

El papel de las vesículas extracelulares en pacientes con diabetes tipo 2 en la susceptibilidad a la tuberculosis pulmonar

The role of extracellular vesicles in patients with type 2 diabetes in susceptibility to pulmonary tuberculosis

Daniel Flores-Sanchez¹, Norma A. Téllez-Navarrete² y Yolanda González^{1*}

¹Departamento de Investigación en Microbiología; ²Subdirección de Atención Médica de Neumología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México

Resumen

En las últimas décadas, el estudio de las vesículas extracelulares ha adquirido gran importancia debido a sus funciones reguladoras y a su capacidad para modular la respuesta inmunitaria sistémica. El progreso en la investigación de la regulación postranscripcional a través de miARN ha proporcionado un nuevo enfoque para comprender las enfermedades. Recientes investigaciones han mostrado que las vesículas extracelulares actúan como mediadores de la respuesta inmunitaria y pueden actuar como blancos terapéuticos o biomarcadores del estado de salud de los individuos. Esta revisión se enfoca en analizar la relación entre las vesículas extracelulares, la diabetes mellitus, la susceptibilidad a la infección con *Mycobacterium tuberculosis* y el desarrollo de tuberculosis activa. Aunque aún queda mucho por explorar para identificar los miARN específicos que contribuyen a las infecciones en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, estos datos sugieren que podrían explicar la propensión a la infección por tuberculosis, el avance de la enfermedad o incluso el resultado terapéutico.

Palabras clave: Exosomas. Vesículas extracelulares. Tuberculosis. Tuberculosis pulmonar. Diabetes mellitus tipo 2.

Abstract

In recent decades, the study of extracellular vesicles has gained great importance due to their regulatory functions and their ability to modulate the immune response at the systemic level. Advances in the investigation of post-transcriptional regulation through microRNAs (miRNAs) have engendered a novel approach to understanding disease. Recent research has demonstrated that extracellular vesicles act as mediators of the immune response and may act as therapeutic targets or biomarkers of health status in individuals. The present analysis aims to explore the relationship between extracellular vesicles and diabetes mellitus, susceptibility to infection with *Mycobacterium tuberculosis*, and the development of active tuberculosis. While further exploration is warranted to identify the specific miRNAs implicated in these infections, the current findings suggest a potential for these molecules to explain the increased susceptibility to tuberculosis, the progression of the disease, and the efficacy of therapeutic interventions.

Keywords: Exosomes. Extracellular vesicles. Tuberculosis. Pulmonary tuberculosis. Type 2 diabetes mellitus.

*Correspondencia:

Yolanda González
E-mail: ygonzalezh@iner.gob.mx;
yolag@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-05-2025
Fecha de aceptación: 23-10-2025
DOI: 10.24875/NCT.M25000047

Disponible en línea: 14-07-2026
Neumol Cir Torax. (ahead of print)
www.revistanct.org.mx

Introducción

La tuberculosis (TB) es la primera causa de muerte a nivel mundial por un solo agente infeccioso, el agente causal es el microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*, este ingresa por la vía aérea y afecta principalmente a los pulmones produciendo la tuberculosis pulmonar (TBP), aunque también puede afectar a otras partes del cuerpo como TB extrapulmonar¹. Sin tratamiento, la tasa de mortalidad por TB es elevada (cerca al 50%), con los tratamientos recomendados actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor del 85% de las personas con TB pueden curarse¹. Por lo cual es sumamente importante el diagnóstico oportuno para el inicio del tratamiento.

La transmisión ocurre cuando una persona con TBP activa expulsa en la tos gotas de saliva que contienen bacterias de *M. tuberculosis* conocidas como *Flügge*. Si otra persona inhala estas gotas puede adquirir la infección. Sin embargo, no todas las personas infectadas con *M. tuberculosis* presentan la enfermedad, a este estado se le ha definido como infección por tuberculosis (TBI), antes TB latente, que se reconoce por la persistencia de la respuesta inmunitaria a la estimulación de antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas o hallazgos macroscópicos patológicos de la enfermedad²⁻⁴. La TB activa o enfermedad por TB con frecuencia es diagnosticada debido al desarrollo de síntomas como la tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna que perdura por meses hasta su diagnóstico^{5,6}. El diagnóstico de diabetes mellitus (DM) conlleva un aumento significativo de riesgo de infección por *M. tuberculosis* y el desarrollo de TBP activa, multiplicándolo por entre 1.5 y 2.4. Este mayor riesgo se extiende también a la TB multidrogo-resistente (resistente a rifampicina e isoniácida) y se traduce en un peor pronóstico para los pacientes.

Aunque se han realizado muchos estudios para identificar los factores involucrados en la susceptibilidad a la TB en personas con DM, la hiperglucemia y la deficiencia de la vitamina D son algunos mecanismos asociados de manera parcial^{7,8}. Estos están involucrados en una menor respuesta inmunitaria que puede explicar la susceptibilidad que presentan los pacientes con DM a las infecciones, entre ellas el desarrollo de la TBP⁹; sin embargo, estos no han sido concluyentes.

