





# RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* E DOENÇAS METABÓLICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

## *RELATIONSHIP BETWEEN HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND METABOLIC DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW*

Felipe Augusto de Sousa Moraes<sup>1</sup> , Gabriel Ribeiro Maximo<sup>2</sup> ,  
Giovana Alice Sampaio Soares<sup>1</sup> , Mônica Santiago Barbosa<sup>2</sup> 

### RESUMO

*Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-negativa que acomete cerca de 50% da população mundial. A infecção causada por *H. pylori* está associada com algumas enfermidades gástricas. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado a etiologia do microrganismo em doenças extra gástricas, como doenças metabólicas. O trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa na literatura de artigos que avaliaram a associação da infecção por *H. pylori* com doenças metabólicas, com foco em diabetes. Foram utilizadas as seguintes bases de dados, PubMed, Medline, LILACS e SciELO. Termos combinados juntamente com o operador booleano “AND” em português e em inglês foram empregados. O resultado do levantamento bibliográfico totalizou 31 artigos. A infecção por *H. pylori* possivelmente está relacionada com a síndrome metabólica. A relação pode ser decorrente da inflamação crônica, redução dos movimentos gastrointestinais, falta de secreção de ácido gástrico e interferência na produção ou secreção de alguns hormônios. Apesar dos estudos demonstrarem que entre os indivíduos infectados por *H. pylori* a prevalência da síndrome metabólica é maior e que a erradicação do microrganismo favorece a melhora dos índices glicêmicos, mais pesquisas são requeridas. A compreensão da etiologia da infecção por *H. pylori* em doenças metabólicas, pode auxiliar em políticas públicas de erradicação da bactéria.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*; Infecção; Doenças metabólicas; Diabetes; Síndrome metabólica

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori* is a Gram-negative bacterium that affects about 50% of the world's population. Infection caused by *H. pylori* is associated with some gastric diseases. However, more recent studies have demonstrated the etiology of the microorganism in extra gastric diseases, such as metabolic diseases. The objective of this study was to carry out a literature search for articles that evaluated the association of *H. pylori* infection with metabolic diseases, focusing on diabetes. The following databases were used, PubMed, Medline, LILACS and SciELO. Combined terms together with the Boolean operator “AND” in Portuguese and English were used. The result of the bibliographic survey totaled 31 articles. *H. pylori* infection is possibly related to the metabolic syndrome. The relationship may be due to chronic inflammation, reduced gastrointestinal movements, lack of gastric acid secretion and interference in the production or secretion of some hormones. Despite studies demonstrating that infected individuals had a higher prevalence of metabolic syndrome and that the eradication of the microorganism favors the improvement of glycemic indexes, more research is required. Understanding the etiology of *H. pylori* infection in metabolic diseases can help in public policies to eradicate the bacterium.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; Extragastric diseases; Metabolic diseases; Diabetes; Metabolic syndrome

Clin Biomed Res. 2023;43(2):170-179

1 Faculdade de Farmácia,  
Universidade Federal de Goiás.  
Goiânia, GO, Brasil.

2 Instituto de Patologia Tropical e  
Saúde Pública, Universidade Federal  
de Goiás. Goiânia, GO, Brasil.

#### Autor correspondente:

Mônica Santiago Barbosa  
santiago@ufg.br  
Instituto de Patologia  
Tropical e Saúde Pública,  
Universidade Federal de Goiás  
Rua, 235, s/n,  
Setor Leste Universitário  
74605-050, Goiânia, GO, Brasil.

## INTRODUÇÃO

*Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-negativa, possui de 0,3 a 1,0 µm de largura por 1,5 a 10,0 µm de comprimento, pleomórfica (podendo se apresentar na forma bacilar, espiralada e cocóide), não acidófila, microaerófila e flagelada. O microrganismo é ubíquo, móvel, não formador de esporos e apresenta crescimento lento, necessitando de um meio complexo com sangue, carvão, soro, gema de ovo ou amido. Em função dessa característica fastidiosa que a bactéria apresenta, o seu isolamento e cultivo é dificultado<sup>1</sup>.

A infecção por *H. pylori* apresenta distribuição cosmopolita e estima-se que cerca de 4,4 bilhões de pessoas em todo o mundo estejam infectadas. A prevalência da infecção por *H. pylori* está relacionada aos fatores econômicos, entre eles, baixo nível educacional, saneamento básico precário e hábitos de vida, tais como baixa ingestão de frutas e vegetais, grande consumo de frituras, consumo de álcool, café e tabaco. Há diferenças significativas na prevalência da bactéria entre populações de distintas regiões geográficas<sup>2-4</sup>.

A transmissão de *H. pylori* ainda não está muito bem esclarecida, mas, sabe-se que o ser humano é o reservatório primário da bactéria. A transmissão pessoa-pessoa pode ocorrer por via fecal-oral, oral-oral e a gastro-oral. Há outras formas menos comuns de transmissão, como a iatrogênica e a forma de transmissão zoonótica. Um estudo recente propôs que a mosca doméstica que pode atuar como vetor mecânico da bactéria<sup>2,5-7</sup>.

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* é dividido em métodos invasivos e não invasivos. Os métodos invasivos são baseados em endoscopia prévia e necessitam de biópsia gástrica. São eles: teste rápido da urease, histopatológico, cultura e molecular. Os testes não invasivos não necessitam de biópsia gástrica e incluem: teste respiratório da ureia, o antígeno fecal, sorologia e molecular. O teste respiratório da ureia avalia a atividade da urease expressa pelo microrganismo<sup>8</sup>.

