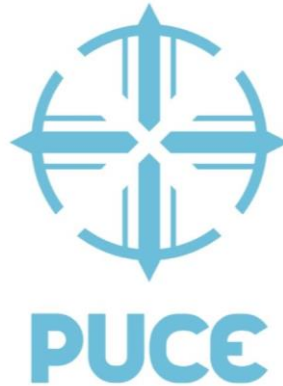


PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL
LIPÍDICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN EL CENTRO DE SALUD DE
CHIMBACALLE NRO. 4, ENTRE OCTUBRE Y NOVIEMBRE DEL 2016.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORA:

PAOLA ALEJANDRA BARZALLO BURBANO

DIRECTOR:

DR. FRANCISCO BARRERA

QUITO 2017

TÍTULO

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y SU RELACIÓN CON EL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2 EN EL CENTRO DE SALUD DE CHIMBACALLE NRO. 4, ENTRE OCTUBRE Y NOVIEMBRE DEL 2016.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo, dedicación y enseñanzas que han guiado mis decisiones y alegrado mi vida. Gracias por hacerme sentir afortunada.

A mi hermana, Fernanda, que con su forma particular de ser he podido celebrar los triunfos y aprender de los errores. Eres la mejor.

Al Dr. Francisco Barrera por depositar su confianza en mí, por sus consejos y ejemplo como dedicado docente y profesional.

A la Msc. Rosa Colina Cifuentes por permitirme ser partícipe de su proyecto de investigación que sirvió de base para este trabajo, por dedicarse a que nuestra formación sea más comprometida con la ciencia.

A la Msc. Ana María Troya por su abierta disposición a ayudar en la realización de este trabajo.

A los docentes que durante estos años han aportado con sus conocimientos y experiencias a mi formación profesional.

A mis amigas, Cinthya y Sary, que han sido un apoyo incondicional, por las risas, consejos y momentos filosóficos que endulzan la realidad.

DEDICATORIA

A mis padres, Graciela y Patricio,
y a mi hermana, Fernanda, que con paciencia y amor
me han acompañado en este camino.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	VII
ABREVIATURAS.....	VIII
RESUMEN	IX
ABSTRACT.....	XI
CAPÍTULO I	1
1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO II.....	2
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	2
2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES Y DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i>	2
2.2. DIABETES TIPO 2 Y LA PREDISPOSICIÓN A LAS INFECCIONES CRÓNICAS.....	3
2.3. ASOCIACIÓN ENTRE LA DIABETES Y LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i>	3
2.4. LA INFECCIÓN POR <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	4
2.5. COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i>	4
2.6. COMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i>	5
2.7. DISLIPIDEMIA Y SUS COMPLICACIONES.....	6
CAPÍTULO III.....	8
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
3.1. JUSTIFICACIÓN.....	8
3.2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
3.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	9
3.4. HIPÓTESIS.....	9
3.5. TIPO DE ESTUDIO.....	9
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO.....	11
3.7. MUESTRA.....	19
3.8. SELECCIÓN DE INFORMANTES.....	19
3.9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	19
3.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
3.11. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	20
3.12. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN.....	20
3.13. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	20
3.14. ASPECTOS BIOÉTICOS.....	21

3.15. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	22
CAPÍTULO IV.....	23
4. RESULTADOS.....	23
4.1. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS.	23
4.2. MEDIDAS DE SIGNIFICACIA.	26
4.3. MEDIDAS DE ASOCIACIÓN.	27
4.4. PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS.....	27
CAPÍTULO V.....	30
5. DISCUSIÓN.....	30
5.1. LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES DEL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.....	30
5.2. LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES TIPO 2.....	31
5.3. LA INFECCIÓN POR <i>H. PYLORI</i> Y SU INFLUENCIA EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.	33
5.4. LIMITACIONES.....	34
CAPÍTULO VI.....	35
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	35
6.1. CONCLUSIONES.....	35
6.2. RECOMENDACIONES.	36
BIBLIOGRAFÍA.....	38

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de la muestra estudiada	23
Tabla 2. Análisis de variables categóricas Chi cuadrado (X^2)	26
Tabla 3. Asociación entre la infección por <i>H. pylori</i> y alteraciones en el perfil lipídico, IMC, Hb1AC, ejercicio y consumo de tabaco	27
Tabla 4. Prueba U de Mann Whitney para perfil lipídico, índice CT/HDL, IMC, HbA1c, edad e infección por <i>H. pylori</i>	28
Tabla 5. Prueba U de Mann Whitney para perfil lipídico, índice CT/HDL, IMC, HbA1c, edad en relación con el ejercicio y el consumo de tabaco	29

ABREVIATURAS

AACE	Asociación Americana de Endocrinólogos	H₀	Hipótesis nula
ACC	Colegio Americano de Cardiólogos	H₁	Hipótesis alternativa
ACE	Colegio Americano de Endocrinólogos	HbA1c	Hemoglobina glicosilada
ADA	Asociación Americana de la Diabetes	HDL	Lipoproteína de alta densidad
AHA	Asociación Americana del Corazón	hs-PCR	Proteína C Reactiva altamente sensible
Anc	Anticuerpo	IC	Intervalo de confianza
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	ICAM I	Molécula de adhesión intercelular I
CT	Colesterol total	IL 1β	Interleucina 1 beta
CT/HDL	Índice aterogénico colesterol total – lipoproteína de alta densidad	IL 6	Interleucina 6
EAS	Sociedad Europea de Aterosclerosis	IL 8	Interleucina 8
ELISA	Inmunoensayo enzimático	IMC	Índice de masa corporal
ESC	Sociedad Europea de Cardiología	INEC	Instituto Nacional de Estadísticas y Censos
GLUT 4	Transportadores de glucosa 4	LDL	Lipoproteína de baja densidad
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	MALT	Tejido linfoide asociado a las mucosas
		MCP1	Proteína monocito quimioatrayente 1
		mg/dl	Miligramo/decilitro
		ng/ml	Nanogramo/mililitro

OMS	Organización Mundial de la Salud
ORP	Odds ratio de prevalencia
PCR	Proteína C Reactiva
pH	Potencial de hidrógeno
PUCE	Pontificia Universidad Católica del Ecuador
SPSS	Paquete Estadístico para Ciencias Sociales
TG	Triglicéridos
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
VLDL	Lipoproteína de muy baja densidad
χ^2	Prueba Chi cuadrado

RESUMEN

Antecedentes

La diabetes tipo 2 y la infección por *H. pylori* son entidades nosológicas frecuentes en nuestro medio, evidenciándose una estrecha relación entre ambas. La infección por *H. pylori* se caracteriza por desencadenar un estado de inflamación crónica que genera manifestaciones extradigestivas, entre esas, alteraciones en el perfil lipídico. Así, se presume una asociación entre la infección por *H. pylori* y dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Objetivo

Determinar si la infección por *H. pylori* se relaciona con alteraciones en el perfil lipídico en pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a la consulta de medicina interna del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4.