Las vesículas extracelulares (EV, *extracellular vesicles*), definida por la International Society for Extracellular Vesicles como partículas que se liberan de las células, están delimitadas por una bicapa lipídica y no pueden replicarse por sí solas; las EV abarcan a

las microvesículas o exosomas¹⁰. Las EV son blancos de investigación debido a su identificación como potenciales biomarcadores en diferentes enfermedades infecciosas y no infecciosas como diagnóstico, tamizaje y monitoreo¹¹. Investigaciones previas han establecido el potencial de las EV como biomarcadores de riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias y sus complicaciones; p. ej., su papel en el cáncer, donde las EV actúan como acarreadoras de oncogenes, y en la COVID-19, al transportar material genético viral junto con diversos miARN que regulan las funciones de las células blanco permitiendo el establecimiento de la infección¹¹. Sin embargo, se ha explorado poco la causalidad entre las EV y el desarrollo de TB en pacientes con DM. En esta revisión, analizamos los avances recientes en el conocimiento sobre las EV en personas con DM con el objetivo específico de identificar miARN y proteínas contenidos en estas vesículas que funcionan como moléculas moduladoras de la respuesta inmunitaria. El propósito final es elucidar cómo estos componentes podrían asociarse con la mayor susceptibilidad que presentan los pacientes con DM para desarrollar TB activa.

Diseño del estudio y análisis de la literatura

El diseño del estudio consistió en una revisión cualitativa de la literatura. La estrategia de búsqueda se implementó en la base de datos PubMed sin restricciones en cuanto al año de publicación. Los criterios de búsqueda incluyeron las siguientes palabras clave en inglés: “diabetes mellitus”, “pulmonary tuberculosis”, “*Mycobacterium tuberculosis*”, “exosomes” OR “extracellular vesicles”. La selección de los estudios se realizó en dos fases. Inicialmente, dos autores de forma independiente examinaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados, aplicando los criterios de elegibilidad. Posteriormente, se llevó a cabo la extracción de datos, que incluyó una revisión al texto completo de cada artículo seleccionado y el posterior análisis cualitativo de la información. Cabe destacar que el objetivo de la revisión fue realizar un análisis cualitativo y narrativo de la evidencia disponible. Como se ilustra en la [figura 1](#), la búsqueda electrónica inicial resultó en 1,952 artículos. Después de la revisión de texto completo 80 artículos fueron preseleccionados, y se determinó que 39 cumplieran con los criterios de elegibilidad para su inclusión. Los criterios de selección fueron: a) que incluyera muestras de pacientes (TB, DM2 o TB+DM2) o muestras de modelos (de animales, o células infectadas con *M. tuberculosis* o

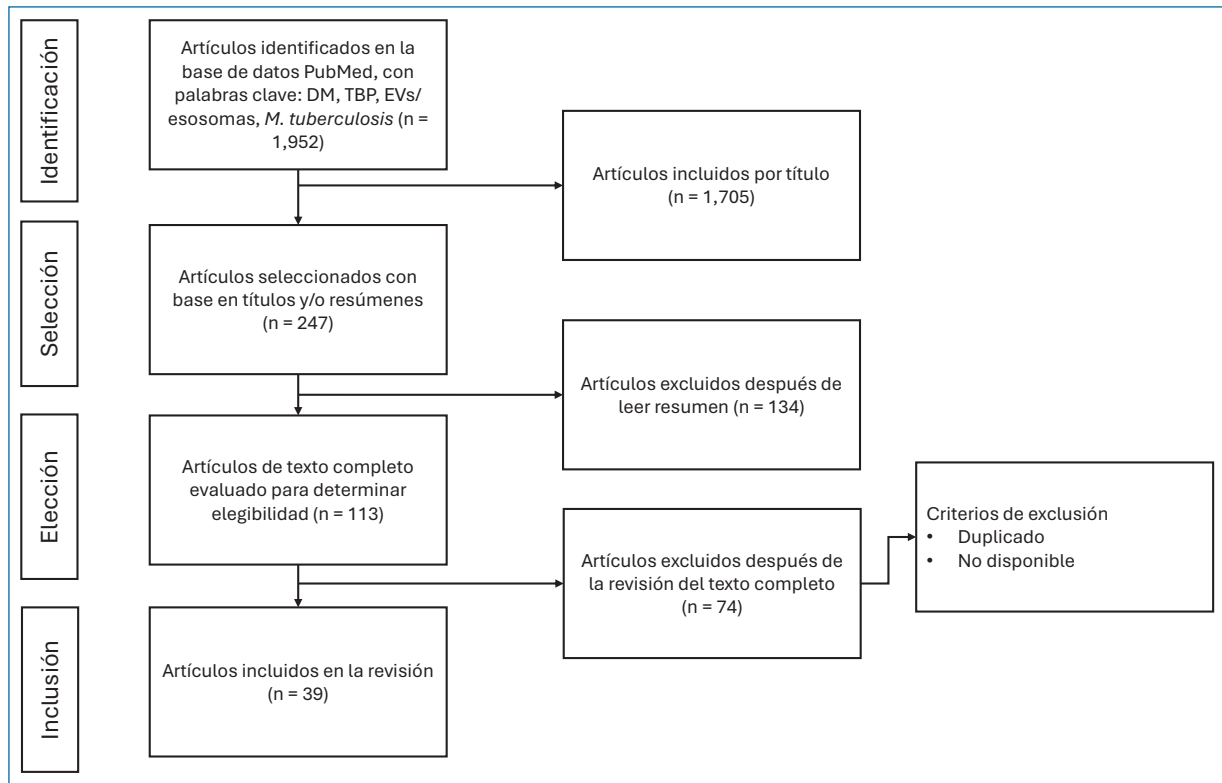


Figura 1. Diagrama del flujo de la información disponible con las palabras clave: diabetes mellitus (DM), pulmonary tuberculosis (TBP), *Mycobacterium tuberculosis*, exosomes/extracellular vesicles (EV), en la base de datos de la NIH National Library of Medicine (PubMed).