Para o tratamento da infecção por *H. pylori* é descrito vários esquemas com diferentes fármacos. A terapia tripla é considerada o tratamento de primeira linha, que é realizado durante 14 dias, com um inibidor da bomba de prótons (IBP) e mais dois antibióticos, sendo claritromicina e amoxicilina. O aumento da resistência aos antibióticos tem levado ao surgimento de novas terapias, a adição de novos compostos como probióticos e o desenvolvimento de novos medicamentos como o vonoprazan, que substitui os IBPs convencionais, sendo 300 vezes mais potente<sup>9</sup>.

A infecção por *H. pylori* pode apresentar-se de forma assintomáticas ou levar ao desenvolvimento

de doenças gástricas. Entre as doenças mais comuns causadas por *H. pylori* está, gastrite, úlcera gástrica, câncer gástrico e linfomas gástricos. Geralmente essas doenças se manifestam em progressão, isso quer dizer que, o primeiro indício da presença do microrganismo normalmente é a gastrite que se não for tratada pode evoluir para uma forma crônica, úlcera e em casos extremos evoluir para um câncer de estômago<sup>10,11</sup>.

A partir da década de 1990, alguns estudos demonstraram a relação da infecção por *H. pylori* com manifestações extra gástricas, como: doenças metabólicas, neurológicas, hematológicas, dermatológicas, oculares, cardiovasculares e alérgicas<sup>10,12</sup>.

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de anormalidades metabólicas que inclui resistência à insulina (RI), intolerância à glicose, obesidade, hipertensão arterial (HA) e distúrbios do metabolismo lipídico. A SM é causada por inflamação crônica e atinge cerca de um quarto da população mundial. Estudos demonstram que indivíduos infectados pela *H. pylori* possuem maior prevalência da síndrome metabólica quando comparada com pacientes não infectados. A bactéria induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 (IL-1) e IL-6, fator de necrose tumoral (TNF-α), que podem alterar o metabolismo lipídico. A erradicação da bactéria tem sido associada com alteração nos níveis de hormônios envolvidos na homeostase metabólica, como grelina e leptina<sup>13-15</sup>.

RI é uma situação incomum em que o organismo apresenta uma baixa resposta aos níveis normais de insulina. A infecção por *H. pylori* pode induzir um aumento de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6, causando modificações nos receptores de insulina, impedindo a entrada desse hormônio na célula. Outra associação da infecção pelo microrganismo é a alteração no metabolismo da glicose, que acarreta em mudanças na mucosa gástrica facilitando a colonização da bactéria<sup>16,17</sup>.

Diabetes é uma doença crônica causada pela má absorção ou produção insuficiente de insulina. Essa doença é caracterizada por uma inflamação a longo prazo, relacionada ao aumento dos níveis séricos de açúcar. Pode ser dividida em diabetes tipo 1, tipo 2, diabetes latente autoimune do adulto (LADA) e diabetes gestacional. A diabetes tipo 1 é caracterizada por uma baixa ou nenhuma liberação de insulina, pois há uma destruição das células beta pancreáticas pelo sistema imunológico, ocorrendo geralmente na infância ou na adolescência. Diabetes tipo 2 ocorre quando há uma falha na ação da insulina, ocorrendo geralmente em adultos. Já a LADA, ocorre quando o indivíduo já apresenta diabetes tipo 2 e começa a desenvolver um processo autoimune, perdendo células beta do pâncreas. Já o tipo gestacional, é caracterizada por mudanças nos níveis hormonais

causados pela gravidez, podendo ser um desses hormônios a insulina<sup>18</sup>.

A associação entre a infecção por *H. pylori* e o aumento da incidência de diabetes foi demonstrado pela primeira vez, no ano de 2012, em um estudo feito por Jeon et al.<sup>19</sup>. A associação pode ser explicada por alguns prováveis mecanismos, como inflamação causada pela bactéria, deficiência da imunidade celular e humoral, redução dos movimentos gastrointestinais e a falta de secreção de ácido gástrico. Além disso, o microrganismo pode interferir na produção, secreção ou na função de alguns hormônios. Em alguns estudos a erradicação da bactéria foi correlacionada com a melhora dos índices glicêmicos<sup>19,20</sup>.

Em função da alta prevalência da infecção por *H. pylori* e do aumento da prevalência de doenças metabólicas é relevante a elucidação da etiologia da infecção pela bactéria nesse contexto. Esse estudo poderá contribuir com trabalhos futuros fornecendo o embasamento teórico e também subsidiar políticas de saúde pública relacionadas a erradicação da bactéria e melhora da qualidade de vida da população.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo levantamento dos artigos científicos foi efetuado nas bases de dados *US National Library of Medicine (PubMed)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline)*, *Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Scientific Electronic Library online (SciELO)*. Foram utilizados os seguintes termos combinados juntamente com o operador booleano "AND": "doenças extra gástricas AND *Helicobacter pylori*", "doenças extra gástricas AND *H. pylori*", "doenças metabólicas AND *Helicobacter pylori*", "doenças metabólicas AND *H. pylori*", "diabetes AND *Helicobacter pylori*", "diabetes AND *H. pylori*", "síndrome metabólica AND *Helicobacter pylori*", "síndrome metabólica AND *H. pylori*". Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados no período entre 2009 e 2019, resultando em um total de 1.728 artigos.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: estudos publicados em português e inglês; publicados nos referidos bancos de dados nos últimos dez anos, que abordassem a temática e artigos na íntegra com acesso livre. Foram excluídos, pesquisas feitas com animais, artigos que descrevessem a presença de mais de um agente infeccioso, que estudassem interação medicamentosa entre fármaco e o microrganismo e revisões narrativas, integrativas e sistemáticas.

