

TRABAJO ORIGINAL

## Influencia de la diabetes y otras comorbilidades en la respuesta inmunitaria a la vacunación contra el SARS-CoV-2

### *Influence of diabetes and comorbidities on the immune response to SARS-CoV-2 vaccination*

*Estudio observacional longitudinal sobre la relación entre la diabetes, sus comorbilidades y la generación de anticuerpos ante la vacunación contra el SARS-CoV-2*

María Laura Pomares<sup>1</sup>, Silvia Gorbán de Lapertosa<sup>2</sup>, Claudio López<sup>1</sup>, Damián Pomares<sup>1</sup>, Mariana Ojeda<sup>1</sup>, Gabriela Cuzzoli<sup>1</sup>, Sandra Kremer Sendros<sup>3</sup>, Rina Tejada<sup>4</sup>, Gonzalo Adrián Ojeda<sup>4</sup>, Antonela Figuerero<sup>4</sup>, Víctor Wolffenbuttel Carloto<sup>2</sup>, Carolina Gómez Martín<sup>5</sup>, Abril Del Campo<sup>6</sup>, Francisco Rivera<sup>6</sup>, Martina Toscana<sup>6</sup>, Francisca Pita Romero<sup>6</sup>, Claudio Daniel González<sup>6</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** la diabetes mellitus (DM) es una comorbilidad prevalente en personas con COVID-19, y quienes la padecen enfrentan un mayor riesgo de complicaciones severas debido a las alteraciones en su sistema inmunológico. Durante la pandemia de SARS-CoV-2, la vacunación se convirtió en una herramienta clave para mitigar la mortalidad, aunque su eficacia en personas con DM ha sido motivo de investigación. Estudios recientes han sugerido que la hiperglucemia y la obesidad, comunes en personas con DM, podrían influir en la respuesta inmunitaria a las vacunas.

**Objetivos:** evaluar la diferencia en los niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en personas con DM1, DM2 y un grupo control sin DM, luego de recibir la segunda dosis de la vacuna contra la COVID-19. A su vez, examinar la influencia del peso y la edad en estos resultados.

**Materiales y métodos:** se realizó un estudio observacional longitudinal en 152 individuos (91 con DM2, 53 controles y 8 con DM1). Se recopiló datos clínicos y demográficos, y se midieron los niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 mediante quimioluminiscencia. Los análisis estadísticos incluyeron regresión lineal múltiple y regresión logística para evaluar asociaciones multivariadas.

**Resultados:** las personas con DM1 y DM2 mostraron niveles significativamente menores de anticuerpos posvacunación en comparación con el grupo control (media geométrica: control 16,36, DM1 6,16, DM2 9,94). La edad se correlacionó inversamente con los niveles de anticuerpos (coeficiente de correlación parcial -0,26;  $p=0,0015$ ). No se encontró asociación significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de anticuerpos. La regresión logística indicó una disminución relevante en los títulos de anticuerpos a partir de los 62 años.

**Conclusiones:** las personas con DM presentan una respuesta inmunológica reducida a la vacunación contra la COVID-19 en comparación con aquellas sin DM, con una menor producción de anticuerpos que se agrava con la edad. Este estudio destaca la necesidad de considerar las comorbilidades y los factores demográficos al evaluar la eficacia de las vacunas en poblaciones específicas. Los hallazgos sugieren la potencial importancia de adaptar las estrategias de vacunación para optimizar la respuesta inmunológica en personas con DM.

**Palabras clave:** diabetes; anticuerpos; inmunosenescencia; vacunación; COVID-19; obesidad; respuesta inmune.

#### ABSTRACT

**Introduction:** diabetes mellitus (DM) is a prevalent comorbidity in people with COVID-19, and those who have it face a higher risk of severe complications due to alterations in their immune system. During the SARS-CoV-2 pandemic, vaccination became a key tool to mitigate mortality, although its effectiveness in people with DM has been a subject of investigation. Recent studies have suggested that hyperglycemia and obesity, common in people with DM, might influence the immune response to vaccines.

**Objectives:** to evaluate the difference in IgG anti-SARS-CoV-2 antibody levels between patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), type 2 diabetes mellitus (T2DM), and a non-diabetic control group after receiving the second vaccine against COVID-19. To examine the influence of weight and age on these outcomes.

**Materials and methods:** a longitudinal observational study was conducted on 152 individuals (91 with T2DM, 53 controls, and 8 with T1DM). Clinical and demographic data were collected, and IgG anti-SARS-CoV-2 antibody levels were measured using chemiluminescence. Statistical analyses included multiple linear regression and logistic regression to evaluate multivariate associations.

**Results:** patients with T1DM and T2DM showed significantly lower antibody levels post-vaccination compared to the control group (geometric mean: control 16.36, T1DM 6.16, T2DM 9.94). Age was inversely correlated with antibody levels (partial correlation coefficient -0.26,  $p=0.0015$ ). No significant association was found between BMI and antibody levels. Logistic regression indicated a significant decrease in antibody titers starting at age 62.

