

Artículo comentado

"Helicobacter pylori Infection Is Associated With an Increased Rate of Diabetes".

Cita bibliográfica

CHRISTIE Y. JEON, SCD, MARY N. HAAN, DRPH, CAROLINE CHENG, MS, ERIN R.

CLAYTON, PHD, MPH, ELIZABETH R. MAYEDA, MPH, JOSHUA W. MILLER, PHD, ALLISON

E. AIELLO, PHD, MS

Diabetes Care 35:520–525, 2012

Autor del comentario

Dr. Martín Cuesta Hernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

E-mail: cuestamartintutor@gmail.com

Objetivo del estudio

Evaluar la asociación entre la seroconversión de anticuerpos frente a distintos patógenos (virus Herpes simple tipo 1, virus Varicela-Zóster, Citomegalovirus, Helicobacter pylori y Toxoplasma gondii) y el desarrollo de diabetes mellitus en una cohorte prospectiva.

Introducción

Diversos factores son reconocidos ampliamente por asociarse al desarrollo de complicaciones cardiovasculares y de diabetes mellitus, entre ellos destacan un bajo

nivel socioeconómico, tabaquismo, sedentarismo, dieta hipercalórica o escasa actividad física. Recientemente se ha relacionado el desarrollo de diabetes mellitus y de complicaciones cardiovasculares con los estados proinflamatorios, dentro de los cuales se incluyen en estudios epidemiológicos con resultados contradictorios ciertos patógenos, como lo son el virus herpes tipo 1, citomegalovirus, Helicobacter pylori o Clamidia Pneumoniae. El mecanismo propuesto y mayormente aceptado sería a través de un incremento de la resistencia a la insulina mediado por la acción de citoquinas que actuarían a distintos niveles. En este estudio se pretende evaluar la relación entre la seroconversión a distintos antígenos (virus Herpes tipo 1, virus Varicela-Zóster, Citomegalovirus, Toxoplasma gondii y Helicobacter pylori) y el desarrollo posterior de diabetes mellitus durante diez años de seguimiento.

Diseño del estudio

La población de estudio se trata de una cohorte prospectiva de pacientes latinos de California (subgrupo de pacientes dentro del estudio *SALSA*), quienes deberían cumplir las premisas de no presentar alteración del metabolismo hidrocarbonado al inicio del estudio en 1998, así como ausencia de anticuerpos frente a los distintos patógenos analizados. De los 1789 pacientes inicialmente propuestos, 782 iniciaron finalmente el estudio y fueron seguidos hasta el año 2010. El rango de edad de los pacientes incluidos se encuentra entre 60 y 101 años, con un 39% de la muestra masculina. El diagnóstico de diabetes mellitus se realizó con el cumplimiento de alguno de los siguientes supuestos: registro médico del mismo, necesidad de fármacos

antidiabéticos o insulina, glucemia en ayunas > 126 mg/dl o diabetes mellitus como causa principal o secundaria en el registro de defunción.

Se ajustó basalmente por las siguientes variables; edad, sexo, índice de masa corporal, lugar de nacimiento, nivel socioeconómico, perímetro de cintura y cadera, hábito tabáquico, presencia de enfermedad vascular y niveles de tensión arterial.

Se midieron los niveles de IL-6, proteína C reactiva, HDL, LDL, glucosa y niveles de insulina séricos de muestras obtenidas en el registro de la Universidad de Michigan.

Finalmente se realizó un inmunoanálisis enzimático para detectar la presencia de IgG para los patógenos analizados.

Se clasificaron las características basales mediante los test de χ^2 para variables cualitativas y Wilcoxon para variables cuantitativas. Se establecieron modelos de riesgo relativo según test de Cox, realizando un modelo de análisis multivariante para aquellas variables que presentaban una $p < 0.20$ en el análisis univariante.