## RESULTADOS

O resultado do levantamento científico nas bases de dados totalizou em 1.728 artigos. Inicialmente foi realizada apenas a leitura dos títulos e após a seleção realizada de acordo com os critérios previamente estabelecidos resultou em 296 artigos. Desses, 208 estavam duplicados e foram excluídos do estudo. Em função disso, 88 trabalhos foram usados para a leitura dos resumos e 31 foram selecionados para serem lidos na íntegra e incluídos no estudo (Figura 1).

Foram lidos 7 artigos sobre síndrome metabólica, todos eles associaram a infecção entre *H. pylori* e essa síndrome. A caracterização das amostras foi realizada conforme o número de participantes incluídos nos estudos, média das idades (anos), prevalência de *H. pylori*, método de diagnóstico da infecção e a prevalência do microrganismo por sexo.

Um total de 155.696 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 191 a 147.936 indivíduos. A média de idade dos pacientes variou de 25 a 84 anos, com predominância de indivíduos com faixa etária entre 35 e 55 anos. Em 71% dos trabalhos, mais da metade da população estudada estava infectada com a bactéria. Dos artigos que analisaram a prevalência da bactéria por sexo, apenas um demonstrou uma prevalência maior da bactéria em mulheres, os demais corroboram com a literatura, a qual demonstra que homens são mais acometidos do que as mulheres (Tabela 1)

Dos 24 artigos lidos na íntegra sobre diabetes, 16 artigos associaram a infecção pela bactéria com diabetes. Apesar da maioria dos artigos associarem a infecção por *H. pylori* com diabetes, 33,3% dos artigos não demonstraram essa associação.

A caracterização das amostras foi realizada conforme o número de participantes incluídos nos estudos, média das idades (anos), prevalência de *H. pylori*, método de diagnóstico da infecção e a prevalência do microrganismo por sexo. Um total de 265.413 pacientes foram analisados nos diferentes estudos e o tamanho amostral variou de 72 a 147.936 indivíduos. A média de idade dos pacientes variou de 10 a 70 anos, com predominância de indivíduos com faixa etária entre 44 e 65 anos. Em 58% dos trabalhos, mais da metade da população estudada estava infectada com a bactéria. Dos artigos que analisaram a prevalência da bactéria por sexo, ocorreu uma controvérsia nos resultados quando comparados com a literatura. Em 5 artigos a prevalência da infecção foi maior em mulheres, enquanto em 4 artigos a prevalência foi superior no sexo masculino (Tabela 2).

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos científicos da revisão integrativa.

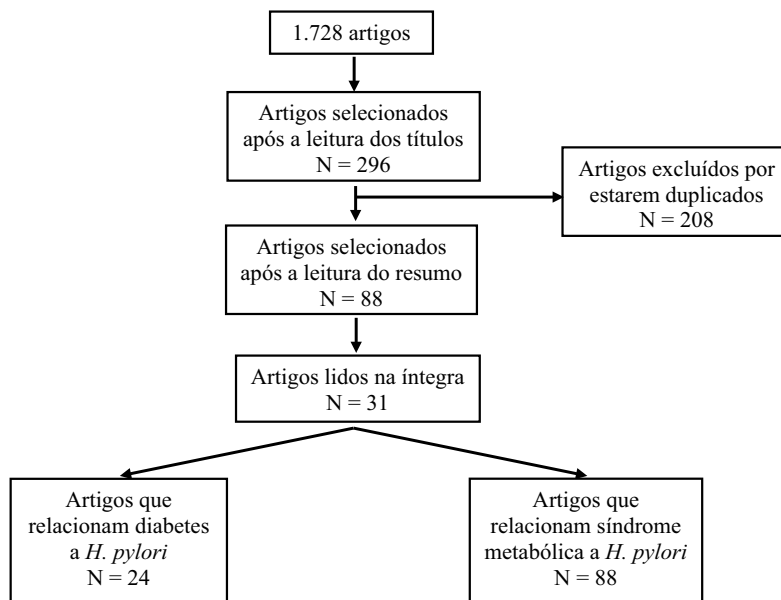


Tabela 1: Caracterização das amostras dos artigos sobre SM incluídos no estudo.

Autores	Participantes incluídos no estudo	Média de idades (anos)	Diagnóstico de <i>H. pylori</i>	Prevalência de <i>H. pylori</i> (%)	<i>H. pylori</i> em mulheres(%)	<i>H. pylori</i> em homens(%)	Relação entre <i>H. pylori</i> e SM
Yu et al., 2019	5.884	46,8 ± 10,1	UBT	46	43,9	47,1	Sim
Refaeli et al., 2018	147.936	42,8	UBT	52	DA	DA	Sim
Yang e Xuan, 2016	191	73,1 ± 11,0	HP / RUT	41,8	36,2	44,3	Sim
Vafaeimanesh et al., 2016	211	47,7 ± 5,7	TS	65,9	DA	49,6	Sim
Dogan et al., 2015	463	39,4 ± 14,2	HP / RUT	100	DA	DA	Sim
Sayilar, Çelik e Dumlu, 2015	200	48,1 ± 12,4	HP	49,5	69,7	30,3	Sim
Chen et al., 2015	811	59,2 ± 12,7	TS	62,8	DA	DA	Sim

SM: Síndrome metabólica; UBT: Teste respiratório da urease; HP: Histopatológico; RUT: Teste rápido da urease; TS: Teste sorológico; DA: Dado não disponível.