Metodología

Se realizó un estudio de tipo transversal, utilizando la información de las bases de datos de la clínica de diabetes del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4 y del laboratorio de biología de la PUCE, que abarcan un total de 381 pacientes. Se recolectaron y analizaron los parámetros del perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, índice CT/HDL, índice de masa corporal y resultado de ELISA monoclonal en heces para *H. pylori*, durante los meses de octubre y noviembre del 2016. Se determinó el Chi^2 , valor *p* e intervalos de confianza $IC_{95\%}$ como medidas de significancia, el Odds ratio de prevalencia *ORP* y la razón de prevalencia *RP* como medidas de asociación y la prueba U de Mann Whitney para comparar variables de cantidad.

Resultados

La muestra recolectada correspondió a 381 individuos con diagnóstico de diabetes tipo 2, pero se analizó un total de 359 ya que algunos no cumplían con los criterios de inclusión. La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue del 47.3% (95% IC: 52%–42%) y de dislipidemia (al menos un valor del perfil lipídico alterado) del 74% (95% IC: 78%–70%). La prueba U de Mann Whitney para la infección por *H. pylori* y el índice CT/HDL fue de 0.04 y para el IMC de 0.03. El análisis de la asociación entre la infección por *H. pylori* y los valores del perfil lipídico y los niveles de HbA1c no fue estadísticamente significativo.

Conclusiones y recomendaciones

La infección por *H. pylori* se asocia con el índice CT/HDL y con el IMC, lo cual da una pauta inicial sobre la probable relación de *H. pylori* sobre las alteraciones del perfil lipídico y su influencia en el desarrollo de un proceso proinflamatorio y aterosclerótico. Se necesitan más estudios que permitan realizar inferencias causales al respecto.

ABSTRACT

Background

Type 2 diabetes and *H. pylori* are common in our media and both are closely related. *H. pylori* produces a chronic inflammatory state that generates extragastric manifestations such as abnormalities of the lipid profile. In this way, it's probable an association between *H. pylori* infection and dyslipidemia in patients with type 2 diabetes.

Objective

Determine if *H. pylori* infection is related with abnormalities of the lipid profile in patients with type 2 diabetes who attend the internal medicine staff of Chimbacalle's health center No. 4.

Methods

A cross sectional study was developed using the database of the diabetic clinic of Chimbacalle's health center No. 4 and from the PUCE's biology laboratory, which includes 381 patients. The variables studied were lipid profile, glycosylated hemoglobin, TC/HDL ratio, body mass index and *H. pylori* ELISA stool test result, during october and november 2016. χ^2 , p value and 95% confidence intervals were used for estimating significance. Prevalence odds ratio [POR] and prevalence ratio [PR] were used for association, while Mann Whitney test was used to compare numerical data.

Results

The sample size was of 381 patients diagnosed with type 2 diabetes; however, 359 participants were included because some didn't meet inclusion criteria. *H. pylori* prevalence was 47.3% (95% CI: 52%–42%) and dyslipidemia prevalence (at least one parameter of the lipid profile altered) was 74% (95% IC: 78%–70%). Mann Whitney test for *H. pylori* infection and TC/HDL was 0.04 and for body mass index was 0.03. There was no statistical association between lipid profile values and glycosylated hemoglobin with *H. pylori* infection.

Conclusions and recommendations

H. pylori infection was associated with TC/HDL ratio and with body mass index. This reveals a possible relationship of *H. pylori* in lipid profile abnormalities and its influence in the development of inflammatory and atherosclerotic complications. More studies are needed for developing causal inferences related to the topic.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El presente proyecto de investigación tiene como propósito determinar si la infección por *Helicobacter pylori* dificulta el control adecuado del perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2. Así, se estudió al total de la población que acude a la clínica de diabetes del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4 para identificar la prevalencia de la infección por *H. pylori*, de dislipidemia y la asociación entre ambas variables.

La diabetes como entidad patológica aislada constituye un factor de riesgo para desarrollar una dislipidemia (Catapano et al., 2016). Sin embargo, la infección por *H. pylori* también promueve la dislipidemia al desencadenar una respuesta inflamatoria crónica adicional que altera el metabolismo de los lípidos. La presente propuesta busca la relación entre dicha asociación, diabetes tipo 2, infección por *H. pylori* y dislipidemia, tomando en cuenta las características sociodemográficas de nuestra población, en donde la prevalencia de estas entidades es frecuente.

La identificación de dicha asociación resulta importante ya que la dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular asociado a la enfermedad coronaria y a la enfermedad cerebrovascular (Asociación Americana de Endocrinólogos [AACE], Colegio Americano de Endocrinólogos [ACE], 2017). Por tanto, se podría evidenciar el posible rol de *H. pylori* en la aterogénesis a través de la dislipidemia, sobre todo en una población como la diabética, en donde el riesgo cardiovascular es elevado no solo por la fisiopatología subyacente de enfermedad, sino porque también se asocia con otros múltiples factores de riesgo cardiovascular.

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES Y DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que la prevalencia mundial de la diabetes en el año 2014 fue del 8.5% y que aproximadamente 422 millones de personas padecieron la enfermedad. La prevalencia de la diabetes en el Ecuador, en el mismo año, fue del 7.3% (OMS, 2014) y fue la segunda causa de mortalidad con una tasa de 27.46 por cada 100.000 habitantes (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos [INEC], 2014). La infección por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial (Gisbert et al., 2016); sin embargo, está condicionada a factores como la edad, etnia, geografía, nutrición y condición socioeconómica, siendo más frecuente en países en vías de desarrollo (Organización Mundial de Gastroenterología, 2010). La prevalencia de la infección por *H. pylori* en el Ecuador, según Cabrera et al. 2014, fluctúa entre el 42.2% al 77%. Así, la diabetes como la infección por *H. pylori* constituyen problemas sanitarios habituales en nuestro medio.