Micobacterium bovis BCG, o ensayos *in vitro* de hiperglucemia), y b) que analizaran EV o exosomas. Aquellos artículos que no cumplieran con los dos criterios anteriores fueron eliminados.

Epidemiología de la tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En el reporte Global de la OMS del 2024 muestra que 10.8 millones de personas enfermaron por TB en el 2023, mostrando un incremento con respecto a los 10.4 millones de 2021 y los 10.1 millones de 2020. El 55% de las personas que desarrollaron TB eran hombres, el 33% eran mujeres y el 12% niños y adolescentes¹. En la población mexicana, durante el 2023 se detectaron 27,607 casos positivos de TB a nivel nacional¹², con una subestimación como la que se reporta a nivel global. Aunque se reporta que la brecha mundial entre el número estimado de personas que desarrollan TB (casos incidentes) y el número notificado de personas diagnosticadas recientemente con TB (casos notificados) se redujo a una estimación de

2.7 millones en 2023, el diagnóstico oportuno todavía sigue siendo un problema global¹.

En 2021 se reportó que la prevalencia de diabetes fue de 536.6 millones de personas adultas y 6.7 millones de adultos murieron a causa de DM o por complicaciones de esta a nivel global. En ese mismo año, México se situó en la séptima causa entre los países con más adultos con DM¹³. La prevalencia de DM en la población adulta mexicana fue del 18.3%, equivalente a 14.6 millones de personas de acuerdo con los datos de ENSANUT¹⁴.

Actualmente existen algunos estudios que destacan la importancia de la relación entre TB y DM. La OMS en su reporte global de TB 2023 analiza principalmente los cinco principales factores de riesgo asociados a la TB; la DM tiene la quinta posición, con más de 500,000 personas del total de casos de TB, siendo la principal enfermedad metabólica crónico-degenerativa relacionada con la TB². De acuerdo con datos de la OMS y de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), seis de los nueve países con mayor incidencia de TB también se encuentran

Tabla 1. Países con mayor número de casos de DM y TB con información de la OMS y la IDF

OMS				IDF	
Países/regiones con mayor número de casos diagnosticados de tuberculosis en 2022	Total de casos TB en el mundo en 2022: 7,5 millones	Relación hombre:mujer mayores de 15 años en %	DM como factor de riesgo para desarrollo de TB (1.º-5.º)*	País/regiones con mayor número de casos diagnosticados con DM en 2021	Total, de casos de DM en el mundo en 2021: 536,6 millones
1.º India	27% (2,402,024)	58:37	< 250,000 (4.º)	1.º China	140.9 millones
2.º Indonesia	10% (724,309)	49:35	< 100,000 (4.º)	2.º India	74.2 millones
3.º China	7.1% (516,571)	67:31	> 50,000 (4.º)	3.º Pakistán	33.0 millones
7.º Bangladesh	3.6% (262,731)	54:42	> 30,000 (3.º)	7.º México	14.1 millones
8.º República Democrática del Congo	3% (248,120)	50:37	< 40,000 (5.º)	8.º Bangladesh	13.1 millones
México	0.3% (26,511)	62:35	< 4,000 (4.º)	9.º Japón	11. 0 millones

*Indica el lugar que ocupa en la posición de países (World Health Organization¹⁵).

DM: diabetes *mellitus*; IDF: Federación Internacional de Diabetes; OMS: Organización Mundial de la salud; TB: tuberculosis.

entre los nueve países con mayor prevalencia de DM (personas que se enferman durante un periodo dado en una población determinada)¹⁵ (Tabla 1). En cambio, la prevalencia (número de casos existentes en una población en un momento determinado, sin distinguir si son casos nuevos o antiguos de TB en los pacientes con DM, es de 11-140 millones a nivel global (Tabla 1) y varía conforme la población o el estudio consultado^{16,17}. Un metaanálisis realizado por Wu et al. determinó que la incidencia de TBP entre las personas con DM2 es más alta en Asia (187.20 personas por cada 100,000), siendo la prevalencia global del 0.38 al 14%, con una media del 4.1%¹⁸. Por su parte, la prevalencia de DM en personas con TB en Asia y a nivel global son del 1.9 y 45%, respectivamente, con una media global del 16%¹⁹. Aunque la DM y TB son enfermedades endémicas a nivel mundial, la investigación sobre la susceptibilidad inmunológica en la presentación dual de DM-T, aún es limitada. Si bien diversos metaanálisis han demostrado consistentemente que la DM incrementa significativamente el riesgo de desarrollar TB, los mecanismos inmunológicos subyacentes que explican esta mayor susceptibilidad permanecen sin esclarecer por completo. En este contexto, resulta fundamental impulsar nuevas investigaciones que permitan identificar los factores inmunológicos involucrados, con el fin de optimizar las estrategias y metas actuales para el control efectivo de la TB.

La relación entre la DM y la TB presenta un panorama complicado en México debido a que nuestro país se encuentra entre los 10 lugares con mayores reportes de casos DM; y aunque los casos de TB a nivel global representan el 0.3%, México es un país con

moderada incidencia de casos de TB (29/100,00) y se calcula que el 54% de los pacientes presentan el binomio TB-DM, por lo tanto la DM2 podría impactar, tanto en el número de casos, como en la mortalidad y el éxito del tratamiento en las siguientes décadas^{20,21}.

