139-42.
10. Cornblath DR, Griffin DE, Welch D, Griffin JW, McArthur JC. Quantitative analysis of endoneurial T-cells in human sural nerve biopsies. *J Neuroimmunol*. 1990;26(2):113-8.
11. Tang W, Lv Q, Chen X, Zou J, Liu Z, Shi Y. CD8(+) T cell-mediated cytotoxicity toward Schwann cells promotes diabetic peripheral neuropathy. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(4):827-37.
12. Winer DA, Winer S, Shen L, Wadia PP, Yantha J, Paltser G, et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nat Med*. 2011;17(5):610-7.
13. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2011;11(4):310-22.
14. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1

- and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: a pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3903-8.
15. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* (London, England). 2010;376(9739):419-30.
 16. Pop-Busui R, Lu J, Lopes N, Jones TLZ. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and relation to glycemic control therapies at baseline in the BARI 2D cohort. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(1):1-13.
 17. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
 18. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, Papanas N, Roden M, Ziegler D. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev*. 2019;40(1):153-92.
 19. Herder C, Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Association of subclinical inflammation with polyneuropathy in the older population: KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3663-70.
 20. Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-Kirberg M, Rathmann W, Koenig W, et al. Proinflammatory cytokines predict the incidence and progression of distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 Study. *Diabetes Care*. 2017;40(4):569-76.
 21. Herder C, Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, Kowall B, Koenig W, et al. Differential association between biomarkers of subclinical inflammation and painful polyneuropathy: results from the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2015;38(1):91-6.
 22. Schlesinger S, Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-Kirberg M, Rathmann W, et al. General and abdominal obesity and incident distal sensorimotor polyneuropathy: Insights into inflammatory biomarkers as potential mediators in the KORA F4/FF4 cohort. *Diabetes Care*. 2019;42(2):240-7.
 23. Maalmi H, Wouters K, Savelberg HHCM, van der Velde JHPM, Reulen JPH, Mess W, et al. Associations of cells from both innate and adaptive immunity with lower nerve conduction velocity: the Maastricht Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001698.
 24. Hartlehnert M, Derksen A, Hagenacker T, Kindermann D, Schäfers M, Pawlak M, et al. Schwann cells promote post-traumatic nerve inflammation and neuropathic pain through MHC class II. *Sci Rep*. 2017;7(1):12518.
 25. Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016;53(5):671-82.
 26. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):553-9.
 27. Lang M, Treister R, Oaklander AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol*. 2016;263(12):2515-27.
 28. Kudoh K, Mizukami H, Itabashi C, Fuke N, Osonoi S, Takeuchi Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein is a distinctive biomarker of abnormal pain threshold in the general Japanese population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001739.
 29. Menichella DM, Jayaraj ND, Wilson HM, Ren D, Flood K, Wang X-Q, et al. Ganglioside GM3 synthase depletion reverses neuropathic pain and small fiber neuropathy in diet-induced diabetic mice. *Mol Pain*. 2016;12:1744806916666284.
 30. Tagami S, Inokuchi Ji J, Kabayama K, Yoshimura H, Kitamura F, Uemura S, et al. Ganglioside GM3 participates in the pathological conditions of insulin resistance. *J Biol Chem*. 2002;277(5):3085-92.
 31. Nagafuku M, Sato T, Sato S, Shimizu K, Taira T, Inokuchi J-I. Control of homeostatic and pathogenic balance in adipose tissue by ganglioside GM3. *Glycobiology*. 2015;25(3):303-18.
 32. Seo J-H, Park S-H. Diabetic cervical radiculopathy with adhesive capsulitis of the shoulder. *Yonsei Med J*. 2003;44(6):1114-8.
 33. Mahn F, Hüllemann P, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, et al. Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PLoS One*. 2011;6(5):e18018.
 34. Ma V, Shakir A. The impact of type 2 diabetes on numeric pain score reduction following cervical transforaminal epidural steroid injections. *Skeletal Radiol*. 2013;42(11):1543-7.
 35. Kameda T, Sekiguchi M, Kaneuchi Y, Konno S-I. Investigation of the effect of diabetes on radiculopathy induced by nucleus pulposus application to the drg in a spontaneously diabetic rat model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(23):1749-56.
 36. Otoshi K, Kikuchi S, Konno S, Sekiguchi M. The reactions of glial cells and endoneurial macrophages in the dorsal root ganglion and their contribution to pain-related behavior after application of nucleus pulposus onto the nerve root in rats. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(1):10-7.
 37. Shamji MF, Guha D, Paul D, Shcharinsky A. Systemic inflammatory and Th17 immune activation among patients treated for lumbar radiculopathy exceeds that of patients treated for persistent postoperative neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2017;81(3):537-44.
 38. Moodley K, Bill PLA, Patel VB. Motor lumbosacral radiculopathy in HIV-infected patients. *South Afr J HIV Med*. 2019;20(1):992.
 39. Stamboulis E, Voumvourakis K, Andrikopoulou A, Koutsis G, Tentolouris N, Kodounis A, et al. Association between asymptomatic median mononeuropathy and diabetic polyneuropathy severity in patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci*. 2009;278(1-2):41-3.
 40. Takahashi O, Sakakibara R, Tateno F, Aiba Y. Diabetic neuropathy: Distribution pattern revisited. *Case Rep Neurol*. 2020;12(2):160-4.
 41. Kelkar P, Parry GJ. Mononeuritis multiplex in diabetes mellitus: evidence for underlying immune pathogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):803-6.
 42. Dewanjee S, Das S, Das AK, Bhattacharjee N, Dihingia A, Dua TK, et al. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *Eur J Pharmacol*. 2018;833:472-523.
 43. Ristikj-Stomnaroska D, Risteska-Nejashmiki V, Papazova M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(14):2267-70.
 44. Tekin F, Sürmeli M, Şimşek H, Ceran C, Tezcan S, Taner ÖF, et al. Comparison of the histopathological findings of patients with diabetic and idiopathic carpal tunnel syndrome. *Int Orthop*. 2015;39(12):2395-401.
 45. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(3):565-9.
 46. Bertora P, Valla P, Dezuanni E, Osio M, Mantica D, Bevilacqua M, et al. Prevalence of subclinical neuropathy in diabetic patients: assessment by study of conduction velocity distribution within motor and sensory nerve fibres. *J Neurol*. 1998;245(2):81-6.
 47. Sharma D, Jaggi AS, Bali A. Clinical evidence and mechanisms of growth factors in idiopathic and diabetes-induced carpal tunnel syndrome. *Eur J Pharmacol*. 2018;837:156-63.
 48. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
 49. Bakkar N-MZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheer Y, El-Yazbi AF. Cardiac autonomic neuropathy: A progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9005.
 50. Herder C, Schamarek I, Nowotny B, Carstensen-Kirberg M, Straßburger K, Nowotny P, et al. Inflammatory markers are associated with cardiac autonomic dysfunction in recent-onset type 2 diabetes. *Heart*. 2017;103(1):63-70.