La asociación entre la diabetes tipo 2 y la infección por *H. pylori* es frecuente, autores como Kayar et al., (2015) reportan en un estudio transversal prospectivo una prevalencia del 64.5% de positividad para *H. pylori* en pacientes con diabetes frente a una prevalencia del 43.6% en pacientes no diabéticos. Otros investigadores como Zhou, Zhang, Junbei & Chang (2013) en un metaanálisis que involucró 14080 individuos reportaron un mayor índice de infección por *H. pylori* en pacientes con diabetes tipo 2 frente al grupo de control. En el estudio transversal de Vafaeimanesh, Parham, Seyyedmajidi, & Bagherzadeh (2014), la prevalencia de la infección fue del 55.8% en los pacientes con diabetes frente al 44.2% en los no diabéticos. A su vez, Yang et al., (2014) en un estudio transversal indican una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y la diabetes tipo 2 en una muestra de 1285 individuos.

2.2. DIABETES TIPO 2 Y LA PREDISPOSICIÓN A LAS INFECCIONES CRÓNICAS.

La diabetes tipo 2 representa el 90-95% de todas las diabetes y se define como un trastorno metabólico que se caracteriza por la pérdida progresiva de la secreción de la insulina en el contexto de una insulino-resistencia que paulatinamente favorece la hiperglicemia (American Diabetes Association [ADA], 2017).

Las infecciones crónicas en los pacientes diabéticos tienden a ser más frecuentes debido a múltiples factores. La hiperglicemia, por ejemplo, favorece la disfunción de los leucocitos desencadenando una deficiencia inmunológica celular y humoral (Kayar et.al., 2015). De esta manera, existe menor quimiotaxis y adherencia al endotelio vascular por los neutrófilos, menor fagocitosis, actividad bactericida y opsonización. (Weintrob, Sexton, Weller & Thorner, 2017) Asimismo, las complicaciones propias de la enfermedad como la gastroparesia que retrasa el vaciamiento gástrico y favorece el sobrecrecimiento bacteriano junto con la disminución de la secreción ácida aumentan el riesgo de infección por *H. pylori*. (Kayar et.al., 2015; Işıқтаş Sayılar, Çelik & Dumlu, 2015). También la insuficiencia vascular contribuye a la isquemia de los tejidos que compromete las funciones bactericidas dependientes de oxígeno de los leucocitos, permitiendo el crecimiento de microorganismos aerófilos, alterando la respuesta inflamatoria y la absorción de antibióticos (Weintrob, et al., 2017).

2.3. ASOCIACIÓN ENTRE LA DIABETES Y LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*.

La infección por *H. pylori* tiene un doble rol en la patogenia de la diabetes ya que favorecería su progreso y el desarrollo de sus complicaciones a largo plazo. El estudio prospectivo de Jeon et al. (2012), que siguió por 10 años a una población de 782 individuos, demostró que aquellos seropositivos para *H. pylori* tenían 2.7 mayor probabilidad de desarrollar diabetes que los seronegativos. Entonces, la infección podría promover la resistencia a la insulina en pacientes colonizados al inducir un estado de inflamación crónica y afectar la función de las hormonas gastrointestinales insulino-reguladoras (He, Yang & Lu, 2014). Los mismos autores también describen la asociación de *H. pylori* con la disminución de la secreción de la insulina debido a la inflamación y al estrés oxidativo que altera la función de las células β pancreáticas. El mecanismo fisiopatológico que explica la resistencia a la insulina ocurre por la fosforilación de los residuos de serina del receptor de

insulina que evita que la hormona interactúe con el receptor, todo esto producto de la presencia aumentada de citocinas proinflamatorias (Moretti et al. 2014). De esta manera, se hipotetiza que *H. pylori* podría coadyuvar la menor liberación de insulina y promover el desarrollo de la diabetes.

A su vez, la gastritis inducida por *H. pylori* produce un aumento de la secreción de gastrina encargada de estimular la secreción de la insulina y una disminución de la liberación de somatostatina que inhibe la liberación de la insulina (He et al., 2014). La inflamación crónica daña las células encargadas de la liberación de grelina y los bajos niveles de grelina se han relacionado con niveles elevados de insulina en ayunas, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (He et al., 2014, Moretti et al., 2014).

2.4.LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI.

La bacteria *H. pylori* es un bacilo gramnegativo, microaerófilo, en forma de espiral, que cuenta con un polo de flagelos que le permiten movilizarse. El microorganismo se contagia por vía fecal-oral, usualmente en la infancia y puede colonizar de forma crónica la mucosa gástrica. Su potencial de cronificación se explica ya que es capaz de atravesar la capa de moco de la mucosa y alojarse en lado epitelial de la misma, donde el pH es de 7.4 a diferencia del extremo luminal donde el pH oscila entre 1-2. La bacteria bloquea la producción de ácido gástrico y produce ureasa que transforma la urea en amoníaco y dióxido de carbono para amortiguar el pH gástrico, creando un medio idóneo para su supervivencia y multiplicación (Murray, Rosenthal & Pfaller, 2009).

La lesión tisular desencadenada por la bacteria se debe a la acción de fosfolipasas, mucinasas, factores de virulencia como la citotoxina vacualizante A y el gen asociado a la citotoxina (*cagA*) que mediante sistemas de secreción tipo IV son inyectados en las células epiteliales anfitrionas, alterando la estructura de su citoesqueleto (Murray, Rosenthal & Pfaller, 2009).

2.5.COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*.

La infección por *H. pylori* produce una inflamación crónica leve de la mucosa gástrica, principalmente a nivel del antro, que desencadena gastritis, úlcera péptica, adenocarcinoma

gástrico y linfoma asociado al tejido linfoide de la mucosa MALT (Upala, Jaruvongvanich, Riangwiwat, Jaruvongvanich, & Sanguankeo, 2016). De igual modo la infección, según Buzás (2014), se ha relacionado a manifestaciones extradigestivas debido a la liberación de citocinas y proteínas de fase aguda producidas por la mucosa gástrica inflamada. Asimismo, se han evidenciado alteraciones metabólicas que afectan la glicemia y el perfil lipídico promoviendo la aterosclerosis y la aparición de complicaciones como el infarto agudo de miocardio, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica (Buzás, 2014). Por ejemplo, Franceschi, Gasbarrini, Polyzos & Kountouras (2015), en una revisión indican que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de enfermedad coronaria aguda, mientras que Goni & Franceschi (2016), indican que la infección aumenta en un 11% el riesgo de enfermedad coronaria.

2.6.COMPLICACIONES METABÓLICAS DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI.