Diabetes mellitus como factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis

Los metaanálisis han demostrado que la DM es un factor de riesgo para el desarrollo de TB²². La DM es una enfermedad crónico-degenerativa en la cual hay concentraciones elevadas de glucosa en sangre (hiperglucemia). Generalmente se presenta cuando el páncreas no produce suficiente insulina y/o el cuerpo no puede usarla de manera efectiva. La insulina es una hormona producida por el páncreas que permite capturar la glucosa sanguínea e ingresarla en las células. Hay diferentes tipos de DM, las más importantes: el tipo 1, que se origina por la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas, lo que genera deficiencia de la producción de insulina; y la DM2, en la que se presentan desórdenes metabólicos asociados con deficiencia de secreción y/o acción de la insulina, que representa en adultos alrededor del 90% de todos los casos diagnosticados de DM en el mundo^{13,23}.

Se ha descrito que las personas que viven con DM2 pueden desarrollar TB con características radiológicas diferentes como: hallazgos radiológicos atípicos que son la afectación cavitaria poco común, además, los patrones radiológicos inusuales y atípicos se dan con mayor frecuencia en estos pacientes con hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 8%²⁴⁻²⁶. También

se ha observado que el tiempo de tratamiento requerido para que el paciente deje de expectorar bacilos es mayor, siendo todavía positivos los cultivos de esputo después de dos meses de tratamiento antituberculosis^{19,25,27}. Por su parte, la incidencia de DM-TB es alta en Asia^{2,13}, los hombres tienen más riesgo de padecer DM-TB y este incrementa a mayor edad; esta tendencia se mantiene en México^{6,13,19,28,29}. Como se sabe, a mayor edad, menor es la actividad de diferentes sistemas y órganos del cuerpo, por lo que aumenta la probabilidad de padecer diferentes enfermedades^{30,31}. La comorbilidad de ambas enfermedades complica aún más el estado de salud de las personas, siendo un potencial problema de salud pública para el futuro. Actualmente se desconoce que un único factor asociado a la DM sea el causante de la mayor susceptibilidad, tanto a la infección como al desarrollo de la TB.

Modificación de los mecanismos inmunitarios en diabetes mellitus

Es difícil precisar el efecto de la DM sobre el sistema inmunitario, ya que interactúa con diferentes alteraciones metabólicas como dislipidemia, hipertensión, obesidad, hiperglucemia y valores bajos de lipoproteínas de alta densidad³². Las personas con DM de larga evolución generalmente desarrollan episodios de descontrol con altas concentraciones de glucosa (HG, *high glucose*), generando aumento de proteínas como la HbA1c, incremento de bacterias intracelulares como *M. tuberculosis* en los monocitos y un incremento en la secreción de EV, además disminuyen citocinas como la interleucina (IL)^{8,9,19,33,34}. Todos estos factores se han asociado con modificaciones en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa reduciendo la respuesta hacia infecciones^{7,19,33}. Estudios *in vitro* en las células endoteliales microvasculares pulmonares humanas (HPMEC) con HG muestran una supresión en la viabilidad celular, en la migración celular y la angiogénesis, con aumento de los valores de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β e IL-6) y la permeabilidad celular³⁵, en monocitos con HG se regula positivamente la expresión de receptor tipo *toll* (TLR) 2 y TLR-4, en cambio la producción de citocinas, IL-6, IL-1 β e IL-8 disminuye en respuesta a los receptores mencionados³³. Aunque los estudios anteriores demuestran la influencia que tiene la hiperglucemia sobre el sistema inmunitario, el control glucémico no es el único factor involucrado en la disminución del riesgo de contraer infecciones en pacientes con DM.

Función de las vesículas extracelulares en enfermedades respiratorias

En todas las personas a nivel celular se generan diferentes moléculas que a menudo se utilizan como biomarcadores o marcadores biológicos, estas son medibles y pueden ser evaluadas objetivamente, como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica³⁶, dentro de esta gran variedad de biomarcadores se encuentran las EV¹⁰. La generación de las EV se da en diferentes tipos de células, tanto en estado basal como de enfermedad y en diferentes zonas de la célula, su contenido varía entre proteínas, lípidos y/o ácidos nucleicos, como los diferentes tipos de ARN³⁷⁻³⁹. Su tamaño varía entre decenas a centenas de nanómetros^{9,40}. El efecto de las vesículas dependerá de diversos factores, como el estado evolutivo de la enfermedad y/o el estado inmunitario del sujeto^{39,41}. En una revisión previa describimos la función de las EV y, en particular, de los microARN en las enfermedades respiratorias más importantes. Nuestro análisis abarcó tanto afecciones no infecciosas (cáncer, asma y fibrosis pulmonar) como infecciosas (influenza, COVID-19, neumonías y TB). Los miARN transportados en EV ejercen funciones reguladoras bimodales, lo que significa que pueden participar tanto en la promoción de la infección como en el control de la progresión de la enfermedad. Si bien los miARN exosomales presentan una expresión diferencial en las enfermedades pulmonares y se han propuesto como biomarcadores para el diagnóstico y la monitorización de la terapia, su aplicación clínica se ve limitada por su baja especificidad patológica. Esta limitación se observa en diferentes miR, por ejemplo: el miR-21, que se sobreexpresa en asma y fibrosis pulmonar; el miR-let-7, que muestra una expresión reducida en las mismas enfermedades; el let-7e-5p, que se incrementa en TB y cáncer, y el miR-126, con valores elevados en neumonía y asma. En conjunto, la firma de estos miARN no es exclusiva de una enfermedad en particular, sino que probablemente refleja mecanismos fisiopatológicos compartidos, en particular los procesos inflamatorios que son comunes a todas estas enfermedades pulmonares. Si bien su utilidad como biomarcador diagnóstico se ve limitada por la falta de especificidad, diversos estudios indican que su expresión podría influir significativamente en el pronóstico y evolución de la enfermedad⁴².