**Conclusions:** patients with diabetes exhibit a reduced immunological response to the COVID-19 vaccination compared to non-diabetic individuals, with a lower production of antibodies that worsens with age. This study highlights the need to consider comorbidities and demographic factors when evaluating vaccine efficacy in specific populations. The findings suggest the potential importance of adapting vaccination strategies to optimize the immune response in patients with diabetes.

**Key words:** diabetes; antibodies; immunosenescence; vaccination; COVID-19; obesity; immune response

- <sup>1</sup> Centro de Estudios Ginecológicos y Metabólicos (CEGYM), Unidad Diabetológica, Corrientes, Argentina
- <sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina
- <sup>3</sup> Hospital J. R. Vidal, Corrientes, Argentina
- <sup>4</sup> Centro de Estudios Biomédicos (CEBM), Corrientes, Argentina
- <sup>5</sup> CENDIA, Concordia, Entre Ríos, Argentina

- <sup>6</sup> Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Instituto Universitario CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Contacto del autor: Francisco Rivera  
E-mail: fran99rivera@gmail.com  
Fecha de trabajo recibido: 16/7/2024  
Fecha de trabajo aceptado: 12/8/2024

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La presencia de diabetes mellitus (DM) como comorbilidad en personas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es altamente prevalente<sup>1</sup>. Sin embargo, aquellas con DM enfrentan un mayor riesgo de complicaciones médicas e infecciones, ya que presentan diversas alteraciones en su sistema inmunológico<sup>1</sup>. Por este motivo, las personas con DM infectadas por coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (*severe acute respiratory syndrome*, SARS-CoV-2) duplican la necesidad de cuidados intensivos, lo cual se asocia a un incremento sustancial de la tasa de mortalidad y de recibir ventilación mecánica<sup>2</sup>.

Durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 surgió un rápido desarrollo de vacunas contra el virus con el objetivo de controlar su propagación y disminuir su mortalidad<sup>3</sup>. Sin desconocer su relevancia y efectividad en personas con DM, y teniendo en cuenta las alteraciones inmunológicas asociadas a esta enfermedad, la utilización de estos desarrollos puso en el foco de la investigación la capacidad inmunogénica de las vacunas en estas personas, no solo en el campo de la prevención de la COVID-19, sino también de otras infecciones, como por ejemplo la influenza.

Se encontró que las personas que ingresan con hiperglucemia (>180 mg/dl) tienden a presentar un peor pronóstico. Esta relación parecería ser bidireccional ya que diversos autores señalaron que la infección por COVID-19 se asocia a distintos grados de deterioro glucémico y resistencia a la insulina en individuos previamente sanos<sup>4</sup>. No obstante, como se mencionó anteriormente, las personas con DM enfrentan mayor riesgo de infecciones que aquellas sin la enfermedad, por lo que se requiere un abordaje clínico a medida para esta población<sup>2</sup>. Por otro lado, en relación a la vacunación, D'Addio et al. encontraron que la vacunación contra la COVID-19 no afectó el control glucémico en personas con DM1, lo cual puede sugerir que las anomalías glucémicas se relacionarían con

la infección por COVID-19 y el estado proinflamatorio que puede inducir la misma<sup>5</sup>.

Se postula que diversos factores podrían asociarse a una peor respuesta a la vacuna en términos de eficacia, como la edad avanzada, la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial, el hígado graso no alcohólico, y la DM y sus complicaciones<sup>6</sup>. La relación de la respuesta a la vacunación con la obesidad es compleja: si bien se asocia de manera clara con una mayor tasa de complicaciones y mortalidad frente a la infección por COVID-19, la respuesta inmunológica de las personas con obesidad frente a la vacunación es aún tema de debate. Un estudio comprobó que las personas con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 Kg/m<sup>2</sup> tuvieron una mejor respuesta a la vacuna en comparación con personas con un IMC menor de 40 kg/m<sup>2</sup>. Estos ambiguos resultados destacan la importancia de considerar múltiples variables al evaluar la eficacia de las vacunas en poblaciones específicas, sobre todo teniendo en cuenta que un alto porcentaje de personas que padece DM también tiene obesidad, comprobando que la obesidad podría ser una variable de influencia potencialmente relevante<sup>7</sup>.

De manera interesante, el estudio COVPOP OBEDIAB, realizado en Francia, investigó la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas contra la COVID-19 en personas con DM1 y DM2, y en personas con obesidad pero sin DM<sup>6</sup>. Aquellas con DM, específicamente DM2, presentaron una menor respuesta inmune en comparación con aquellas que tenían obesidad y el grupo control<sup>6</sup>. Esto puede deberse en parte a que la hiperglucemia crónica compromete la inmunidad innata y humoral de las personas con DM1 y DM2<sup>8,9</sup>. Es fundamental entender el mecanismo en el que influyen los tipos de DM y sus comorbilidades sobre la respuesta inmune y adaptar las estrategias de vacunación en consecuencia<sup>6,10</sup>.