Las complicaciones metabólicas producto de la infección por *H. pylori* que inciden en el perfil lipídico abarcan niveles elevados de colesterol total y de la lipoproteína de baja densidad LDL y niveles disminuidos de la lipoproteína de alta densidad HDL (Upala et al., 2016; Işıktaş et al., 2015; Kayar et al., 2015; Moretti et al., 2014). Los resultados de los estudios relacionados a los niveles de triglicéridos son divergentes ya que algunos indican niveles aumentados mientras otros no encuentran asociaciones estadísticamente significativas. Autores como Kayar et al. (2015) argumentan que los factores de virulencia de *H. pylori* activan a los monocitos que liberan citocinas proinflamatorias como la IL 1 β , IL 6 e IL 8 y a los macrófagos que secretan TNF α . El mismo autor hipotetiza que la bacteria genera daño microvascular al invadir la íntima de los vasos y producir su engrosamiento, el desarrollo y la pérdida de la estabilidad de las placas ateromatosas y concomitantemente la activación del endotelio que libera mayor cantidad de IL 6 y TNF α , los cuales activan a un mayor número de monocitos y acentúan el proceso inflamatorio.

La respuesta inflamatoria sistémica desencadenada interfiere en la regulación del metabolismo de los lípidos y de la glucosa. Por ejemplo, la IL 1 β induce la destrucción de las células β pancreáticas y fomenta la resistencia a la insulina (Buzás, 2014). La IL 6 aumenta la gluconeogénesis hepática, la síntesis de triglicéridos y regula a la baja la expresión del ARNm de la adiponectina. El TNF α inhibe la actividad de la lipoproteín lipasa y de la adiponectina, activa la lipogénesis hepática (Kayar et al., 2015), disminuye los niveles de los transportadores de glucosa 4 (GLUT 4), altera la sensibilidad a la insulina y aumenta

la expresión de la IL 6 y de la proteína monocito quimioatrayente MCP1 (Buzás, 2014). La IL 6 y el TNF α estimulan la síntesis de la proteína C reactiva (PCR) en el hígado que aumenta los niveles de la molécula de adhesión intercelular ICAM I y de MCP1 que se relacionan con aterogénesis (Buzás, 2014). La inflamación favorece la peroxidación de los lípidos de membrana, la oxidación del colesterol LDL, la pérdida de antioxidantes y el incremento de las peroxidasas. A su vez, la infección por *H. pylori* provoca una gastritis atrófica que reduce la absorción de vitamina B9 y B12 que son necesarias para la conversión de la homocisteína en metionina. Los niveles aumentados de homocisteína favorecen la lesión del endotelio y la oxidación del colesterol tipo LDL (Kayar et al., 2015).

2.7.DISLIPIDEMIA Y SUS COMPLICACIONES.

La dislipidemia se define como un trastorno del metabolismo de las lipoproteínas caracterizado por niveles altos de colesterol total, LDL, triglicéridos y niveles bajos de HDL (Ferranti, Newburger, Fulton & Armsby, 2017). En la fisiopatología de la diabetes, la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo permiten un mayor aporte de ácidos grasos y de glucosa hacia el hígado, en donde aumenta la síntesis de triglicéridos y la lipogénesis. Estos mecanismos conducen a la esteatosis hepática y a una secreción aumentada de VLDL al plasma cuya lipólisis se encuentra disminuida. Finalmente, los niveles del colesterol tipo LDL se encuentran normales o ligeramente aumentados; sin embargo, existe un predominio de partículas LDL pequeñas y densas con alto potencial aterogénico (Domarus, et al., 2012). Así, la dislipidemia típica que acompaña a la diabetes se caracteriza por niveles bajos de HDL, triglicéridos altos y una tendencia a niveles elevados de partículas pequeñas y densas de LDL y VLDL ricas en colesterol (Nam, Kannel, & D'Agostino, 2006).

La dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular que se asocia a las principales causas de mortalidad en la diabetes que son la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular (Asociación Americana de Endocrinólogos [AACE], Colegio Americano de Endocrinólogos [ACE], 2017). La diabetes también se relaciona a otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, estados de inflamación y procoagulantes crónicos. De esta manera, la Asociación Americana de la Diabetes (ADA), el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) (2013), consideran que los individuos con diabetes tipo 2 presentan un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Así, el control de la dislipidemia y de los factores que coadyuven su desarrollo reducen el riesgo cardiovascular (Ferranti, et al., 2017).

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.JUSTIFICACIÓN.

La infección por *H. pylori* tiende a ser más frecuente en pacientes con diabetes. La amplia patogénesis de la diabetes tipo 2 involucra al tejido adiposo como un productor de citocinas proinflamatorias que progresivamente favorecen la aterogénesis (Pacheco, 2008). Las alteraciones en el perfil lipídico como los niveles elevados de colesterol total y de LDL y los bajos niveles de HDL promueven la aterosclerosis en las carótidas, coronarias, vasos cerebrales y periféricos. Así, existe una asociación positiva con la enfermedad coronaria isquémica y el accidente cerebrovascular (Buzás, 2014).

La presente propuesta pretende determinar si la infección por *H. pylori* constituye un riesgo adicional para dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados de la investigación en caso de demostrar una asociación estadísticamente significativa serán orientativos para el desarrollo de futuras investigaciones en donde se evalúe la necesidad de administrar tratamiento erradicador de la infección como medida preventiva para mejorar el control lipídico. De igual manera, resultaría interesante valorar a futuro el impacto del tratamiento erradicador sobre las complicaciones vasculares. También, es una propuesta que incentiva la realización de investigaciones costo-beneficio en relación con el tratamiento de *H. pylori* en pacientes con diabetes tipo 2 como prevención secundaria de complicaciones vasculares. Por otro lado, como argumenta Upala et al. (2016), la identificación de los pacientes con dicha asociación de patologías incentiva a un abordaje más exhaustivo e integral en la búsqueda de factores de riesgo metabólico.

3.2.PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

La infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diabetes tipo 2 dificulta el adecuado control del perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos).

3.3.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

3.3.1. GENERAL.

- Determinar si la infección por *H. pylori* se relaciona con alteraciones en el perfil lipídico en pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a la consulta de medicina interna del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4.

3.3.2. ESPECÍFICOS.

- Identificar la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a la consulta de medicina interna del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4.
- Identificar la prevalencia de dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a la consulta de medicina interna del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4.
- Asociar la presencia de *H. pylori* con los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos e índice CT/HDL.
- Relacionar las variables antropométricas de los pacientes con diabetes tipo 2 con la infección por *H. pylori*.

3.4.HIPÓTESIS.

Los pacientes con diabetes tipo 2 infectados con *H. pylori* presentan alteraciones en el perfil lipídico y/o mayor dificultad en el control de dichos parámetros debido a la respuesta inflamatoria crónica y multisistémica que esta bacteria desencadena.

3.5.TIPO DE ESTUDIO.