Concretamente se realizó un modelo multivariante para sexo, IMC, tabaquismo, enfermedad vascular, diámetro de cintura-cadera, tensión arterial sistólica y diastólica, niveles de HDL y LDL plasmáticos, HOMA, interleucina-6 y niveles de proteína C reactiva, así como para los distintos anticuerpos.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 144 pacientes desarrollaron diabetes mellitus, lo que resulta en una incidencia anual de 2.95 casos por 100 pacientes y año. La edad media de los pacientes del estudio fue 68.7 años; siendo el 38% de sexo masculino. No

existieron diferencias en edad, sexo y nivel educacional entre los pacientes que desarrollaron diabetes de aquellos que no.

Los pacientes que desarrollaron diabetes presentaban unos niveles mayores de glucosa, insulina, índice HOMA al inicio del estudio, y presentaban historia de enfermedad vascular, tabaquismo, bajos niveles de HDL y LDL de forma estadísticamente significativa respecto a los pacientes que no desarrollaron diabetes. No existieron diferencias en la tasa de seroconversión para virus herpes tipo 1, virus varicela zóster, citomegalovirus o toxoplasma gondii entre aquellos que desarrollaron diabetes y los que no. Sin embargo, sí que existieron diferencias respecto a la seroconversión para helicobacter pylori ($p= 0.03$), con una incidencia superior de desarrollo de diabetes mellitus en el análisis multivariante (RR para H. pylori de 2.76 [1.12–6.81]).

Discusión de los autores

Los autores defienden la relevancia de los hallazgos, pues se trata de un estudio de cohortes prospectivo, donde los resultados obtenidos en el análisis multivariante no se modifican tras corregirlos por sexo, edad, etnia, peso, nivel educativo o riesgo cardiovascular. Asimismo muestra resultados en la misma dirección que otros de corte transversal previamente publicados (Gasbarrini et al. y So et al.). Sin embargo no encontraron una asociación entre parámetros inflamatorios (PCR, interleucina-6) y el desarrollo posterior de diabetes mellitus, por lo que la hipótesis del mecanismo inflamatorio no es apoyada por los resultados encontrados; a diferencia de estudios previos de corte transversal. De igual forma, la falta de asociación de otros patógenos

con capacidad de producir inflamación (herpes virus, citomegalovirus, toxoplasma gondii) tampoco apoya dicha hipótesis. Los autores apoyan la posibilidad de un retraso en el vaciamiento gástrico como posible factor implicado en el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con gastritis por helicobacter pylori, fenómeno similar al presentado en niños con diabetes tipo 1 que asocian peor control glucémico por dicha situación.

Como posibles limitaciones del estudio señalan la alta prevalencia de seroconversión (93% para helicobacter pylori; 90% para virus herpes), por lo que el número tan bajo de pacientes que finalizan el estudio seronegativos podría condicionar que la potencia del estudio fuese menor para encontrar diferencias, y por lo tanto presentase intervalos de confianza amplios, a menudo sin significación estadística. De igual forma, por el diseño del estudio no era posible diferenciar entre contactos recientes o tardíos frente a helicobacter pylori. El 63% de la población hispana presenta títulos de anticuerpos frente a helicobacter pylori a la edad de 60 años, en este caso probablemente con exposición años antes de su inclusión en el estudio, pero de manifestación paucisintomática. De igual forma señalan que los resultados no pueden ser generalizados para pacientes más jóvenes, con una historia de la enfermedad menor.

Los investigadores señalan la dieta y los antecedentes familiares de diabetes mellitus como posibles factores de confusión del estudio, que podrían estar implicados en la infección por helicobacter pylori y el desarrollo posterior de diabetes mellitus.

Finalmente, se destaca el hipotético papel preventivo a nivel de comunidad de las

terapias erradicadoras de helicobacter pylori en caso de confirmarse los resultados del estudio y el posterior desarrollo de diabetes mellitus.