Tabela 2: Caracterização das amostras dos artigos sobre diabetes incluídos no estudo.

<b>Autores</b>	<b>Participantes incluídos no estudo</b>	<b>Média de idades (anos)</b>	<b>Diagnóstico de <i>H. pylori</i></b>	<b>Prevalência de <i>H. pylori</i> (%)</b>	<b><i>H. pylori</i> em mulheres (%)</b>	<b><i>H. pylori</i> em homens (%)</b>	<b>Relação entre <i>H. pylori</i> e diabetes</b>
Chen et al., 2019	6.631	DA	RUT	DA	15,1	18,8	Sim
Kato et al., 2019	21.634	DA	TS	30,2	DA	DA	Sim
Pyo et al., 2019	16.091	51,3 ± 7,5	TS/HP	58,4	DA	DA	Não
Cheng et al., 2019	549	61,9 ± 9,6	TS/UBT	37,9	DA	51,9	Sim
Wan et al., 2020	58.882	43,8 ± 11,5	UBT	32,1	37,2	DA	Sim
Draz et al., 2018	270	56,3 ± 8,1	HP	50	43,7	56,3	Sim
Haj et al., 2017	147.936	42,8	UBT	52	51,4	52,9	Sim
Alzahrani et al., 2017	842	49,6	TS	DA	DA	DA	Não
Delitala et al., 2016	495	DA	TS	49,4	DA	DA	Sim
Osman et al., 2016	180	DA	TS	62,2	50	50	Não
Nasif et al., 2016	150	47,1 ± 9,2	TS	66	DA	DA	Sim
Tamura et al., 2015	5.165	55,8 ± 9,6	TS	36,3	69,3	30,7	Não
Vafaeimanesh, Parham e Bagherzadeh, 2015	429	DA	TS	65,9	DA	DA	Sim
Vafaeimanesh et al., 2014	211	50,3 ± 9,0	TS	65,9	63,3	36,7	Sim
Chobot et al., 2014	447	13,4 ± 3,4	UBT	11,4	DA	DA	Não
Vafaeimanesh et al., 2014	429	53,5 ± 9,0	TS	55,8	63,3	36,7	Sim
Malamug et al., 2014	4.136	DA	TS	DA	DA	DA	Não
Vafaeimanesh et al., 2014	211	52,8 ± 8,8	TS	65,9	63,3	36,7	Sim
Bajaj et al., 2014	140	55,6 ± 10,7	RUT/HP/TS	77,5	DA	DA	Sim
Zojaji et al., 2013	85	52,3 ± 4,7	TS	DA	DA	DA	Sim
Wada et al., 2013	72	63,7	ED	DA	DA	DA	Não
Jafarzadeh, Rezayati e Nemati, 2013	200	42,8 ± 6,4	TS	76	83,9	72,5	Não
Talebi-Taher et al., 2012	80	52,1 ± 18,1	HP	60	DA	DA	Sim
Devrajani et al., 2010	148	DA	FAT	73	DA	DA	Sim



## DISCUSSÃO

*H. pylori* é uma bactéria que coloniza cerca de metade da população mundial e está relacionada com patologias gástricas. Estudos recentes apontam a relação da infecção pela bactéria com doenças extra gástricas, como diabetes. Essa doença é um distúrbio multifatorial, que tem como característica a hiperglicemia, a qual pode ser causada por deficiência na produção ou na ação da insulina<sup>21,22</sup>.

Alguns prováveis mecanismos são propostos para explicar como a infecção por *H. pylori* pode causar SM. A inflamação crônica causada pela bactéria, gera um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF- $\alpha$  e proteína C reativa (PCR). Esse aumento pode levar a uma RI, por meio da fosforilação dos resíduos de serina no receptor de insulina, impedindo a interação da insulina com o receptor, inibindo a ação do hormônio. Outro mecanismo, é o comprometimento da função endotelial e efeitos diretos na proteína transportadora de glicose GLUT4. A inflamação pode afetar células beta ( $\beta$ ) pancreáticas, causando prejuízo na secreção de insulina.

O microrganismo pode desregular os hormônios envolvidos na homeostase energética, como grelina, leptina, gastrina e somatostatina. A desregulação nesses hormônios pode causar obesidade, sensibilidade à insulina, RI e desequilíbrio na homeostase da glicose. Com isso, ocorre um desbalanço na secreção e ação da insulina, o que pode causar a SM.

Delitala et al.<sup>23</sup> sugerem que a resposta inflamatória pode levar a um mimetismo molecular, o que poderia explicar o aparecimento do diabetes. O comprometimento da imunidade e o desbalanço no metabolismo da glicose podem favorecer a colonização da mucosa gástrica pela *H. pylori*. O estado inflamatório causado pela bactéria, como a regulação positiva de citocinas pode colaborar para o surgimento de diabetes. O estudo de Vafaeimanesh et al.<sup>17</sup> mostrou que a bactéria pode aumentar a RI em pessoas diabéticas, por mecanismos que não envolvam alterações nos níveis de adiponectina. Essa é uma proteína hormonal que atua regulando a glicose, no aumento da sensibilidade à insulina, no controle do metabolismo energético entre outras funções<sup>17,23</sup>.