Estudio con investigación cuantitativa, tipo transversal.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Codificación
Sexo	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer. (OMS, 2015)	Hombre y mujer	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Determinado según el registro en la base de datos como mujer (1) y hombre (2).
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el mes de noviembre del 2016.	Variable cuantitativa -Media -Mediana -Moda	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta el mes de noviembre del 2016 según lo escrito en la base de datos.
<i>H. pylori</i>	Bacteria en forma de bacilo, gramnegativa, que se relaciona con gastritis, úlcera péptica, carcinoma gástrico y otras manifestaciones extradigestivas. (Brooks, G., Carrol, C., Butel, J., Morse, S. & Mietzner, T., 2011)	Se determina la presencia o la ausencia de antígenos para <i>H. pylori</i> en heces mediante la prueba de inmunoensayo enzimático (ELISA) monoclonal.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	-Positivo: si por medio de ELISA monoclonal en heces el antígeno de <i>H. pylori</i> es mayor a 20ng/ml, codificado con 1 en la base de datos. -Negativo: si por medio de ELISA monoclonal en

		(III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por <i>Helicobacter pylori</i> , 2013)		heces el antígeno de H. pylori es menor a 20ng/ml, codificado con 2 en la base de datos.
Colesterol total (CT)	<p>Esteroides transportados en el torrente circulatorio como una lipoproteína. Permite el funcionamiento de la membrana celular, es el precursor de estrógenos, progesterona, ácidos biliares, glucocorticoides y mineralocorticoides. (Williamson & Snyder, 2012)</p>	Determinado por una medición sérica en ayunas, según lo consignado en la base de datos.	<p>Variable cuantitativa</p> <p>-Medidas de tendencia central (media, mediana, moda)</p> <p>-Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)</p>	<p>-Normal: concentración sérica <200 mg/dl.</p> <p>-Alterado: todo valor mayor o igual a 200 mg/dl. (European Society of Cardiology [ESC] and European Atherosclerosis Society [EAS], 2016)</p>
Colesterol LDL (LDL)	Lipoproteína de baja densidad producto del metabolismo de las VLDL, formada por colesterol esterificado, proteínas (apoB-100) y fosfolípidos, Transporta el	Determinado por una medición sérica en ayunas, según lo consignado en la base de datos.	<p>Variable cuantitativa</p> <p>-Medidas de tendencia central (media,</p>	<p>-Normal: concentración sérica <100 mg/dl.</p> <p>-Alterado: todo valor mayor o igual a 100 mg/dl.</p>

	<p>colesterol desde el hígado hacia los tejidos. (Williamson & Snyder, 2012)</p>		<p>mediana, moda) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)</p>	<p>(European Society of Cardiology [ESC] and European Atherosclerosis Society [EAS], 2016)</p>
<p>Colesterol HDL (HDL)</p>	<p>Lipoproteína de alta densidad formada por proteínas (apo A-I, apo A-II, algo de apoC y apoE), colesterol esterificado y fosfolípidos. Transporta el colesterol desde los tejidos hacia el hígado. (Williamson & Snyder, 2012)</p>	<p>Determinado por una medición sérica en ayunas, según lo consignado en la base de datos.</p>	<p>Variable cuantitativa -Medidas de tendencia central (media, mediana, moda) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)</p>	<p>-Normal: concentración sérica en hombres de 40-59 mg/dl y en mujeres de 50-59 mg/ dl. -Alterado: los valores menores a 40 mg/dl en hombres y menores a 50mg/dl en mujeres. -Protector: Los valores en ambos sexos >60 mg/dl. (European Society of Cardiology [ESC] and</p>

				European Atherosclerosis Society [EAS], 2016)
Triglicéridos	<p>Forma de grasa también conocidos como triacilgliceroles que se almacenan en el tejido adiposo como glicerol, monoglicéridos y ácidos grasos libres. El hígado los transforma en triglicéridos. Son transportados por las lipoproteínas, el 80% se encuentra en las VLDL y el 15% en las LDL.</p> <p>(Williamson & Snyder, 2012)</p>	<p>Determinado por una medición sérica en ayunas, según lo consignado en la base de datos.</p>	<p>Variable cuantitativa</p> <p>-Medidas de tendencia central (media, mediana, moda)</p> <p>-Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)</p>	<p>-Normal: concentración sérica <150 mg/dl.</p> <p>-Alterado: todo valor mayor o igual a 150 mg/dl.</p> <p>(European Society of Cardiology [ESC] and European Atherosclerosis Society [EAS], 2016)</p>
Hemoglobina glicosilada (HbA1c)	<p>Glucosa que se combina a la hemoglobina durante la vida de los eritrocitos y que es proporcional a la mediana de la glucemia de las 6-12 semanas previas.</p> <p>(Williamson & Snyder, 2012)</p>	<p>Determinado por una medición sérica en ayunas, según lo consignado en la base de datos.</p> <p>Se debe tomar en cuenta que todos los pacientes padecen de</p>	<p>Variable cuantitativa</p> <p>-Medidas de tendencia central (media,</p>	<p>-Normal: 7%</p> <p>-Aceptable: 7.1-8%</p> <p>-Alterado: Mayor al 8%</p> <p>American Diabetes Association (ADA, 2017)</p>

		diabetes tipo 2 y que se encuentran bajo tratamiento hipoglicemiente.	mediana, moda) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	
Peso	Masa corporal de un individuo.	Valor en kilogramos (Kg).	Variable cuantitativa -Medidas de tendencia central (media, mediana)	Valor en kilogramos (Kg) según lo escrito en la base de datos.
Talla	Longitud desde la parte superior del cráneo hasta la planta de los pies.	Valor en metros (m).	Variable cuantitativa -Medidas de tendencia central (media, mediana)	Valor en metros (m) según lo escrito en la base de datos.

