

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

## **Infección por *Helicobacter pylori* y diabetes en adultos cubanos**

*Dr. Vladimir Ruiz-Álvarez, Lic. Yanik Rodríguez Enriquez y Dr. Manuel Hernández-Triana*

### **RESUMEN**

Se determinó la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* determinados por inmunoensayo en un estudio de casos y controles que incluyó a 59 pacientes con diabetes mellitus y 19 individuos sanos de Ciudad Habana, incorporados como grupo control. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de acuerdo con: reciente captación, tratamiento solo con dieta o con dieta más hipoglicemiantes orales. La seroprevalencia de anticuerpos anti-*H. pylori* en los grupos de pacientes diabéticos fue de 90, 94, y 77 % respectivamente, en relación con el valor de 58 % del grupo control. La infección por *H. pylori* estuvo altamente asociada con la diabetes mellitus en los pacientes de reciente captación o en los tratados solo con dieta ( $p=0,003$ ,  $p=0,01$ ).

*Palabras clave: Helicobacter pylori, anticuerpos, diabetes, adultos.*

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en seres humanos se reconoce como una infección crónica que habitualmente persiste por tiempo indefinido. A esta bacteria se le ha adjudicado un posible papel patogénico en diversas manifestaciones extragástricas: vasculares (aterosclerosis y enfermedad isquémica del corazón, fenómeno de Raynaud, migraña primaria), autoinmunes (síndrome de Sjogren, púrpura Henoch-Schonlein, tiroiditis autoinmune, arritmias idiopáticas, enfermedad de Parkinson, neuropatía óptica isquémica no arterial) y cutáneas (urticaria crónica idiopática, rosácea, alopecia areata), anemia sideropénica, retardo del crecimiento, menarquia tardía, linfoma de MALT extragástrico, anorexia del envejecimiento, encefalopatía hepática, síndrome de la muerte súbita del lactante y diabetes mellitus.<sup>1</sup>

Los pacientes afectados de diabetes mellitus son más susceptibles a infecciones. Junto a ello la peculiaridad de la gastroparesis del diabético, puede conducir adicionalmente al crecimiento bacteriano exacerbado en el tracto gastrointestinal superior.

En los pacientes afectados de diabetes mellitus, las infecciones crónicas son frecuentes y severas como consecuencia de desajustes del sistema inmunológico. Sin embargo, los datos sobre la prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con diabetes mellitus son escasos y contradictorios. Numerosos estudios informan sobre un nivel de infección elevado,<sup>2-8</sup> mientras que por otra parte, otros estudios no informan relación alguna en personas afectadas por diabetes tipo 1 o 2.<sup>9-18</sup>

La comprensión de las relaciones entre la infección por *H. pylori* y la diabetes mellitus impresionan como complicadas y contradictorias. La prevalencia de gastritis por *H. pylori* es alta en pacientes diabéticos asintomáticos, comparados con personas aparentemente sanas.<sup>19</sup> Algunos de los cambios generados por la infección por *H. pylori* pueden afectar los niveles de glucosa en ayunas de la población. Por otra parte, las modificaciones del metabolismo de la glucosa en los diabéticos han sido propuestas como factores favorecedores de la colonización por esta bacteria. La erradicación de la infección en pacientes con diabetes tipo 1 se asocia con un mejor control de los niveles de glicemia.<sup>20</sup> Niños con diabetes tipo 1 y colonizados por *H. pylori* tienen un requerimiento diario de insulina incrementado en comparación con sus similares no infectados,<sup>21</sup> pero solamente los pacientes diabéticos con una larga duración del padecimiento muestran una elevada prevalencia de esta infección.<sup>22</sup>

En pacientes afectados de diabetes mellitus se describe una elevada prevalencia de manifestaciones sintomáticas del tracto digestivo superior y, por lo menos en parte, esto ha sido atribuido a un vaciamiento gástrico desajustado. En pacientes dispépticos con diabetes mellitus tipo 2 se ha descrito una elevada prevalencia de infección por *H. pylori* asociada con neuropatía autonómica.<sup>23</sup> También, una asociación entre la seroprevalencia del *H. pylori* y la duración de diabetes mellitus insulino dependiente ha sido informada.<sup>24</sup> En pacientes diabéticos, la alta frecuencia de infección por esta bacteria no siempre ha sido explicada por diferencias en el estado socioeconómico o por el uso de antibióticos.<sup>25</sup>