Chen et al.<sup>24</sup>, em um estudo de uma coorte prospectiva, demonstraram uma forte associação entre *H. pylori* e diabetes *mellitus* (DM), sendo predominante no sexo masculino. Kato et al.<sup>25</sup>, a partir de um estudo transversal, relataram que a presença da bactéria estava relacionada com um maior risco de DM e que após a erradicação esse risco não era observado. O grupo *H. pylori* positivo apresentava níveis maiores de PCR, que é um marcador de processo infeccioso, quando comparados com o grupo negativo<sup>24,25</sup>.

O estudo de Cheng et al.<sup>26</sup> verificou que pacientes com a presença da infecção não apresentavam alteração no nível de glicemia quando comparados com os sem infecção, porém para alcançarem esse nível glicêmico era necessário uma potencialidade no tratamento antidiabético. Com a erradicação da infecção houve uma melhora no controle glicêmico da pacientes com diabetes. No estudo transversal de Vafaeimanesh, Parham e Bagherzadeh<sup>27</sup> realizado com 429 pacientes, sendo 218 não diabéticos e 211 diabéticos, a infecção por *H. pylori* apresentou prevalência de 65,9% entre os diabéticos e 50,5% entre os não diabéticos. Pacientes diabéticos apresentaram um atraso no esvaziamento gástrico, que resultará em um desequilíbrio entre absorção de carboidratos e secreção de insulina. Esses mesmos pacientes podem apresentar redução na secreção de ácido gástrico, o que facilita a colonização pela bactéria<sup>26,27</sup>.

No estudo de Devrajani et al.<sup>28</sup>, foi relatado que pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) são mais propensos à infecção por *H. pylori*. Sabe-se que o estado hiperglicêmico é um fator de risco para a infecção. Para Haj et al.<sup>29</sup>, a inflamação crônica e os danos a mucosa gástrica possuem um papel na relação entre *H. pylori* e DM. O estudo de Wan et al.<sup>30</sup>, observou que pacientes com a bactéria tinham maior chance de desenvolverem diabetes e que esses pacientes apresentavam níveis aumentados de hemoglobina glicada (HbA1c) e glicemia plasmática em jejum. Essa relação só foi observada em pessoas com idade maior ou igual a 44 anos<sup>28-30</sup>.

Bajaj et al.<sup>31</sup> encontraram maior prevalência da infecção em pessoas com DM2 quando comparados aos não-diabéticos. Associaram os níveis aumentados de HbA1c com a infecção nos indivíduos diabéticos. Os autores propuseram que a infecção estava associada ao aumento dos níveis de LDL e triglicérides e ao perfil lipídico aterogênico em diabéticos. Draz et al.<sup>32</sup>, em um estudo transversal com 270 pacientes, concluíram que pacientes dispépticos *H. pylori* positivos tinham uma associação significativa com pré-diabetes quando comparados com o grupo dispépticos *H. pylori* negativos. O tratamento da infecção pode conter o desenvolvimento do DM<sup>31,32</sup>.

Em um estudo com 100 pacientes, Nasif et al.<sup>33</sup> observaram que a infecção por *H. pylori* foi associada a DM2, tendo uma incidência de 66% em diabéticos contra 58% em não-diabéticos. A inflamação crônica de baixo grau causada pela bactéria pode influenciar na ação da insulina e na secreção por células  $\beta$  pancreáticas. O grupo *H. pylori* positivo apresentou níveis mais altos de lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL), que pode indicar uma produção excessiva de EROS, que opera um papel na patogênese do diabetes. O estudo de Vafaeimanesh et al.<sup>34</sup> feito com 429 participantes, sendo 211 diabéticos e 218 não diabéticos, observou

que diabéticos tinham uma prevalência de 55,8% da infecção por *H. pylori* e os não diabéticos 44,2%. A infecção induz um maior grau de RI em pacientes diabéticos, o que não acontece em pacientes não diabéticos<sup>33,34</sup>.

Vafaeimanesh et al.<sup>35</sup>, em um estudo com 211 pacientes, demonstraram que pacientes DM2, *H. pylori* positivos possuíam maiores índices de resistência insulínica (HOMA-IR) e de insulina sérica quando comparados com os negativos, mas não houve diferença significativa no controle glicêmico de longo ou curto prazo nos grupos estudados. Zojaji et al.<sup>36</sup>, por meio de um ensaio clínico com 85 participantes, demonstraram que a erradicação a curto prazo da infecção causou uma melhora no estado metabólico de pacientes com DM2, evidenciando que a bactéria afeta o estado metabólico de diabéticos. No estudo não foi encontrado o motivo da associação entre o microrganismo e a DM2. Talebi-Taher et al.<sup>37</sup>, evidenciaram que *H. pylori* era mais prevalente em pacientes diabéticos dispépticos quando comparados com não diabéticos. Por meio de histologia da mucosa gastrointestinal, foi relatada a presença da infecção em 74,4% dos diabéticos e 50% dos controles<sup>35-37</sup>.