Índice de masa corporal (IMC)	Indicador de la relación entre el peso y la talla. (OMS, 2016)	Valor en kg/m ² determinado a partir del peso y talla escritos en la base de datos.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Normal: 18.5-24.9 kg/m ² Sobrepeso: 25.0-29.9 kg/m ² Obesidad tipo I: 30.0-34.9 kg/m ² Obesidad tipo II: 35.0-39.9 kg/m ² Obesidad tipo III: ≥40 kg/m ² (OMS, 2016)
Simvastatina	Estatina que reduce las concentraciones de LDL al inhibir competitivamente la reductasa de HMG-COA en el hígado. También aumenta la expresión del gen receptor de LDL que aumenta la eliminación de las mismas de la sangre. (Brunton, L., Chabner, B. & Knollman, B, 2012, p. 894)	Fármaco de la familia de las estatinas para el tratamiento de la dislipidemia.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Dosis determinada según lo escrito en la base de datos bajo la codificación: 1: 20mg 0,5: 10mg
Gemfibrozilo	Fibrato que actúa al ligarse a los receptores PPAR α disminuyendo los triglicéridos al estimular la oxidación de ácidos grasos, aumentar la síntesis de la	Fármaco de la familia de los fibratos para el manejo de la hipertrigliceridemia.	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Dosis determinada según lo escrito en la base de datos bajo la codificación:

	lipoproteín lipasa y menor expresión de la apoC-III (favorece la lipólisis y eliminación de VLDL). (Brunton, L., Chabner, B. & Knollman, B., 2012, p. 902)			2: 900 mg 1: 600 mg 0,5: 300mg
Índice aterogénico Colesterol total/colesterol HDL (CT/HDL)	Relación entre el colesterol total y el colesterol tipo HDL.	Relación entre ambas variables según lo consignado en la base de datos.	Variable cuantitativa -Medidas de tendencia central (media, mediana, moda) -Medidas de dispersión (desviación estándar, varianza)	-Riesgo bajo: todo valor menor a 5 en hombres y menor a 4.5 en mujeres. -Riesgo moderado: todo valor entre 5-9 en hombres y 4.5-7 en mujeres. -Riesgo alto: todo valor mayor a 9 en hombre y mayor a 7 en mujeres. (Orgaz, Hijano, Martínez, López & Díaz, 2007)
Ejercicio	Conjunto de movimientos que aumentan el gasto energético, diseñados y	Se recomienda 150 minutos semanales, distribuidos al menos en tres sesiones.	Variable categórica -Frecuencia	Se codificará así: -1 (Si hace) si por lo menos realiza ejercicio

	estructurados para mejorar el bienestar físico. (ADA, 2017)		-Porcentaje	por más de 3 días a la semana en sesiones de al menos 30 minutos. -2 (No hace) si no realiza ejercicio o si lo hace por 3 días o menos a la semana en sesiones de al menos 30 minutos.
Tabaco	Producto derivado de la planta de tabaco, con alto contenido de nicotina, que puede fumarse o masticarse. (OMS, 2017)	Se considerará como fumador a todo individuo que consuma tabaco a diario durante el último mes, al menos una unidad. (OMS, 2017)	Variable categórica -Frecuencia -Porcentaje	Determinado según la base de datos como: 1: Si fuma 2: No fuma

3.7.MUESTRA.

La muestra que se utilizará corresponde al universo de pacientes que acude a la clínica de diabetes que abarca a 381 individuos.

3.8.SELECCIÓN DE INFORMANTES.

La población de estudio incluye a los miembros de la clínica de diabetes del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4, cuyo médico de cabecera es el Dr. Francisco Barrera. El grupo abarca 381 pacientes.

Todos los pacientes tienen diagnóstico de diabetes tipo 2, reciben tratamiento hipoglicemiante más estatinas y se someten a controles cada cuatro a seis meses que incluyen HbA1c, perfil lipídico, entre otros. La mayoría tiene realizado un examen de heces para la detección del antígeno de *H. pylori*. Así, se cuenta con una población homogénea que comparte características sociodemográficas, la misma patología crónica subyacente, la participación en la misma clínica de diabetes, el manejo y seguimiento en la misma institución por el mismo médico.

3.9.CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Todos aquellos pacientes mayores o igual a veinte años, con diagnóstico de diabetes tipo 2, que acuden a la clínica de diabetes del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4. Además, deben contar con un examen previo para la detección de *H. pylori* por ELISA monoclonal en heces en el año 2016, un control de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, Hb1Ac en el año 2016, recibir tratamiento con hipoglicemiantes orales y/o inyectables y pueden o no estar recibiendo estatinas y/o gemfibrozilo.

3.10. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Todos aquellos pacientes menores de veinte años o aquellos que hayan recibido tratamiento erradicador para *H. pylori*.

3.11. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

Se utilizará la base de datos de los pacientes de la clínica de diabetes suministrada por el Dr. Francisco Barrera. También se utilizará la base de datos elaborada por la Dra. Rosa Colina perteneciente al proyecto de investigación “Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, su influencia en el control metabólico y la relación con el desarrollo de complicaciones vasculares”.

3.12. PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN.

En la determinación de la infección de *H. pylori* se ha utilizado la detección de antígenos por medio de ELISA monoclonal en heces. La III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori* (2013) establece que dicho método es una alternativa válida a la prueba de aliento para el diagnóstico no invasivo.

El principio del ensayo consiste en añadir la muestra de heces a microplacas recubiertas con anticuerpos monoclonales de ratón dirigidos contra los principales antígenos de *H. pylori* que en caso de estar presentes se unen al anticuerpo (anc). Luego se lava todos los componentes de la muestra que no se unieron al anc. Se añade una enzima que se une al complejo antígeno-anticuerpo, se lava el exceso de enzima y luego se añade un sustrato cromogénico. La intensidad del color generado es proporcional a la cantidad de antígeno. La concentración mínima detectable es de 0.5ng/ml, la muestra resulta positiva si se detectan concentraciones de antígeno mayores a 20ng/ml.

La sensibilidad y la especificidad de la prueba oscila entre el 94% y 86% respectivamente en el diagnóstico inicial y entre el 94% y 97% respectivamente para el control postratamiento erradicador (Crowe, Feldman & Grover, 2015). Las condiciones para su uso adecuado son que el paciente no se encuentre en tratamiento con antibióticos y la suspensión de los inhibidores de la bomba de protones dos semanas previas a la prueba.

3.13. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.

El diseño propuesto es un estudio tipo transversal. El universo está formado por los pacientes con diabetes tipo 2 que se dividirán en dos grupos, uno con resultado positivo para *H. pylori* en

heces y el otro con resultado negativo según el registro del laboratorio de biología de la Pontificia Universidad Católica correspondiente al proyecto de investigación “Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, su influencia en el control metabólico y la relación con el desarrollo de complicaciones vasculares”.

Las medidas de significación que se utilizarán serán *IC*, Chi^2 y valor *p*, mientras que las medidas de asociación serán Odds ratio de prevalencia *ORP* y la razón de prevalencia *RP*. En el análisis de una variable numérica y categórica si la distribución de los datos es normal se utilizará la *t* de Student, si la distribución es anormal, la prueba *U* de Mann Whitney.

El programa estadístico para el análisis de la información será EXCEL 2016 y SPSS V24.