A pesar de los avances en la investigación, existen escasos reportes en América Latina relacionados con la inmunogenicidad en personas con

DM y que además presentan otras comorbilidades. Esto es especialmente relevante debido a la alta prevalencia de obesidad y la mayor edad en este grupo. Por tanto, este estudio buscó identificar las diferencias en los niveles de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) anti-SARS-CoV-2 en personas con DM2 y un grupo control sin DM. También se incluyó un grupo de personas con DM1 para explorar posibles influencias del peso y la edad en los resultados de la respuesta de los anticuerpos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Personas y criterios de selección

El estudio se llevó a cabo en el Centro CEGYM y en el laboratorio CEBM (Corrientes Capital) de noviembre a diciembre de 2021, utilizando un diseño observacional sin intervención terapéutica. Se realizó una selección aleatoria de participantes en la visita 1 donde se recopilaron sus datos. En la visita 2, se extrajeron muestras para análisis de laboratorio, y en la visita 3 se presentaron los resultados y se completó un formulario en línea a través de *Google Forms*.

Los criterios de inclusión para los participantes fueron tener DM1 o DM2, ser mayor de 18 años, o sin DM y que aceptaran participar en calidad de grupo control. Los participantes brindaron su consentimiento válido. Además, debían haber recibido dos dosis de la vacuna contra el SARS-CoV-2 aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología Médica de Argentina (ANMAT), estar dentro del rango de 1 a 9 meses después de la segunda dosis, no haber recibido la tercera dosis, y no haber contraído COVID-19 sintomático o detectado por test de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o test de detección de antígeno, descartado a través de la anamnesis realizada por el profesional de cabecera. Se excluyeron casos de DM gestacional, diagnóstico de DM de menos de 6 meses, así como aquellos con enfermedades autoinmunes, inmunosupresión, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), trasplante o diálisis. También se excluyeron personas sin datos registrados correspondientes a los valores glucémicos o de hemoglobina A1c en los últimos 9 meses.

Los participantes del grupo control se seleccionaron a través de la referencia por el médico clínico de cabecera; eran personas sin DM de cualquier tipo y debían confirmar que cumplían con los criterios de inclusión (haber recibido dos dosis de la vacuna contra el SARS-Cov-2 aprobadas por la

ANMAT, estar dentro del rango de 1 a 9 meses después de la segunda dosis y no haber tenido COVID-19 previamente) y ninguno de exclusión (presencia de DM, enfermedades autoinmunes, inmunosupresión, VIH, trasplante o diálisis).

El grupo de personas con DM1 se incluyó al solo efecto de explorar posibles influencias del peso y la edad en los resultados de los anticuerpos en comparación con personas con DM2, habitualmente de edad más avanzada y con IMC (tratándose de un grupo del tipo "control positivo", su tamaño muestral fue bajo, lo que limitó su capacidad de proveer otra información que no sea de naturaleza meramente exploratoria).

### Métodos

En términos de diseño, se trata de un estudio longitudinal de cohortes, destinado a evaluar la asociación entre la condición diabética y el desarrollo de títulos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en personas con DM llevado a cabo en un año.

Los datos clínicos y demográficos se obtuvieron a partir de la historia clínica de las personas seleccionadas. Se consideró obesidad a un IMC que superaba los 30 Kg/m<sup>2</sup>. Las personas se clasificaron con DM (tipo 1, tipo 2) según los registros efectuados por los médicos participantes, todos especializados en DM. Respecto del grupo control sin DM, se recopilaron los datos de sus historias clínicas, se les envió el formulario de *Google* (a los médicos de cabecera) y se les realizaron los análisis de laboratorio correspondientes.

### Formulario de Google

El formulario de *Google* recopiló distintos datos demográficos como: datos filiatorios, nombre del profesional médico de referencia, tratamiento que recibía en el momento de la consulta, grupo de pertenencia dentro del estudio, años de evolución de la DM, tipo de vacuna aplicada, y tiempo entre la primera y la segunda dosis. Respecto de las comorbilidades, se solicitó el IMC, se pidieron datos sobre si el paciente presentaba hipertensión arterial y/o dislipemia, antecedentes de enfermedades cardiovasculares y renales, complicaciones de la DM o si era tabaquista. Por último, los valores de las variables consideradas en el laboratorio correspondieron a los últimos registrados en las citadas historias clínicas, con una antigüedad no mayor a los 6 meses desde el día índice (día del ingreso de sus datos en el formulario de investigación).

## Análisis de laboratorio

A los participantes se les solicitó realizar un análisis de sangre y orina en un centro afiliado al CEGYM que incluyó: hemograma completo, medición de HbA1c, glucemia, concentración de urea plasmática, creatinina, colesterol, niveles plasmáticos de LDL, HDL y triglicéridos (TG), e índice microalbuminuria/creatininuria. Con respecto al análisis de los anticuerpos, se realizó con el método de dosaje de IgG (específicos para SARS-CoV-2), anti-RBD (dominio de unión al receptor en la célula huésped, receptor binding domain in the host cell), obtenido por quimioluminiscencia. Se consideraron los valores menores a 1 como resultado negativo y mayores a 1 como resultado positivo.