Comentarios propios

Se presenta un estudio descriptivo observacional sobre la epidemiología y etiopatogenia de la diabetes mellitus, con diseño y resultados discutibles. Los autores evalúan en un análisis multivariante los posibles factores asociados al desarrollo posterior de diabetes, entre los que destacan factores clásicos (tabaquismo, sedentarismo, niveles bajos de HDL...), y otros más innovadores, como lo son la presencia de determinadas citoquinas inflamatorias y anticuerpos específicos frente a microorganismos, y su relación con la incidencia de diabetes mellitus. El primer punto discutible sería la población de estudio; una gran cohorte pero con un perfil de paciente muy concreto: latinos de edad avanzada que viven en California con el 95% de los pacientes incluidos en el estudio con sobrepeso u obesidad grado I, además de otros factores como hipertensión, sedentarismo, pobre nivel educacional...es decir, una población con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus. Por el tipo de diseño, cuantos más factores analicemos mayores posibilidades de encontrar en algún punto diferencias estadísticamente significativas para algún factor incluido. De hecho, con alta probabilidad se diseñó un estudio con varios factores a analizar, probablemente sin razones de peso de inicio para incluirlos (¿por qué toxoplasma gondii y no el virus H1N1 de la gripe, u otros patógenos inflamatorios?), la justificación es más bien pobre. De igual forma se alcanzan diferencias estadísticamente significativas para la asociación de helicobacter pylori y diabetes mellitus. Siendo el primero de alta prevalencia poblacional, más marcada en determinadas etnias como los latinos,

umentando con la edad, con bajo nivel socioeconómico, con la presencia de otras comorbilidades...es decir, con los mismos factores que aumenta la diabetes mellitus.

¿No será la edad de la muestra, la etnia latina, el sobrepeso y obesidad de los pacientes...posibles factores de confusión? Además los autores utilizan la seroconversión como método diagnóstico de infección por helicobacter pylori, cuando es un método utilizado en estudios poblacionales para analizar el contacto de determinadas poblaciones al bacilo, y no como método diagnóstico. Si realmente hubiesen pretendido al inicio del estudio estudiar la relación entre helicobacter y diabetes, deberían haber realizado gastroscopias con biopsias y determinar los distintos grados de gastritis para poder dar un argumento convincente. Pues como se observa finalmente, no son capaces de dilucidar de qué manera fisiopatológica podría intervenir en la etiopatogenia de la diabetes cuando los marcadores inflamatorios no se ven modificados. La explicación del retraso de vaciamiento gástrico no puede ser comparada a la gastroparesia de la diabetes tipo 1 mal controlada, consecuencia de un mal control metabólico más que causa del mismo cuando se presenta. No señalan la importancia de la diabetes mellitus per sé, y la inmunosupresión que conlleva como factor predisponente al desarrollo de infecciones, entre ellas probablemente la infección por helicobacter pilory, ni tampoco tienen en cuenta el carácter a menudo silente de la diabetes mellitus durante los primeros meses o años de inicio de la enfermedad. ¿No podría ser al contrario, que el desarrollo de diabetes favorezca la infección de helicobacter, de por sí tan incidente? Además la forma de diagnosticar de diabetes mellitus impresiona ser de forma retrospectiva con los posibles sesgos asociados. Seguro que hubo pacientes diabéticos que se quedaron sin diagnosticar con esos criterios. Tampoco hacen referencia a la glucemia alterada en ayunas, que

debería de estar presente en mayor proporción en pacientes infectados dados los argumentos de los autores. No queda claro qué importancia o qué resultados encuentran con los títulos de anticuerpos; probablemente ninguna, dado que no es una buena forma de evaluar enfermedad por helicobacter pylori. ¿Se encontrarían los mismos resultados en una población caucásica del mediterráneo adherente a la dieta de la zona, de edad media 30 años y con alta actividad física? Probablemente no.

Conclusiones

A pesar de encontrar asociación estadística entre la infección por helicobacter pylori y el desarrollo de diabetes mellitus, el tipo de estudio condiciona varios sesgos y factores de confusión no analizados. Se necesitan estudios prospectivos con diseño adecuado para dilucidar el posible papel de determinadas infecciones en el desarrollo posterior de diabetes mellitus.