El *H. pylori* es capaz también de modificar el normal curso de los procesos bioquímicos en el organismo humano. Algunos de estos cambios pueden afectar la concentración normal de glucosa en sangre de grupos poblacionales e introducir factores de confusión adicionales en la interpretación de los resultados. Individuos saludables e infectados muestran valores más elevados de gastrina sérica basal y postestimulación a la ingestión de alimentos por un período de 24 h en comparación con individuos no infectados.<sup>26</sup> La gastrina es capaz de inhibir la absorción de glucosa en el intestino delgado<sup>27</sup> y amplificar así la secreción de insulina estimulada por la glucosa.<sup>28</sup> La relación entre la infección por *H. pylori*, la gastrina sérica, y las concentraciones de insulina y glucosa séricas ha sido demostrada en pacientes dispépticos.<sup>29</sup> A causa del efecto de la gastrina sobre la secreción de insulina y la absorción de la glucosa, los individuos saludables infectados pueden tener niveles más bajos de glucosa plasmática en ayunas y glucosa posprandial que los individuos no infectados.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes adultos con diabetes mellitus de Ciudad de La Habana en comparación con los valores de individuos aparentemente sanos.

## MÉTODOS

El estudio fue llevado a cabo en pacientes atendidos en el Servicio de Atención al Paciente Diabético del Instituto Nacional de Endocrinología. Los sujetos incluidos finalmente en el estudio fueron clasificados en 4 grupos diferentes: un grupo control (19 individuos), un grupo de pacientes de reciente captación en el servicio ( $\pm$  1 mes) (19 individuos), un grupo de individuos con tratamiento dietético exclusivo (18 individuos) y otro con dieta e hipoglicemiantes orales (22 individuos).

Se realizaron determinaciones de glucosa en suero a los pacientes, posterior a un ayuno de 8 h, mediante el método colorimétrico RapiGluco Test, de producción nacional.

La detección de anticuerpos IgG específicos para *H. pylori* se realizó con el método de inmunoensayo de flujo lateral de doble antígeno Instant-View™ (Alfa Scientific Designs, Inc, CA, USA), sensibilidad 98 % para resultados positivos y negativos, 100 % de precisión y no reacciones cruzadas con *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli* o *E. coli*). El método informa solo resultados preliminares cualitativos, los cuales deben ser posteriormente confirmados. Los resultados positivos del *test* no distinguen entre infección activa y colonización por *H. pylori*. Se emplearon muestras de suero conservadas en congelación, de las que se tomaron, después de llevadas a temperatura ambiente, 200 µL para el ensayo. La banda de migración fue siempre observada 30 s después de la aplicación en la placa y los resultados finales registrados dentro de los 10 min posteriores.

*Análisis estadístico:* los datos fueron analizados por el sistema SPSS versión 11.0. Análisis bivariados fueron realizados mediante las pruebas t de Student, Mann-Whitney y chi-cuadrado. Los intervalos de confianza para las proporciones fueron calculados utilizando una aproximación normal de la distribución binomial. Se seleccionó un nivel de significación de 95 % para las comparaciones.

## RESULTADOS

Los pacientes adultos con diabetes mellitus distribuidos en grupos de acuerdo a reciente captación, solo tratamiento con dieta, tratamiento con dieta e hipoglicemiantes orales y adultos del grupo control aparentemente sanos fueron todos homogéneos en cuanto a composición por sexos ( $p= 0,295$ ), peso corporal ( $p= 0,613$ ), talla ( $p= 0,646$ ) e índice de masa corporal ( $p= 0,432$ ) (tabla).

*Tabla.* Seroprevalencia de anticuerpos IgG contra *H. pylori* en pacientes con diabetes mellitus de Ciudad de La Habana, 2004

	Control	Diabéticos de reciente captación	Diabéticos solo con dieta	Diabéticos con dieta e hipoglicemiantes
n	19	19	18	22
Rango de edad (años)	47 ± 8	57 ± 7	55 ± 7	57 ± 7
Peso corporal (kg)	69 ± 11,4	70 ± 11,0	67 ± 11,4	67 ± 9,0
Talla (cm)	168 ± 10	166 ± 9	163 ± 10	161 ± 9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,2 ± 2,3	25,4 ± 2,6	25,1 ± 3,2	25,4 ± 2,7
Anticuerpos anti- <i>H. pylori</i> (%)	58	90	94	77

La seroprevalencia de anticuerpos contra *H. pylori* fue significativamente más elevada

en pacientes de reciente captación (90 %) y pacientes diabéticos solo con tratamiento dietético (94 %), que en los sujetos controles (58 %) ( $p= 0,027$ ,  $p= 0,01$ ). No se encontró asociación en los pacientes tratados con dieta e hipoglicemiantes orales ( $p= 0,184$ ).