Tabla 2. Comparación de la expresión de los miARN-EV DM vs. infección *in vitro* con micobacterias/pacientes con TB

Diabetes mellitus (animales o humanos)				Infección in vitro con <i>M. tuberculosis</i> o <i>M. Bovis</i> BCG					
miARN	Expresión	Efecto	Referencia	miARN	Muestra	Modelo	Expresión	Efecto	Referencia
let-7c-5p	Incremento en humano	Se asocia con disminución de IL-10 en pacientes con DM2	Zhang, et al. ⁴⁸	let-7c-5p, let-7a-5p	Macrófagos	Línea celular de ratón	Incremento	Correlacionados positivamente con la regulación de la apoptosis en macrófagos infectados con <i>M. bovis</i> BCG	Zhan, et al. ⁴⁷
20b-5p	Incrementado en humano	Suprimir la expresión de VEGFA. Regula negativamente la función celular y la angiogénesis/biomarcador asociado con DM2 modulando intracelularmente el metabolismo glucosa-insulina por la vía de señalización AKT	Chen, et al. 2021 ⁵⁴ , Katayama et al. ⁵⁵ , Xiong, et al. ⁵⁶	20b-5p	Macrófagos	Línea celular de ratón	Incremento	Reduce la viabilidad celular e induce la apoptosis en macrófagos infectados por M. tb	Zhang, et al. ⁴⁶
25-3p	Incrementado en humano	Se encuentra incrementado en pacientes con obesidad y DM2, contribuyendo al desarrollo y la progresión de la periodontitis	Byun, et al. ⁵³	25-3p	Macrófagos	Línea celular de ratón	Incremento	Correlacionados positivamente con la regulación de la apoptosis en macrófagos infectados con <i>M. bovis</i> BCG	Zhan, et al. ⁴⁷
27b-3p	Incremento en ratón	Induce intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y la regulación de los lípidos	Castaño et al. ⁶⁰	27b-3p	Macrófagos	Línea celular de ratón	Incremento	Correlacionados positivamente con la regulación de la apoptosis en macrófagos infectados con <i>M. bovis</i> BCG	Zhan, et al. ⁴⁷
93-5p	Incremento en humano/disminución en rata	En DM2 inducen la EMT/La disminución por macrófagos M2 aumenta la apoptosis de podocitos en ND	Jafari, et al. ⁴⁵ , Wang, et al. ⁴⁴	93-5p	Macrófagos	Línea celular de ratón	Incremento	Correlacionados positivamente con la regulación de la apoptosis en macrófagos infectados con <i>M. bovis</i> BCG	Zhan, et al. ⁴⁷
let-7e-5p	Incremento en rata	Asociados con la fibrosis vesical de cistopatía diabética	Xue, et al. ⁴³	let-7e-5p y let-7d-5p	EVs	Suero de pacientes	Incremento	Biomarcadores para el diagnóstico de TB	Javadi, et al. ⁵² , Kaushik et al. ⁵⁷ , Lyu et al. ⁵⁸
29a/b/c/29a	Incremento en rata/Incremento en rata	En el estrés metabólico, induce diabetes/derivado de macrófagos en tejido adiposo regula la resistencia a la insulina asociada a la obesidad	Liu, et al. ⁵¹ , Sun, et al. ⁵⁹	29a	EV	Suero de pacientes	Incremento	Biomarcadores para el diagnóstico de TB	Javadi, et al. ⁵²
125b-5p	Incremento en ADSC-Exos	Reparación de la isquemia diabética	Guo et al. ⁶¹	125b-5p	EV	Sangre de médula ósea	Incremento	Biomarcador de TB espinal	Sun et al. 2023 ⁴⁹

ADSC-Exos: exosomas de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo; BCG: bacilo de Calmette-Guérin; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; EMT: transición epitelial mesenquimatosa; EV: *exosomes/extracellular vesicles*; HG: alta glucosa; IL-10: interleucina 10; LPS: lipopolisacáridos; miARN: micro ARN; ND: nefropatía diabética; TB: tuberculosis; VEGFA: factor de crecimiento endotelial vascular A.

miR-EV como biomarcadores de susceptibilidad a la tuberculosis en pacientes con diabetes mellitus

La tabla 2⁴³⁻⁶¹ resume la relación entre miARN y proteínas transportadas por EV en el contexto de la diabetes o de la infección por *M. tuberculosis* o *M. bovis*. Se observa que varios miARN asociados a EV se incrementan en la DM (incluyendo modelos de ratón) y en la infección por micobacterias (en ensayos *in vitro* y pacientes con TB), lo que sugiere su posible papel en la susceptibilidad a la TB.