## Análisis estadístico

### *Estadística descriptiva*

Los datos cualitativos se expresaron como porcentajes, y los cuantitativos como media aritmética y su correspondiente desvío estándar (DS), y medianas y sus correspondientes rangos cuartílicos. Los valores de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 se expresaron también como sus medias geométricas y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%), como es práctica usual en lo que corresponde a valores de títulos de anticuerpos.

### *Estadística inferencial*

Las diferencias entre los datos cualitativos se exploraron a través de la técnica de chi-cuadrado o de la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las diferencias entre dos o más grupos de datos cuantitativos se evaluaron a través de la técnica de ANOVA de una vía, considerando como factor a la condición clínica (control y DM, o bien, control DM1/DM2). En caso de significación global, se aplicó la prueba *post hoc* de Bonferroni. En el caso de una distribución diferente de la normal, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis (Student-Neuman-Keuls *post hoc test*). Los valores de niveles de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 se introdujeron en todas las pruebas como sus logaritmos naturales, como es de uso en estos casos. Las correlaciones univariadas entre diversas variables y los valores del logaritmo natural de los niveles de anticuerpos se evaluaron con la técnica paramétrica de Pearson, o la técnica no paramétrica de Spearman según correspondiera. Asumiendo que pudieran registrarse diferencias iniciales entre los tres grupos incluidos (en edad, IMC, función renal, etc.), el tratamiento multivariado de los datos

obtenidos se consideró de fundamental importancia. Considerando el valor del logaritmo natural de IgG anti-SARS-CoV-2 como variable dependiente, su asociación multivariada con diversos covariados independientes se estudió a través del empleo de la técnica de regresión lineal múltiple, obteniendo los coeficientes beta estandarizados, sus desvíos y su significación. Asimismo, se obtuvieron los coeficientes de determinación del modelo. Tomando como punto de corte el valor del cuartil superior del logaritmo natural de los niveles de IgG anti-SARS-CoV-2, y luego de dicotomizarlos ( $\geq$  o  $<$  del cuartil superior del Ln IgG anti-SARS-CoV-2) y considerándolos como variable dependiente, se exploró su asociación multivariada con los covariados independientes que resultaron significativamente asociación con la variable dependiente en el análisis univariado mediante la aplicación de un modelo de regresión logística múltiple (quasi-Newton, máxima verosimilitud). Todo valor de  $p < 0,05$  (dos colas) se consideró como estadísticamente significativo.

## Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo según los lineamientos de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, 2013) y las normativas locales sobre protección de datos personales. Todos los participantes dieron su consentimiento informado de manera electrónica antes de completar los cuestionarios. Se aceptó su participación y la recopilación de datos de forma anónima, sin registro de direcciones IP ni seguimiento por GPS, y se usaron únicamente las iniciales de los nombres.

## RESULTADOS

### Población

El total de participantes en este estudio fue de 152, de los cuales el 59,9% ( $n=91$ ) tenía DM2 y el 34,9% ( $n=53$ ) pertenecía al grupo control (sin DM). Por otro lado, del total de participantes, solo 8 presentaron DM1 (cuyos datos se emplearon de manera exploratoria como "grupo control positivo" y se adicionaron a los DM2 en algunos procesos analíticos uni y multivariados, como se verá más adelante).

Respecto de la distribución de algunas de las variables más importantes estudiadas en los tres grupos (control, DM1 y DM2) como edad, IMC, glucemia o HbA1c, el valor de la función renal según la *modification of diet in renal disease* (MDRD) y el tiempo entre la segunda dosis y el muestreo,

se pueden observar las diferencias en la Figura 1. A su vez, el 61% (n=93) de los participantes pertenecía al sexo femenino, el 70,4% (n=107) había recibido la vacunación antigripal, el 74,4% (n=113) no fumaba y el 98,6% (n=150) contaba con cobertura de obra social.

Finalmente, en referencia a las comorbilidades, el 39,4% (n=59) de los participantes tenía obesidad y el 61,2% (n=93%) de todos los participantes no poseía otra comorbilidad.

### **Niveles de IgG anti-SARS-CoV-2: descripción y análisis univariado. DM1, DM2 y grupo control**

Del total de los participantes, el 90,2% (n=137) tuvo niveles de IgG anti-SARS-CoV-2 considerados positivos (valores >1), mientras que el 9,8% (n=15) presentó resultados de niveles de IgG anti-SARS-CoV-2 negativos (valores <1). Las personas con DM1 y DM2 mostraron menor nivel de anticuerpos posvacunación que las del grupo control. A su vez, aquellas con DM1 presentaron niveles numéricamente inferiores de anticuerpos posvacunación (las diferencias entre títulos de anticuerpos resultaron estadísticamente significativas solamente entre personas con DM2 y controles en la prueba de Kruskal Wallis [Student-Neuman-Keuls *post hoc test*],  $p=0,039$ ).