3.14. ASPECTOS BIOÉTICOS.

La investigación se realizará en base a datos secundarios, por tanto no amerita la implementación de consentimientos informados a los pacientes. Se ha discutido con anterioridad con el Dr. Francisco Barrera quien ha aceptado contribuir a este estudio con la base de datos de control y seguimiento de los pacientes con diabetes tipo 2 que atiende en el Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4.

De igual modo, este proyecto es un subtema del estudio “Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, su influencia en el control metabólico y la relación con el desarrollo de complicaciones vasculares”, previamente aceptado por el comité de bioética de la PUCE. El mismo se encuentra bajo la dirección de la Dra. Rosa Colina y el Dr. Francisco Barrera, quienes han aceptado contribuir con la base de datos desarrollada en el laboratorio de biología de la PUCE.

La identidad de los pacientes, su información personal y los resultados obtenidos no serán compartidos o difundidos con personal ajeno a la investigación principal de la cual se deriva este trabajo o que no haya sido previamente designado por la unidad de titulación de la PUCE. La privacidad y confidencialidad se ha mantenido mediante la asignación de un código por parte del laboratorio de biología de la PUCE. La información recolectada será utilizada con fines académicos.

3.15. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

3.15.1. Recursos necesarios.

3.15.1.1. Humanos.

Dr. Francisco Barrera, director del trabajo de titulación.

Dra. Rosa Colina, directora del proyecto de investigación del cual se deriva este trabajo de titulación.

3.15.1.2. Materiales e instrumentos.

Computadora

Base de datos

Programa estadístico SPSS V24

Impresora

Bolígrafos

3.15.1.3. Presupuesto.

Ya que este trabajo de titulación es un subtema de proyecto de investigación “Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, su influencia en el control metabólico y la relación con el desarrollo de complicaciones vasculares”, el costo de las pruebas de ELISA monoclonal y su análisis ha sido financiado tal y como se describe en el protocolo de dicho proyecto. Los análisis de laboratorio (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, Hb1Ac) han sido cubiertos por el Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS.

La muestra de pacientes recolectada correspondió al total de individuos que acuden a la clínica de diabetes del Centro de salud de Chimbacalle Nro.4 que abarca a 381 individuos; sin embargo, 22 pacientes fueron excluidos ya que no cumplieron con los criterios de inclusión, estudiándose una muestra de 359 individuos. La media de edad fue de 63 ± 11.4 años, el 49.6% (n=178) eran adultos mayores y el 78% (n=280) eran mujeres. El 100% (n=359) tenía diagnóstico de diabetes tipo 2 y el 47.3% (n=170) tenía una prueba positiva para *H. pylori* en heces. La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue del 47.3% (95% IC: 52%–42%). El 48.9% (n=137) de las mujeres y el 41.8% (n=33) de los hombres tenían una prueba positiva en heces para *H. pylori*. El rango de edad más frecuente para tener una prueba positiva para *H. pylori* fue entre los 41-64 años, observándose en el 27.3% (n=98) del total de la muestra. La mediana del índice de masa corporal de los participantes fue de 28.9, el 44.8% (n=155) tenía sobrepeso, mientras que el 41.6% (n=144) tenía obesidad y de éstos el 31.2% (n=108) tenía obesidad grado I. El 73.5% (n=264) no realizaba actividad física. El 7.2% (n=26) fuma y ninguno consume alcohol. El 47.1% (n=169) de los pacientes tomaba simvastatina 10mg, frente al 36.8% (n=132) que tomaba simvastatina 20mg, el 11.4% (n=41) de los pacientes tomaba gemfibrozilo 600mg. Los valores se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la muestra estudiada

Características	N	%
Total (pacientes con diabetes tipo 2)	359	100%
Total (pacientes con IMC válido)	346	96.3%
Edad		
20-40	9	2.5%
41-64	172	47.9%

≥65	178	49.6%
Sexo		
Hombre	79	22%
Mujer	280	78%
Simvastatina		
20mg	132	36.8%
10mg	169	47.1%
Ninguno	58	16.1%
Gemfibrozilo		
900mg	1	0.3%
600mg	41	11.4%
300mg	6	1.7%
Ninguno	311	86.6%
Índice CT/HDL		
Bajo riesgo	326	90.8%
Moderado riesgo	33	9.2%
Alto riesgo	0	0%
Índice de masa corporal		
Normal	47	13.6%
Sobrepeso	155	44.8%
Obesidad	144	41.6%
Grado I	108	31.2%
Grado II	25	7.2%
Grado III	11	3.2%
Ejercicio		
Si	95	26.5%
No	264	73.5%
Tabaco		
Si	26	7.2%
No	333	92.8%

Helicobacter pylori

Positivo	170	47.4%
Negativo	189	52.6%

Sexo y *Helicobacter pylori*

Femenino

Positivo	137	48.9%
Negativo	143	51.1%

Masculino

Positivo	33	41.8%
Negativo	46	58.2%

Edad y *Helicobacter pylori*

20-40 años

Positivo	2	0.6%
Negativo	7	2.5%

41-64 años

Positivo	98	27.3%
Negativo	74	20.6%

≥65 años

Positivo	70	19.5%
Negativo	108	30.0%

Elaborado por Paola Barzallo

La distribución de las variables del perfil lipídico no cumplió con los criterios de normalidad. Así, la mediana de los niveles de colesterol total fue de 168 mg/dl, de colesterol tipo LDL 86 mg/dl, de colesterol tipo HDL 51 mg/dl, de triglicéridos 136 mg/dl, del índice CT/HDL 3.3 y de Hb1Ac de 7.0%. La prevalencia de dislipidemia (niveles de colesterol LDL alterados) fue de 31.2% (95% IC: 35%–27%). Sin embargo, si se amplía la definición de dislipidemia a niveles alterados de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos la prevalencia asciende al 74% (95% IC: 78%–70%). La prevalencia de hipertrigliceridemia con alteraciones en los niveles de colesterol fue de 42.3% (95% IC: 47%–37%) y la prevalencia de

hipertrigliceridemia sin alteraciones en los niveles de colesterol fue de 12.5% (95% IC: 15%–9%).

4.2.MEDIDAS DE SIGNIFICACIA.