Después del análisis podemos observar que el miARN let-7c-5p podría actuar como biomarcador de susceptibilidad. Se ha demostrado que este miR controla la secreción de IL-10 en pacientes con DM2 y su expresión aumenta durante la infección por *M. tuberculosis in vitro*. Otros miARN sobreexpresados por DM2 son el miR-20b-5p y el miR-25-3p. Estudios *in vitro* indican que estos miARN reducen la viabilidad de los macrófagos e inducen su apoptosis, lo que constituye un mecanismo de supervivencia para las micobacterias^{43,46,48,53-56,62}.

La evidencia indica que un grupo de miARN, incluyendo miR-27a-3p y miR-29a, participan en la regulación de la homeostasis de la glucosa y de lípidos, provocando intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina^{59,60}. De manera relevante, el miR-27b-3p induce la apoptosis de macrófagos durante la infección por *M. bovis BCG*⁵⁹. Esta doble función sugiere un posible mecanismo por medio del cual estos miARN podrían aumentar la susceptibilidad a la infección por micobacterias. Aunque se requiere más investigación para esclarecer su función en el desarrollo de la TBP, la evidencia actual indica que estos miARN transportados por EV podrían explicar, al menos en parte, esta susceptibilidad.

Conclusiones

Los miARN actúan como reguladores de procesos biológicos y reflejan el estado de salud de las personas, por lo que su alteración es un signo de un estímulo, ya sea interno o externo. Se ha reportado que estos miARN participan en el control de diversas enfermedades, incluyendo la DM2. Es posible que estas modificaciones postranscripcionales estén vinculadas con un incremento en el riesgo de infecciones en individuos con DM, incluyendo la TBP.

El avance en el estudio de la regulación postranscripcional mediada por miARN ha brindado una nueva perspectiva para entender las enfermedades con un rol dual, dado que pueden potenciar el control de la

enfermedad o pueden involucrarse en la patogenia o el desenlace de estas. La investigación de miARN extraídos de EV o exosomas ha experimentado un gran crecimiento debido a su capacidad para trasladarse a lugares distantes o distales del lugar de la enfermedad y desempeñar otras funciones vinculadas a la enfermedad, tal como se observa en los pacientes con DM2.

A pesar de que todavía hay mucho por investigar para determinar los miARN particulares que contribuyen a las infecciones en pacientes con DM2, esta revisión destacó los miARN que se expresan de manera diferencial en ambas enfermedades y que podrían ser blancos de interés para investigar su impacto en cuanto al riesgo para la susceptibilidad a la infección por TB, la presentación clínica de la enfermedad y el desenlace terapéutico.

Financiamiento

Esta revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Esta revisión se deriva de los proyectos experimentales B06-23 y C21-22.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Ginebra: World Health Organization; 2024.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Ginebra: World Health Organization; 2023.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prueba cutánea de la tuberculosis. ¿Qué es? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbip/pdf/CDC>.