En cuanto a las medias geométricas de los títulos, el grupo control presentó una media de 16,36, el grupo con DM1 una media de 6,16 y el grupo con DM2 una media de 9,94. Las medias aritméticas, las geométricas y las medianas de los niveles de anticuerpos, según el grupo control y el tipo de DM, se detallan en la Tabla 1 junto con sus correspondientes IC 95%. Tomando en consideración la condición de DM (respuesta de tipo: sí-no), más allá de su tipo, los valores de los logaritmos naturales de los niveles de anticuerpos se grafican en la Figura 2.

En el análisis univariado, los valores del IMC no se correlacionaron con los niveles de IgG-SARS-CoV-2 ni con sus logaritmos. Sin embargo, los niveles de anticuerpos fueron numéricamente más altos en las personas con obesidad grado II (con una media geométrica de 14,51 en personas con obesidad grado II, versus valores de medias geométricas iguales a 12,97, 10,66, 10,31 y

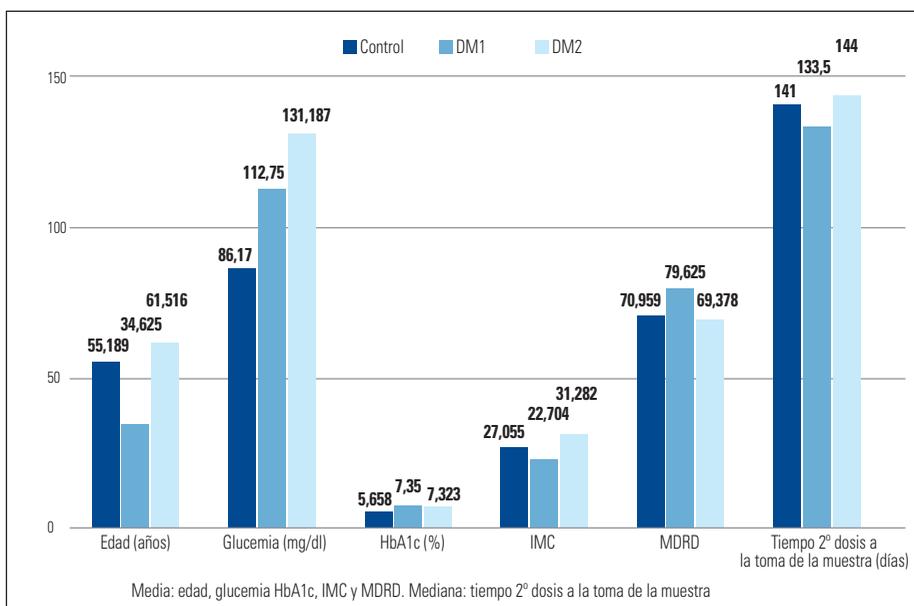
10,25 en aquellas con peso bajo, normopeso, obesidad grado I y obesidad grado 3, respectivamente).

En el análisis univariado, los valores de los niveles de anticuerpos se asociaron de manera estadísticamente significativa en la correlación de Spearman con la condición de DM (sin discriminar según su tipo), con un coeficiente de correlación negativa de -0,16 ( $p=0,04$ ), lo que sugiere menores títulos de anticuerpos en las personas con DM. Los títulos de anticuerpos se asociaron de manera significativa con la edad, con un coeficiente de correlación de -0,25 ( $p=0,002$ ) indicando menores niveles de anticuerpos a mayor edad (Figura 3). No se encontraron otras asociaciones univariadas estadísticamente significativas con otras variables introducidas en el análisis, incluyendo el sexo y el tipo de vacuna anti COVID-19 administrada.

### **Niveles de IgG anti-SARS-CoV-2: análisis multivariado**

En el análisis multivariado por regresión lineal múltiple, el tipo de DM y la edad persistieron significativamente asociados con los logaritmos naturales de los niveles de anticuerpos. La edad se mostró inversamente asociada con los logaritmos naturales de los valores de IgG anti-SARS-CoV-2 (con un coeficiente de correlación parcial igual a -0,26 y un valor de  $p=0,0015$ ). En el mismo modelo, la presencia de DM se asoció con niveles inferiores de anticuerpos, ajustados por edad, sexo e IMC (coeficiente de correlación parcial igual a -0,18;  $p=0,027$ ). Los resultados del modelo lineal múltiple se muestran en la Tabla 2.