O estudo retrospectivo de Pyo et al.<sup>38</sup>, feito com 16.091 participantes, não encontrou associação significativa entre a presença de *H. pylori* e o desenvolvimento de DM2 ou suas complicações. Osman et al.<sup>39</sup>, realizaram um estudo prospectivo de caso-controle hospitalar com 90 crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e 90 crianças saudáveis (grupo controle). Nesse estudo, o grupo diabético apresentou positividade para a bactéria em 56 crianças (62,2%) enquanto 31 (34,4%) era soronegativa. Já o grupo controle, apresentou 59 (56,6%) participantes soropositivos e 31 (34,4%) soronegativos. Com esses resultados, concluíram que a infecção por *H. pylori* não apresenta papel no desencadamento do DM1 em crianças sudanesas diabéticas. O fato de ser diabetes recém-descoberta pode ter influenciado nos resultados, não evidenciando algumas manifestações típicas de diabetes que favorecem a colonização da bactéria<sup>38,39</sup>.

Alzahrani et al.<sup>40</sup>, por meio de um estudo de caso-controle aninhado realizado com 842 participantes, não encontraram associação entre a presença de anticorpos contra *H. pylori* e a incidência de diabetes. Uma possível explicação, seria que o efeito da bactéria pode ter ocorrido antes do início do pré-diabetes e também a diferença entre as cepas de *H. pylori* e a presença de genes como *cagA* podem explicar o resultado obtido, relacionando-se com manifestações clínicas mais graves. O estudo de Tamura et al.<sup>41</sup> relatou a associação da infecção com a prevalência de DM, sendo maior no grupo *H. pylori* positivo quando comparados com o grupo negativo. Porém, após o ajuste da idade com fator de confusão,

ficou demonstrado que a infecção não se associou ao DM na população estudada, uma vez que DM é mais prevalente em pessoas com idade avançada. A cepa *cagA* positiva pode não estar associada ao DM, mesmo com inflamação persistente induzida pelo *cagA*, essa inflamação pode não aumentar a RI e nem o acúmulo de gordura<sup>40,41</sup>.

Chobot et al.<sup>42</sup>, não observaram diferenças entre a prevalência de infecção por *H. pylori* em crianças e adolescentes com DM1 quando comparados com o grupo saudável. Não houve diferença também na duração da doença e no controle metabólico. Por possivelmente se tratar de uma ligação indireta entre a infecção e o controle metabólico, torna-se difícil confirmar essa relação. Malamug et al.<sup>43</sup>, por meio de uma grande coorte dos Estados Unidos, relataram que *H. pylori* não possui um papel significativo na patogênese da resistência à insulina, da tolerância anormal à glicose e disfunção das células beta( $\beta$ )<sup>42,43</sup>.

O estudo de Wada et al.<sup>44</sup> realizado com 72 participantes com DM2, demonstrou que a erradicação da infecção não alterou de maneira significativa os níveis de HbA1c, sendo assim, não afetou significativamente o controle glicêmico em indivíduos japoneses com DM2. Jafarzadeh, Rezayati e Nemati<sup>45</sup>, fizeram um estudo com 100 indivíduos com DM2 e 100 indivíduos saudáveis. O diagnóstico da bactéria foi feito utilizando o teste sorológico (IgG anti-*H. pylori*), os resultados demonstraram uma prevalência de 76% em pacientes diabéticos e 75% em indivíduos saudáveis. Além disso os pesquisadores avaliaram a prevalência de anti-*cagA* e encontraram valores de 78,9% em diabéticos e 77,3% no grupo saudável. O título médio de anticorpos anti-*H. pylori* foi significativamente menor no grupo DM2 quando comparado com o grupo controle. Isso pode ocorrer pela resposta imunológica mais fraca em pacientes com DM ou a presença de microangiopatia em diabéticos. A taxa de soropositividade para *H. pylori* foi semelhante entre o grupo com DM2 e o grupo não diabético, e não foi encontrada associação entre cepas *cagA* positivas e DM2<sup>44,45</sup>.

A SM também chamada de síndrome X e síndrome de resistência à insulina é caracterizada por distúrbios metabólicos como dislipidemias, RI, HA, obesidade e intolerância à glicose.

Yang e Xuan<sup>46</sup>, relataram a associação entre *H. pylori* e SM. Eles propuseram três mecanismos para explicar essa relação. A primeira foi a indução de citocinas pró-inflamatórias e PCR e EROS por parte da infecção. O segundo foi a alteração nos níveis de grelina, e o terceiro foi a alteração nos níveis de LDL e HDL na presença da bactéria. Dogan et al.<sup>47</sup>, evidenciaram que a erradicação da *H. pylori* favoreceu uma alteração positiva nos níveis de HbA1c. A presença da bactéria induz uma resposta

inflamatória sistêmica do hospedeiro, levando a produção de PCR, TNF- $\alpha$ , interleucinas entre outras moléculas. O estado inflamatório está relacionado com a RI e diminuição dos níveis de insulina<sup>46,47</sup>.