4. Coussens AK, Zaidi SMA, Allwood BW, Dewan PK, Gray G, Kohli M, et al. Classification of early tuberculosis states to guide research for improved care and prevention: an international Delphi consensus exercise. *Lancet Respir Med.* 2024;12(6):484-98. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00028-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00028-6).
5. Jeong YJ, Kang JY, Kim HW, Min J, Ko Y, Oh JY, et al. Association of underlying comorbidities and sites of tuberculosis: an analysis using surveillance data. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):417. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02224-3>.
6. Jeong D, Mok J, Jeon D, Kang HY, Kim HJ, Kim HS, et al. Prevalence and associated factors of diabetes mellitus among patients with tuberculosis in South Korea from 2011 to 2018: a nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2023;13(3):e069642. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069642>.
7. González-Hernández Y, Sada-Díaz E, Escobar-Gutiérrez A, Muñoz-Torrico M, Torres-Rojas M. Asociación de tuberculosis y diabetes mellitus: Mecanismos inmunológicos involucrados en la susceptibilidad. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx.* 2009;22(1):48-55.
8. Zhao X, Yuan Y, Lin Y, Zhang T, Ma J, Kang W, et al. Vitamin D status in tuberculosis patients with diabetes, prediabetes and normal blood glucose in China: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7(9):e017557. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017557>.
9. Zheng W, LaCourse SM, Song B, Singh DK, Khanna M, Olivo J, et al. Diagnosis of paediatric tuberculosis by optically detecting two virulence factors on extracellular vesicles in blood samples. *Nat Biomed Eng.* 2022;6(8):979-91. <https://doi.org/10.1038/s41551-022-00922-1>.
10. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): from basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(2):e12404. doi: 10.1002/jev2.12404.
11. Mone P, Jankauskas SS, Manzi MV, Gambardella J, Coppola A, Kansakar U, et al. Endothelial extracellular vesicles enriched in microRNA-34a predict new-onset diabetes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: novel insights for long COVID metabolic sequelae. *J Pharmacol Exp Ther.* 2024;389(1):34-9. <https://doi.org/10.1124/jpet.122.001253>.
12. Dirección General de Información en Salud. *Micobacteriosis tuberculosis por entidad 2016-2022* [Internet]. México: Sistema de Información de la Secretaría de Salud; 2023 (acceso 6 dic 2023). Disponible en: <http://sinascap.salud.gob.mx:8080/DGIS/>.
13. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition* [Internet]. International Diabetes Federation; 2021. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/es/>.
14. Basto-Abreu A, López-Olmedo N, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Moreno-Banda GL, Carnalla M, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes in Mexico: Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65:s163-s168. <https://doi.org/10.21149/14832>.
15. Gobierno de México. *Anuario de morbilidad 1984-2022. Glosario* [Internet]. Gobierno de México; 2023 (acceso 2 may 2024). Disponible en: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/glosario.html>.
16. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Sistema Único de Información 2023* [Internet]. Gobierno de México, Dirección General de Epidemiología; 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletin-epidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-261547>.
17. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187967>.
18. Wu Q, Liu Y, Ma YB, Liu K, Chen SH. Incidence and prevalence of pulmonary tuberculosis among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2022;54(1):1657-66. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2085318>.
19. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: a systematic review. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>.
20. Organización Panamericana de la Salud. *Situación de la tuberculosis en las Américas* [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 25 ene 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/tuberculosis-americas-informe-regional-2021>.
21. Organización Panamericana de la Salud. *Situación de control de la tuberculosis en las Américas* [Internet]. Situación de control de la tuberculosis en las Américas [citado 23 nov 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis/situacion-tuberculosis-americas>.
22. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008;5:1091-101.
23. Harreiter J, Roden M. *Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)*. *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135:7-17.
24. Carrión-Torres O, Cazorla-Saravia P, Torres Sales JW, Carreazo NY, de la Cruz Armijo FE. Characteristics of the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis in patients with and without diabetes mellitus type 2. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2015;32:680-6. doi:10.17843/rpmesp.2015.324.1758.
25. Dousa KM, Hamad A, Albairair M, Al Soub H, Elzouki AN, Alwakeel MI, et al. Impact of diabetes mellitus on the presentation and response to treatment of adults with pulmonary tuberculosis in Qatar. *Open Forum Infect Dis.* 2018;6(1):ofy335. doi:10.1093/ofid/ofy335.
26. Jung MK, Lee SY, Ko JM, Im SA. The effect of diabetes control status on CT findings in pulmonary tuberculosis: emphasis on bronchial erosive changes. *J Clin Med.* 2023;12(14):4725. <https://doi.org/10.3390/jcm12144725>.
27. Foe-Essomba JR, Kenmoe S, Tchatchouang S, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Kengne-Ndé C, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261246>.
28. World Health Organization. *Global Tuberculosis Programme* [Internet]. World Health Organization; 2022 (acceso 4 ene 2024). Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>.
29. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus in Mexico. Status of the epidemic. *Salud Publica Mex.* 2013;55(Suppl 2):S129-S136. <https://doi.org/10.21149/spm.v55s2.5108>.
30. Sonar SA, Watanabe M, Nikolich J. Disorganization of secondary lymphoid organs and dyscoordination of chemokine secretion as key contributors to immune aging. *Semin Immunol.* 2023;70:101835. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101835>.
31. García BC. *Enfermedades endocrinas en el adulto mayor*. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(5):866-73. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70234-7](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70234-7).
32. Adil SO, Musa KI, Uddin F, Khan A, Khan I, Shakeel A, et al. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome using three different definitions and identifying associated risk factors among apparently healthy adults in Karachi, Pakistan: a cross-sectional survey in the year 2022. *Arch Public Health.* 2024;82(1):22. <https://doi.org/10.1186/s13690-024-01250-3>.
33. Torres M, Herrera MT, Fabián-San-Miguel G, Gonzalez Y. The intracellular growth of *M. tuberculosis* is more associated with high glucose levels than with impaired responses of monocytes from T2D Patients. *J Immunol Res.* 2019;2019:1462098. <https://doi.org/10.1155/2019/1462098>.
34. Lin J, Li J, Huang B, Liu J, Chen X, Chen XM, et al. Exosomes: novel biomarkers for clinical diagnosis. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:657086. doi: 10.1155/2015/657086.
35. Sun H, Lu S, Qu G, Li J, Song B. Mesenchymal stem cells-derived exosomes ameliorate high glucose and lipopolysaccharide-induced HPMECs injury through the Nrf2/HO-1 pathway. *Autoimmunity.* 2023;56(1):2290357. <https://doi.org/10.1080/08916934.2023.2290357>.
36. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruetola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
37. Lin J, Wang Y, Zou YQ, Chen X, Huang B, Liu J, et al. Differential miRNA expression in pleural effusions derived from extracellular vesicles of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, or pneumonia. *Tumour Biol.* 2016;37:15835-45. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5410-6>.
38. Lu G, Jiang XR, Wu A, Zhou J, Liu H, He F, et al. Two small extracellular vesicle sRNAs derived from *Mycobacterium tuberculosis* serve as diagnostic biomarkers for active pulmonary tuberculosis. *Front Microbiol.* 2021;12:642559. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.642559>.
39. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-83. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>.
40. Palacios A, Gupta S, Rodríguez GM, Prados-Rosales R. Extracellular vesicles in the context of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Mol Immunol.* 2021;133:133-75. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.02.010>.
41. Kulp A, Kuehn MJ. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:163-84. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.091208.073413>.
42. Rojas-Valles EU, Sánchez-Godínez JY, Bautista-González AI, Garduño-Torres AE, González Y. Biomarcadores exosomales: nuevas perspectivas para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades respiratorias. *Neumol Cir Torax.* 2021;80(4):269-85. <https://doi.org/10.35366/103452>.
43. Xue B, Kadeerhan G, Sun LB, Chen YQ, Hu XF, Zhang ZK, et al. Circulating exosomal miR-16-5p and let-7e-5p are associated with bladder fibrosis of diabetic cystopathy. *Sci Rep.* 2024;14(1):837. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51451-7>.
44. Wang Z, Sun W, Li R, Liu Y. miRNA-93-5p in exosomes derived from M2 macrophages improves lipopolysaccharide-induced podocyte apoptosis by targeting Toll-like receptor 4. *Bioengineered.* 2022;13(3):7683-96. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2023794>.
45. Jafari N, Chen A, Kolla M, Pompa IR, Qiu Y, Yu R, et al. Novel plasma exosome biomarkers for prostate cancer progression in co-morbid metabolic disease. *Adv Cancer Biol Metastasis.* 2022;6:100073. <https://doi.org/10.1016/j.adcanc.2022.100073>.
46. Zhang D, Yi Z, Fu Y. Downregulation of miR-20b-5p facilitates *Mycobacterium tuberculosis* survival in RAW 264.7 macrophages via attenuating the cell apoptosis by Mcl-1 upregulation. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):5889-96. <https://doi.org/10.1002/jcb.27874>.