Tomando como variable dependiente los valores del Ln IgG anti-SARS-CoV-2 dicotomizados (tomando como valor de corte el del cuartil superior de esos valores), la regresión logística solo mostró una asociación estadísticamente significativa con la edad (OR=0,96, IC 95% 0,94-0,99;  $p=0,038$ ). El área bajo la curva ROC (*area under the curve*, AUC) correspondiente a este modelo multivariado sugiere un punto de corte de 62 años para la edad, a partir del cual se manifiesta una reducción relevante del título de anticuerpos (el punto de corte de 62 años se asoció con una sensibilidad del 81,6% y una especificidad del 49,1%, y el AUC correspondiente a la asociación resultó igual a 0,681;  $p<0,001$ ).



DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal; MDRD: modification of diet in renal disease.

#  $p < 0,001$  ANOVA (control vs. DM1, control vs. DM2, DM1 vs. DM2;  $p < 0,05$ )

##  $p < 0,001$  ANOVA (control vs. DM2;  $p < 0,05$ )

###  $p < 0,001$  ANOVA (control vs. DM1, control vs. DM2;  $p < 0,05$ )

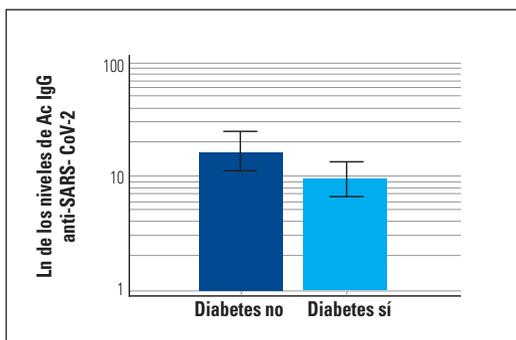
\*  $p < 0,001$  (control vs. DM2, DM1 vs. DM2;  $p < 0,05$ )

\*\*  $p = 0,335$  ANOVA

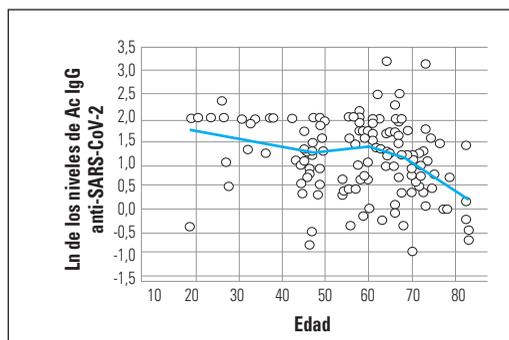
\*\*\*  $p = 0,588$ , Kruskal-Wallis.

Otras diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

**Figura 1:** Variables cuantitativas de los participantes.



**Figura 2:** Logaritmo natural de los títulos de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en personas con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus ( $p < 0,01$ ).



**Figura 3:** Niveles de IgG-SARS-CoV-2 (logaritmo natural Ac) según la edad.

	Título de Ac IgG SARS-CoV-2		
	Controles	DM1	DM2
N	53	8	91
Media aritmética	35.635	25.298	27.213
Desvío estándar	37.430	34.794	32.088
IC 95% para la media aritmética	25.318 a 45.952	-3.791 a 54.386	20.530 a 33.895
Media geométrica	16.365	6.163	9.947
IC 95% para la media geométrica	10.953 a 24.453	0.905 a 41.983	6.958 a 14.220
Mediana	15.380	11.325	13.900
IC 95% para la mediana	9.788 a 34.537	0.336 a 75.161	7.458 a 21.684

DM: diabetes mellitus.

**Tabla 1:** Medias aritméticas, medias geométricas y medianas de los niveles de anticuerpos según el tipo de diabetes mellitus.

Variables independientes	Coefficiente beta	Error estándar	IC 95% del coeficiente beta	P	r <sup>parcial</sup>	r <sup>semiparcial</sup>
(constante)	5,0729					
Tipo de DM**	-0,5207	0,2330	-0,06402 a -0,97738	0,0269	-0,1801	0,1745
Edad	-0,03005	0,009269	-0,01188 a -0,04821	0,0015	-0,2567	0,2532

DM: diabetes mellitus.

\*Modelo lineal: coeficiente de determinación del modelo (R<sup>2</sup>) = 0,09152; R<sup>2</sup> ajustado = 0,07933; coeficiente de correlación múltiple = 0.3025; desvío estándar residual = 1.6077.

\*\*Tomando a la variable diabetes como variable "Dummy" solo la diabetes tipo 2 se asoció con menores niveles de Ln de los títulos de IgG anti-SARS-CoV-2 (p < 0,019).

**Tabla 2:** Asociación entre el logaritmo natural de los títulos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 y diversos covariados independientes. Regresión lineal múltiple (variable dependiente: logaritmo natural de IgG anti-SARS-CoV-2). Ecuación de regresión y covariados significativos\*.