## DISCUSIÓN

Los estudios realizados hasta la fecha han arrojado resultados contradictorios sobre la asociación entre diabetes mellitus e infección por *H. pylori*. Un estudio realizó la comparación de diabéticos e individuos saludables y detectó una significativa más baja prevalencia de infección por *H. pylori* en adultos mayores con diabetes tipo 1.<sup>3</sup> El mismo estudio encontró que individuos jóvenes con diabetes tipo 1 tenían niveles de prevalencia más elevados. No se encontró asociación entre diabetes tipo 2 e infección por esta bacteria, pero el número de individuos estudiados fue reducido.

Otros 3 estudios, en los cuales la mayor parte de las mujeres infectadas y no infectadas fueron pacientes con enfermedad coronaria, no detectaron asociación alguna entre infección y diabetes.<sup>30-33</sup>

Muchas enfermedades pueden estar asociadas con la infección por *H. pylori*, como por ejemplo, enfermedades vasculares, autoinmunes, anemia sideropénica, diabetes, enfermedad de Parkinson y bronquiectasias. El elevado número de estudios que ponen de manifiesto estas asociaciones sugiere que los mecanismos patogénicos pueden conectar esta infección con muchas enfermedades de etiología desconocida. Desafortunadamente, la calidad de los estudios desarrollados no es homogénea y se requiere de investigaciones más detalladas con el objetivo de poder demostrar si existe un nexo definitivo causal con la infección por esta bacteria. Sin embargo, los resultados de este estudio han demostrado una fuerte asociación entre la infección por *H. pylori* y diabetes mellitus.

## AGRADECIMIENTOS

Por la asistencia técnica a Mayttel de la Paz Luna, Ada Gandarillas, Arisley Rodríguez Cordero, Dania Herrera, Yeniset Viña y Caridad Arocha.

## ***Helicobacter pylori* infection and diabetes in Cuban adults**

### SUMMARY

The seroprevalence of IgG antibodies against *Helicobacter pylori* detected by immunoassay was determined in a case-control study that included 59 patients with diabetes mellitus and 19 healthy individuals from Havana City that were incorporated as a control group. Patients were divided into 3 groups according to recent recruitment, treatment only with diet, or with diet plus hypoglycemic agents. The seroprevalence of anti- *Helicobacter pylori* antibodies in the groups of diabetic patients was 90, 94 and 77 %, respectively, in relation to the value of 58 % of the control group. *Helicobacter pylori* infection was markedly associated with diabetes mellitus in recently recruited patients with diabetes mellitus, or in those treated with diet only ( $p= 0.03$ ,  $p= 0.01$ ).

*Key words: Helicobacter pylori, antibodies, diabetes, adults.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunt RH. *Helicobacter pylori*: from theory to practice. Am J Med 1996;100:1S–64S.
2. Maule S, Lombardo L, Rossi C, Crocella L, Masoero G, Della Monica P, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric function in primary autonomic neuropathy. Clin Auton Res 2002;12(3):193-6.
3. Ojetti V, Pitocco D, Bartolozzi F, Danese S, Migneco A, Lupascu A, et al. High rate of *Helicobacter pylori* re-infection in patients affected by type 1 diabetes. Diabetes Care 2002;25(8):1485.
4. Marrollo M, Latella G, Melideo D, Storelli E, Iannarelli R, Stornelli P, et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. Dig Liver Dis 2001;33(1):21-9.
5. Ivandic A, Bozic D, Dmitrovic B, Vcev A, Canecki S. Gastropathy and diarrhea in diabetic patients: the presence of helicobacteriosis and PAS-positive vascular deposits in gastric and duodenal mucosa. Wien Klin Wochenschr 2001;113(5-6):199-203.
6. Quatrini M, Boarino V, Ghidoni A, Baldassarri AR, Bianchi PA, Bardella MT. *Helicobacter pylori* prevalence in patients with diabetes and its relationship to dyspeptic symptoms. J Clin Gastroenterol 2001;32(3):215-7.
7. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, Masoero G, Lombardo L, Della Monica P, et al. *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2000;10(5):263-6.
8. Guvener N, Akcan Y, Paksoy I, Soylu AR, Aydin M, Arslan S, et al. *Helicobacter pylori* associated gastric pathology in patients with type II diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999;107(3):172-6.
9. Stanciu OG, Trifan A, Sfarti C, Cojocariu C, Stanciu C. *Helicobacter pylori* infection in patients with diabetes mellitus. Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi 2003;107(1):59-65.
10. Anastasios R, Goritsas C, Papamihail C, Trigidou R, Garzonis P, Ferti A. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients: prevalence and endoscopic findings. Eur J Intern Med 2002;13(6):376.
11. Colombo C, Tomasi PA, Meloni GF, Marinaro AM, Ogana A, Meloni T. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in children with type 1 diabetes mellitus in Sardinia. Diabetes Nutr Metab 2002;15(2):91-5.
12. Jones KL, Wishart JM, Berry M, Russo A, Xia HH, Talley NJ, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with delayed gastric emptying or upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. Dig Dis Sci 2002;47(4):704-9.
13. Miah MA, Rahman MT, Hasan M, Khan AK. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among the diabetic population in Bangladesh: a comparative serological study on the newly diagnosed and older diabetics. Bangladesh Med Res Counc Bull 2001;27(1):9-18.