47. Zhan X, Yuan W, Zhou Y, Ma R, Ge Z. Small RNA sequencing and bioinformatics analysis of RAW264.7-derived exosomes after *Mycobacterium Bovis* Bacillus Calmette-Guérin infection. *BMC Genomics*. 2022;23(1):355. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08590-w>.
48. Zhang H, Yang S, Zhu W, Niu T, Wang J, Yang M, et al. Exosomal miR-let-7c-5p is involved in the cognitive function of type 2 diabetes mellitus patients by interleukin 10: A cross-sectional study. *J Diabetes*. 2023; 15(11):978-86. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13450>.
49. Sun Z, Pang X, Wang X, Zeng H. Differential expression analysis of miRNAs in macrophage-derived exosomes in the tuberculosis-infected bone microenvironment. *Front Microbiol*. 2023;14:1236012. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1236012>.
50. Zang J, Maxwell AP, Simpson DA, McKay GJ. Differential expression of urinary exosomal microRNAs miR-21-5p and miR-30b-5p in individuals with diabetic kidney disease. *Sci Rep*. 2019;9(1):10900. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47504-x>.
51. Liu T, Sun YC, Cheng P, Shao HG. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miR-29a regulates obesity-associated insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;515(2):352-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.05.113>.
52. Javadi A, Shamaei M, Tabarsi P, Ainy E, Kazemi B. Extracellular vesicles from serum of mycobacteria patients accelerate expression of apoptosis miRNAs and facilitate THP-1 monocyte cell death. *Tanaffos*. 2022;21(4): 434-47.
53. Byun JS, Lee HY, Tian J, Moon JS, Choi J, Lee SH, et al. Effect of salivary exosomal miR-25-3p on periodontitis with insulin resistance. *Front Immunol*. 2022;12:775046. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775046>.
54. Chen K, Yu T, Wang X. Inhibition of circulating exosomal miRNA-20b-5p accelerates diabetic wound repair. *Int J Nanomedicine*. 2021;16:371-81. doi:10.2147/IJN.S287875. Retraction in: *Int J Nanomedicine*. 2024; 19:6229-30. doi: 10.2147/IJN.S483248.
55. Katayama M, Wiklander OPB, Fritz T, Caidahl K, El-Andaloussi S, Zierath JR, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p is elevated in type 2 diabetes and could impair insulin action in human skeletal muscle. *Diabetes*. 2019;68(3):515-26. <https://doi.org/10.2337/db18-0470>.
56. Xiong Y, Chen L, Yan C, Zhou W, Endo Y, Liu J, et al. Circulating exosomal miR-20b-5p inhibition restores Wnt9b signaling and reverses diabetes-associated impaired wound healing. *Small*. 2020;16(3):e1904044. <https://doi.org/10.1002/smll.201904044>.
57. Kaushik AC, Wu Q, Lin L, Li H, Zhao L, Wen Z, et al. Exosomal ncRNAs profiling of mycobacterial infection identified miRNA-185-5p as a novel biomarker for tuberculosis. *Brief Bioinform*. 2021;22(6):bbab210. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab210>.
58. Lyu L, Zhang X, Li C, Yang T, Wang J, Pan L, et al. Small RNA profiles of serum exosomes derived from individuals with latent and active tuberculosis. *Front Microbiol*. 2019;10:1174. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01174>.
59. Sun Y, Zhou Y, Shi Y, Zhang Y, Liu K, Liang R, et al. Expression of miRNA-29 in pancreatic β cells promotes inflammation and diabetes via TRAF3. *Cell Rep*. 2021;34(1):108576. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108576>.
60. Castaño C, Kalko S, Novials A, Párrizas M. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(48):12158-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1808855115>.
61. Guo J, Yang X, Chen J, Wang C, Sun Y, Yan C, et al. Exosomal miR-125b-5p derived from adipose-derived mesenchymal stem cells enhance diabetic hindlimb ischemia repair via targeting alkaline ceramidase 2. *J Nanobiotechnology*. 2023;21(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01954-8>.
62. Zhang W, Wang Y, Kong Y. Exosomes derived from mesenchymal stem cells modulate miR-126 to ameliorate hyperglycemia-induced retinal inflammation via targeting HMGB1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60(1):294-303. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25617>.