O estudo de Sayilar, Çelik e Dumlu<sup>48</sup> observaram que pacientes *H. pylori* positivos apresentavam pressão arterial sistólica, diastólica, índice de massa corporal (IMC) e insulina aumentados quando comparados com o grupo *H. pylori* negativo. Os níveis de triglicérides (TG), VLDL, HDL e LDL também foram analisados e os pacientes com a bactéria apresentaram aumento no TG e VLDL, diminuição do HDL quando comparados com os pacientes sem a bactéria. Já o LDL não apresentou nenhuma diferença significativa. De acordo com Chen et al.<sup>49</sup>, a presença de anticorpos anti-*H. pylori* indicava valores aumentados de colesterol e pressão sanguínea. A possível relação entre a bactéria e a SM pode estar na produção elevada de algumas citocinas, como TNF- $\alpha$ , adinopectina e de leptina<sup>48,49</sup>.

Um estudo observacional feito por Yu et al.<sup>15</sup>, utilizando teste respiratório da ureia marcada com carbono 13, demonstrou que mulheres idosas chinesas com *H. pylori* apresentavam maior risco para SM. Refaeli et al.<sup>14</sup>, através da análise de dados de 147.936 pessoas, concluíram que pessoas infectadas com a bactéria tinham uma maior prevalência de SM em comparação com as não infectadas. Além disso os autores demonstraram que tanto a infecção como a erradicação da *H. pylori* pode interferir nos níveis

de grelina e leptina, que são hormônios envolvidos na homeostase metabólica<sup>14,15,50</sup>.

A principal limitação desse trabalho foi o pequeno número de amostras utilizadas. Esse fato pode ser explicado pelos critérios necessários para a realização de uma revisão, especialmente o uso de trabalhos na íntegra com acesso livre. Sabe-se que uma grande parte dos estudos feitos não são disponibilizados de maneira gratuita, o que dificulta o acesso pela população e a utilização desses trabalhos em revisões como essa.

O presente estudo evidenciou através da literatura que a infecção por *H. pylori* pode induzir o aparecimento ou agravamento de SM. A relação pode ser decorrente inflamação crônica causada pela bactéria, deficiência da imunidade celular e humoral, redução dos movimentos gastrointestinais e a falta de secreção de ácido gástrico. Além disso, o microrganismo pode interferir na produção, secreção ou na função de alguns hormônios, bem como na indução da produção de citocinas pró-inflamatórias e TNF- $\alpha$ . Apesar dos estudos demonstrarem que entre os indivíduos infectados por *H. pylori* a prevalência da SM é maior e que a erradicação do microrganismo favorece a melhora dos índices glicêmicos mais pesquisas são requeridas para comprovar essa associação. A compreensão da etiologia da infecção por *H. pylori* em doenças extra gástricas, pode auxiliar em políticas públicas de erradicação da bactéria, visando um melhor prognóstico da SM na população.

## REFERÊNCIAS

1. Quaglia NC, Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: a foodborne pathogen? *World J Gastroenterol*. 2018;24(31):3472-87.
2. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014;19(Suppl 1):1-5.
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
4. Malfertheiner P, Venerito M, Schulz C. *Helicobacter pylori* infection: new facts in clinical management. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):605-15.
5. Junqueira ACM, Ratan A, Acerbi E, Drautz-Moses DI, Premkrishnan BNV, Costea PI, et al. The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. *Sci Rep*. 2017;7:16324.
6. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, Bianchi L, Bizzarri B, Leandro G, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(Suppl 8):72-6.
7. Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z, Shokri-Shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med*. 2017;8(3):146-52.
8. Sabbagh P, Javanian M, Koppolu V, Vasigala VR, Ebrahimpour S. *Helicobacter pylori* infection in children: an overview of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(6):1035-45.
9. Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko AS. *Helicobacter pylori*: the past, present, and future in management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):599-604.
10. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: a review. *World J Gastroenterol*. 2018;24(29):3204-21.
11. Zendejdel A, Roham M. Biological evidence of the relationship between *Helicobacter pylori* and associated extragastric diseases. *J Cell Biochem*. 2019;120(8):12128-40.
12. Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011;16(Suppl 1):65-9.
13. Lim SH, Kim N, Kwon JW, Kim SE, Baik GH, Lee JY, et al. Positive association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome in a Korean population: a multicenter nationwide study. *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2219-30.