14. Ko GT, Chan FK, Chan WB, Sung JJ, Tsoi CL, To KF, Lai CW, et al. *Helicobacter pylori* infection in Chinese subjects with type 2 diabetes. *Endocr Res* 2001;27(1-2):171-7.
15. Ojetti V, Pitocco D, Ghirlanda G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Role of *Helicobacter pylori* infection in insulin-dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 2001;92(3):137-44.
16. Xia HH, Talley NJ, Kam EP, Young LJ, Hammer J, Horowitz M. *Helicobacter pylori* infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):1039-46.
17. Kozak R, Juhasz E, Horvat G, Harcsa E, Lovei L, Sike R, et al. *Helicobacter pylori* infection in diabetic patients. *Orv Hetil* 1999;140(18):993-5.
18. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, De Luca A, Franceschi F, Candelli M, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(6):469-72.
19. Guvener N, Akcan Y, Paksoy I, Soylu AR, Aydin M, Arslan S, et al. *Helicobacter pylori* associated gastric pathology in patients with type II diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(3):172-6.
20. Begue RE, Gomez R, Compton T, Vargas A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the glycemia of children with type 1 diabetes: a preliminary study. *South Med J* 2002;95(8):842-5.
21. Begue RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A. *Helicobacter pylori* infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 1999;103(6):83.
22. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M, Landi F, Mazzanti L, Stella FA, et al. *Helicobacter pylori* and type 1 diabetes mellitus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(3):307-9.
23. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42(1):41-8.
24. Luis DA de, Calle H de la, Roy G, Argila CM de, Valdezate S, Canton R, et al. *Helicobacter pylori* infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;39(2):143-6.
25. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* 1996;41(3):458-61.
26. Smith JTL, Pounder RE, Nwokolo CU. Inappropriate hypergastrinaemia in asymptomatic healthy subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Gut* 1990;31:522-5.
27. Davenport HW. *Physiology of the digestive tract*. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.; 1977.
28. Rehfeld JF, Stadil F. The effect of gastrin on basal and glucose stimulated insulin secretion in man. *J Clin Invest* 1973;52:1415-26.
29. Acbay O, Celik AF, Gundogdu S. Does *Helicobacter pylori*-induced gastritis enhance food-stimulated insulin release? *Dig Dis Sci* 1996;41:1327-31.
30. Martin-de-Argila C, Boixeda D, Luis de DA, et al. *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1998;114:218.
31. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995;311:711-4.

32. Martin-de-Argila C, Boixeda D, Fuertes A, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary heart disease demonstrated by the C-urea breath test. *Gut* 1996;39(2):95.
33. Khurshid A, Puetz T, Fenske T, et al. Sero-prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with and without angiographic evidence of coronary artery disease. *Gastroenterology* 1996;110:154.

Recibido: 4 de marzo de 2005. Aprobado. 10 de noviembre de 2005.

Dr. *Vladimir Ruiz-Álvarez*: Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Infanta 1158, Habana 10300, Cuba. Teléf.: 879 5183. Correo electrónico:

[vladimirruiz@infomed.sld.cu](mailto:vladimirruiz@infomed.sld.cu); [yanikrod@yahoo.com](mailto:yanikrod@yahoo.com); [macondo@infomed.sld.cu](mailto:macondo@infomed.sld.cu)