## DISCUSIÓN

Este estudio es de los primeros en Latinoamérica y la Argentina en describir las diferencias en el título de anticuerpos luego de recibir la vacunación contra el SARS-CoV-2 en las personas con DM y sin DM. Aquellas con DM1 y DM2 desarrollaron menores títulos de anticuerpos que el grupo control. Tanto los individuos con DM1 como los que presentaron DM2 mostraron títulos bajos de anticuerpos, aunque el poder del grupo de personas con DM1 impidió obtener una conclusión definitiva acerca de este grupo (que se introdujo a los efectos de establecer algunas comparaciones a modo exploratorio). A su vez, fue posible describir la influencia de la edad en el desarrollo de los títulos de anticuerpos, con menores niveles en personas de mayor edad. La curva ROC señaló un punto de corte de 62 años, a partir del cual el riesgo se incrementa sustancialmente. Menos clara fue la asociación con el IMC: las personas con obesidad grado II mostraron mayores títulos, pero no se descarta la influencia del azar en este hallazgo. No fue posible demostrar una interacción entre la edad y la DM respecto del título de IgG anti-SARS-CoV-2, y no se halló ninguna asociación significativa con otras variables, incluyendo el sexo y el tipo de vacuna empleada en la inmunización.

Las personas con DM desarrollaron menor título de anticuerpos, independientemente del tipo de DM, lo que plantea la posibilidad de que la hiperglucemia conduzca a alteraciones en la generación de la respuesta mediada por IgG, de un modo independiente de la edad (ya que se observó un menor nivel de anticuerpos en las personas con DM1, más jóvenes incluso que los controles). Sin embargo, como se mencionó, el tamaño del grupo de individuos con DM1 fue bajo como para ensayar una conclusión definitiva. De cualquier modo, parece claro que las personas con DM2 desarrollaron un menor título de anticuerpos con respecto al grupo

control. Estos resultados parecen alinearse con la bibliografía existente, donde se ha descrito que las personas con DM2 poseen menos respuesta adaptativa a la vacunación y menos respuesta antígeno específica por los linfocitos T CD4<sup>11</sup>. También, Soetedjo et al. describieron que aproximadamente 5100 personas con DM mostraron una menor seropositividad y respuesta de anticuerpos que los grupos control (aproximadamente 64500 personas) de una a 4 semanas después de la vacunación completa<sup>12</sup>. A su vez, debido a que la presentación clínica de las personas con DM2 suele ser en conjunto con edad avanzada y obesidad, dos factores conocidos por afectar la producción de anticuerpos, es importante investigar cómo estas y otras comorbilidades afectan la producción de anticuerpos, como se discutirá más adelante.

La hiperglucemia presente en las personas con DM parecería producir un impacto en la inmunidad innata y adaptativa deteriorando sus funciones e incrementando la producción de respuestas proinflamatorias locales y sistémicas, comprometiendo la capacidad del organismo para montar una respuesta inmunitaria efectiva, lo que incluye la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2<sup>13</sup>. Se estima que la disfunción en la formación de anticuerpos producida por la hiperglucemia se debe a que, al haber una menor activación del complemento, la opsonización de los antígenos se halla disminuida y, por ende, la creación de anticuerpos específicos para dichos antígenos estaría alterada<sup>14</sup>. Dentro de los mecanismos causantes de dichas alteraciones se encuentran: la activación de la proteína quinasa C por la hiperglucemia que conduce a una función defectuosa del sistema del complemento, las altas concentraciones de glucosa pueden glicosilar las inmunoglobulinas y reducir su función y, a su vez, la hiperglucemia puede alterar la estructura terciaria del complemento C3<sup>15</sup>. Asimismo, otros autores señalaron que las

personas con hiperglucemia poseen defectos en la inmunidad como disminución de la proliferación linfocítica, disfunción de la activación del complemento y alteraciones en la función de los monocitos y neutrófilos<sup>16</sup>.

Las personas de edad más avanzada mostraron niveles inferiores de anticuerpos cuando se las comparó con las más jóvenes, en especial, los individuos mayores de 62 años. Este fenómeno se observó al estudiar diferentes inmunógenos (p. ej., otras vacunas o la exposición a otras enfermedades infecciosas), y se encontró también en inmunizados contra la COVID-19 en otros estudios. Los fenómenos asociados con inmunosenescencia son frecuentemente invocados como razones para explicar esta diferencia en los niveles de anticuerpos. Resulta tentador especular con una potencial interacción entre los factores "edad" y "presencia de DM2" sobre la generación de inmunoglobulinas IgG anti-SARS-CoV-2. Si bien nuestro estudio reflejó menores títulos en personas de mayor edad y con DM2, el limitado poder de la muestra impidió establecer con mayor certidumbre la interacción propuesta. Si existe en poblaciones de Latinoamérica, este posible fenómeno deberá indagarse en futuras investigaciones.