14. Refaeli R, Chodick G, Haj S, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Relationships of *H. pylori* infection and its related gastroduodenal morbidity with metabolic syndrome: a large cross-sectional study. *Sci Rep*. 2018;8(1):4088.
15. Yu Y, Cai J, Song Z, Wang J, Wu L. Association of *Helicobacter pylori* infection with metabolic syndrome in aged Chinese females. *Exp Ther Med*. 2019;17(6):4403-8.
16. Alshareef SA, Rayis DA, Adam I, Gasim GI. *Helicobacter pylori* infection, gestational diabetes mellitus and insulin resistance among pregnant Sudanese women. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):517.
17. Vafaeimanesh J, Heidari A, Effatpanah M, Parham M. Serum adiponectin level in diabetic patients with and without *Helicobacter pylori* infection: is there any difference? *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:402685.
18. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014.
19. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):520-5.
20. Li JZ, Li JY, Wu TF, Xu JH, Huang CZ, Cheng D, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with type 2 diabetes, not type 1 diabetes: an updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403.
21. Kayar Y, Pamukçu Ö, Eroğlu H, Kalkan Erol K, İlhan A, Kocaman O. Relationship between *Helicobacter pylori* infections in diabetic patients and inflammations, metabolic syndrome, and complications. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:290128.
22. Meuleneire F. Management of diabetic foot ulcers using dressings with Safetac®: a review of case studies. *Wounds UK*. 2008;4(4):16-30.
23. Delitala AP, Pes GM, Malaty HM, Pisanu G, Delitala G, Dore MP. Implication of cytotoxic *Helicobacter pylori* infection in autoimmune diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:7347065.
24. Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Wu CJ, et al. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: a cohort study. *PLoS One*. 2019;14(2):e0208913.
25. Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between *Helicobacter pylori* infection, eradication and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1341-6.
26. Cheng KP, Yang YJ, Hung HC, Lin CH, Wu CT, Hung MH, et al. *Helicobacter pylori* eradication improves glycemic control in type 2 diabetes patients with asymptomatic active *Helicobacter pylori* infection. *J Diabetes Investig*. 2019;10(4):1092-101.
27. Vafaeimanesh J, Parham M, Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection prevalence: is it different in diabetics and nondiabetics? *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(3):364-8.
28. Devrajani BR, Shah SZ, Soomro AA, Devrajani T. Type 2 diabetes mellitus: a risk factor for *Helicobacter pylori* infection: a hospital based case-control study. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(1):22-6.
29. Haj S, Chodick G, Refaeli R, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Associations of *Helicobacter pylori* infection and peptic disease with diabetes mellitus: results from a large population-based study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183687.
30. Wan Z, Song L, Hu L, Hu M, Lei X, Huang Y, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults. *J Diabetes Investig*. 2020;11(1):199-205.
31. Bajaj S, Rekwil L, Misra SP, Misra V, Yadav RK, Srivastava A. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(5):694-9.
32. Draz U, Rathore R, Butt NF, Randhawa FA, Malik U, Waseem T. Presence of pre-diabetes in *Helicobacter pylori* positive versus *Helicobacter pylori* negative patients having dyspepsia. *J Pak Med Assoc*. 2018;68(6):939-41.
33. Nasif WA, Mukhtar MH, Nour Eldein MM, Ashgar SS. Oxidative DNA damage and oxidized low density lipoprotein in Type II diabetes mellitus among patients with *Helicobacter pylori* infection. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:34.
34. Vafaeimanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:391250.
35. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Heidari A, Motii F, Parham M. Diabetic patients infected with *Helicobacter pylori* have a higher insulin resistance degree. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(3):137-42.
36. Zojaji H, Ataei E, Sherafat SJ, Ghobakhlou M, Fatemi SR. The effect of the treatment of *Helicobacter pylori* infection on the glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(1):36-40.
37. Talebi-Taher M, Mashayekhi M, Hashemi MH, Bahrani V. *Helicobacter pylori* in diabetic and non-diabetic patients with dyspepsia. *Acta Med Iran*. 2012;50(5):315-8.
38. Pyo JH, Lee H, Choi SC, Cho SJ, Choi YH, Min YW, et al. Lack of association between past *Helicobacter pylori* infection and diabetes: a two-cohort study. *Nutrients*. 2019;11(8):1874.
39. Osman SM, Mubarak SM, Omer IM, Abdullah MA. *Helicobacter pylori* infection and the onset of type 1 diabetes mellitus in Sudanese children. *Sudan J Paediatr*. 2016;16(2):59-66.
40. Alzahrani S, Nelson J, Moss SF, Paulus JK, Knowler WC, Pittas AG. *H. pylori* seroprevalence and risk of diabetes: an ancillary case-control study nested in the diabetes prevention program. *J Diabetes Complications*. 2017;31(10):1515-20.
41. Tamura T, Morita E, Kawai S, Sasakabe T, Sugimoto Y, Fukuda N, et al. No association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus among a general Japanese population: a cross-sectional study. *Springerplus*. 2015;4:602.
42. Chobot A, Bak-Drabik K, Skąła-Zamorowska E, Krzywicka A, Kwiecień J, Polańska J. *Helicobacter pylori* infection in type 1 diabetes children and adolescents using 13C urea breath test. *Pol J Microbiol*. 2014;63(1):63-7.
43. Malamug LR, Karnchanasorn R, Samoa R, Chiu KC. The role of *Helicobacter pylori* seropositivity in

- insulin sensitivity, beta cell function, and abnormal glucose tolerance. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:870165.
44. Wada Y, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Honjo S, Fujimoto K, Tatsuoka H, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* does not affect glycemic control in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Jpn Clin Med*. 2013;4:41-3.
45. Jafarzadeh A, Rezayati MT, Nemati M. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with type 2 diabetes mellitus in south-east of Iran. *Acta Med Iran*. 2013;51(12):892-6.
46. Yang W, Xuan C. Influence of *Helicobacter pylori* infection on metabolic syndrome in old Chinese people. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:6951264.
47. Dogan Z, Sarikaya M, Ergul B, Filik L. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and HbA1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(2):242-5.
48. Sayilar EI, Çelik B, Dumlu S. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2015;26(6):468-73.
49. Chen LW, Chien CY, Yang KJ, Kuo SF, Chen CH, Chien RN. *Helicobacter pylori* infection increases insulin resistance and metabolic syndrome in residents younger than 50 years old: a community-based study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128671.
50. Vafaeimanesh J, Bagherzadeh M, Mirzaei A, Parham M, Norouzinia M, Vafaei R. Effect of *Helicobacter pylori* on metabolic syndrome parameters in diabetic patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(Suppl 1):S36-41.

Recebido: 14 jun, 2022

Aceito: 17 abr, 2023