Por último, la asociación del título de anticuerpos con la obesidad resultó difícil de establecer en nuestro estudio. Sin embargo, la obesidad se ha estudiado como un factor crítico en el debilitamiento del sistema inmunológico asociado a la infección por SARS CoV-2, que altera la respuesta inmune secundaria a la vacuna<sup>17</sup>. También, la hiperleptinemia y la hiperinsulinemia asociadas a la obesidad promueven aún más la disfunción de las células T, lo que conduce a una menor respuesta inmune<sup>18</sup>. Ya que la obesidad y la DM2 son enfermedades crónicas, es de vital importancia clínica entender que las personas con estas enfermedades tienen mayor riesgo de cursar un cuadro infeccioso más grave más allá de la vacunación contra el agente infeccioso. A su vez, los resultados del subanálisis del grupo DM1 sugieren que más allá de la obesidad como comorbilidad, la DM influye negativamente en la producción de anticuerpos porque, por la fisiopatología de la enfermedad, las personas con DM1 presentan menor prevalencia de obesidad que aquellas con DM2. Por ende, demostrar que estas personas presenten menos anticuerpos más allá de la comorbilidad es una gran herramienta para utilizar en la práctica clínica.

Entre las limitaciones de nuestro estudio pue-

den mencionarse la naturaleza observacional de su diseño, el ajustado poder de la muestra, la posibilidad de que los controles sin DM elegidos pudieran presentar alguna tendencia sesgada a participar del estudio (efecto voluntario) y la probable influencia del empleo de una variada combinación de vacunas y esquemas posibles que hizo imposible determinar la potencial influencia de algún tipo particular de vacuna respecto de otras.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren una disminución significativa en la respuesta inmune de las personas con DM frente a la vacunación contra el virus SARS-CoV-2. Asumiendo que tales reducciones en los títulos de anticuerpos pudieran resultar en una disminución de la protección conferida por las vacunas, los resultados obtenidos en este estudio sugieren la relevancia de mantener esquemas completos de vacunación en las personas con DM y, adicionalmente, con mayor hincapié en aquellas mayores de 60 años y que además presentan obesidad. Este estudio no puede explicar las razones y las consecuencias clínicas de estas diferencias en la producción de anticuerpos, pero subraya la importancia de analizar con mayor profundidad cómo la DM impacta en la respuesta ante el virus SARS-CoV-2, así como a otros inmunógenos. Se requieren más estudios a futuro para mejorar la calidad del cuidado y la inmunización en personas con DM.

*El presente trabajo recibió la colaboración de la Sociedad Argentina de Diabetes a través del Subsidio Especial: "COVID y diabetes," otorgado durante las X Jornadas de Diabetes SAD 2021.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-538.
2. Bellido V, Pérez A. Consequences of COVID-19 on people with diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)* 2020;67:355-356.
3. Steenblock C, Hassanein M, Khan EG, et al. Transcampus long COVID. Diabetes and COVID-19: short- and long-term consequences. *Horm Metab Res* 2022;54:503.
4. Alonso N, Batule S. COVID-19 y diabetes mellitus. Importancia del control glucémico. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33:148-150.
5. D'Addio F, Sabiu G, Usulli V, et al. Immunogenicity and safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccines in a cohort of patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 2022;71:1800-1806.
6. Gaborit B, Fernandes S, Loubet P, et al. Early humoral response to COVID-19 vaccination in patients living with obesity and diabetes in France. The COVPOP OBEDIAB study with results from the ANRS0001S COV-POPART cohort. *Metabolism* 2023;142:155412.

7. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, et al. Prevalence of diabetes, epidemiological characteristics and vascular complications. *Arch Cardiol Mex* 2023;93:30-36.
8. Lima-Martínez MM, Carrera-Boada C, Madera-Silva MD, et al. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33:151-157.
9. Karavanaki K, Karanasios S, Soldatou A, et al. SARS-CoV-2 vaccination in children and adolescents with and without type 1 diabetes mellitus. *Endocrine* 2023;82:226-236.
10. Warpechowski J, Leszczyńska P, Juchnicka D, et al. Assessment of the immune response in patients with insulin resistance, obesity, and diabetes to COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel)* 2023;11(7):1203. doi: 10.3390/vaccines11071203.
11. Marfella R, D'Onofrio N, Sardu C, et al. Does poor glycaemic control affect the immunogenicity of the COVID-19 vaccination in patients with type 2 diabetes: the CAVEAT study. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:160-165.
12. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Lawrensia S, et al. Antibody response following SARS-CoV-2 vaccination among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2022;16:102406.
13. Sardu C, Marfella R, Prattichizzo F, et al. Effect of hyperglycemia on COVID-19 outcomes: vaccination efficacy, disease severity, and molecular mechanisms. *J Clin Med Res* 2022;11:1564.
14. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, et al. Type 2 Diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020;16:442-449.
15. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci* 2016;351:201-211.
16. Qiao Y-C, Shen J, He L, et al. Changes of regulatory T cells and of proinflammatory and immunosuppressive cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2016;2016:3694957.
17. Vasilev G, Kabakchieva P, Miteva D, et al. Effectiveness and safety of COVID-19 vaccines in patients with diabetes as a factor for vaccine hesitancy. *World J Diabetes* 2022;13:738-751.
18. Green WD, Beck MA. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:S406-S409.