Las variables categóricas se analizaron utilizando la prueba de Chi cuadrado (X^2), así se compararon los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada (Hb1Ac), IMC, ejercicio y consumo de tabaco con ELISA en heces para *H. pylori*. Se evidenció que dichas variables son independientes, sin diferencias estadísticamente significativas para un valor $p \leq 0.05$, aceptándose la hipótesis nula (H_0) y rechazándose la hipótesis alternativa (H_1). Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Análisis de variables categóricas Chi cuadrado (X^2)

N de casos válidos 359

*N de casos válidos 346

Variables	Valor ji-cuadrado (X^2) de Pearson ^a	Grados de libertad
° <i>H. pylori</i> y colesterol total	0.86	1
° <i>H. pylori</i> y colesterol LDL	2.52	1
° <i>H. pylori</i> y colesterol HDL	0.10	1
° <i>H. pylori</i> y triglicéridos	0.18	1
°* <i>H. pylori</i> e IMC	4.45	2
° <i>H. pylori</i> y Hb1Ac	0.28	2
° <i>H. pylori</i> y uso de estatinas (20mg-10mg -0 mg)	2.18	2
° <i>H. pylori</i> y ejercicio	0.06	1
° <i>H. pylori</i> y consumo de tabaco	0.89	1
a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5.		

° $p > 0.05$ no estadísticamente significativo

Elaborado por Paola Barzallo

4.3.MEDIDAS DE ASOCIACIÓN.

No existió asociación estadísticamente significativa entre la infección por *H. pylori* y los niveles de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, Hb1Ac, IMC, ejercicio y consumo de tabaco. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Asociación entre la infección por *H. pylori* y alteraciones en el perfil lipídico, IMC, Hb1AC, ejercicio y consumo de tabaco

Variable	Odds ratio de prevalencia [ORP]	Intervalos de confianza 95%	Razón de prevalencia [RP]	Intervalos de confianza 95%	Valor <i>p</i>
Colesterol total alterado	1.26	1.72, 0.92	1.28	2.01, 0.81	0.35
Colesterol LDL alterado	1.43	2.24, 0.91	1.04	1.61, 0.68	0.11
Colesterol HDL alterado	1.07	1.65, 0.69	1.19	1.63, 0.81	0.74
Triglicéridos	1.09	1.66, 0.72	1.05	1.60, 0.69	0.66
IMC	1.51	2.84, 0.80	1.05	1.99, 0.56	0.19
Hb1Ac	0.89	1.35, 0.59	0.94	1.42, 0.62	0.59
Ejercicio	0.94	1.51, 0.59	0.96	1.53, 0.59	0.81
Tabaco	0.94	2.11, 0.42	0.95	2.12, 0.42	0.89

Elaborado por Paola Barzallo

4.4.PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS.

Al analizar las variables cuantitativas del perfil lipídico, Hb1Ac, IMC, edad e índice CT/HDL y su relación con la infección por *H. pylori* se utilizó la prueba U de Mann Whitney, ya que no se cumplieron con los criterios de normalidad. Se encontró un valor estadísticamente

significativo en cuanto al índice CT/HDL y al IMC, por lo que se aceptó la hipótesis alternativa (H_1), es decir, las variables se relacionan con la infección por *H. pylori*. Los resultados se presentan en la tabla 4.

Con la finalidad de evitar factores de confusión y evaluar si sobre las alteraciones del perfil lipídico, índice CT/HDL, IMC y Hb1Ac incide el ejercicio y el consumo de tabaco, se procedió a comparar las variables utilizando la prueba U de Mann Whitney, ya que no se cumplieron con los criterios de normalidad. Se determinó una asociación estadísticamente significativa entre el ejercicio y los niveles de colesterol total, no existió asociación significativa con el resto de variables. En cuanto a la influencia del tabaco no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas. Los resultados se resumen en la tabla 5.

Tabla 4. Prueba U de Mann Whitney para perfil lipídico, índice CT/HDL, IMC, HbA1c, edad e infección por *H. pylori*

Variable	<i>H. pylori</i>	N	Valor Z	Sig. Asintótica (bilateral)
CT	Positivo	170	-0.72	0.47
	Negativo	189		
LDL	Positivo	170	-0.43	0.66
	Negativo	189		
HDL	Positivo	170	-1.39	0.163
	Negativo	189		
TG	Positivo	170	-1.04	0.29
	Negativo	89		
*Índice CT/HDL	Positivo	170	-1.97	0.04
	Negativo	89		
*IMC	Positivo	164	-2.16	0.03
	Negativo	182		

Hb1Ac	Positivo	170	-0.11	0.91
	Negativo	189		
Edad	Positivo	170	-1.85	0.06
	Negativo	189		

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Elaborado por Paola Barzallo

Tabla 5. Prueba U de Mann Whitney para perfil lipídico, índice CT/HDL, IMC, HbA1c, edad en relación con el ejercicio y el consumo de tabaco

Variable	Ejercicio	N	Valor Z	Sig. Asintótica (bilateral)	Tabaco	N	Valor Z	Sig. Asintótica (bilateral)
CT	Si	95	-2.33	*0.02	Si	26	-0.20	0.98
	No	264			No	333		
LDL	Si	95	-1.29	0.19	Si	26	-0.26	0.79
	No	264			No	333		
HDL	Si	95	-1.40	0.16	Si	26	-0.48	0.62
	No	264			No	333		
TG	Si	95	-1.46	0.14	Si	26	-0.24	0.80
	No	264			No	333		
Índice CT/HDL	Si	95	-0.48	0.62	Si	26	-1.21	0.22
	No	264			No	333		
IMC	Si	95	-1.12	0.26	Si	25	-0.03	0.97
	No	251			No	321		
Hb1Ac	Si	95	-0.19	0.84	Si	26	-0.11	0.90
	No	264			No	333		

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Elaborado por Paola Barzallo

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

5.1.LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y SU RELACIÓN CON LAS ALTERACIONES DEL PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2.

La presente investigación no encontró una asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones del perfil lipídico en pacientes con diabetes tipo 2 e infección por *H. pylori* al analizar cada variable del perfil lipídico de forma individual. Sin embargo, al analizar la relación entre el índice aterogénico CT/HDL y la infección se encontró una asociación significativa. Este índice se caracteriza por ser más sensible y específico al evaluar el riesgo cardiovascular que al estudiar las variables del perfil lipídico de forma independiente y es útil como un indicador de aterogénesis (Kapelle et al. 2011; Millán, et al. 2009; Nam, Kannel & D'Agostino 2006). La investigación de Agirbasli, Tanrikul, Sevim, Azizy, & Bekiroglu (2015) encuentra asociación entre el valor elevado del índice CT/HDL con los valores aumentados de hs-PCR, demostrando su papel en la inflamación. Mientras que Kapelle et al. (2011) en un estudio prospectivo enfatiza que el índice CT/HDL es un importante predictor de aterosclerosis. Entonces, la asociación entre la infección por *H. pylori*, que supone un proceso de inflamación crónica, con el índice CT/HDL indica que ambos actúan como factores proinflamatorios. Dicha asociación da una pauta inicial sobre la probable relación de *H. pylori* sobre las alteraciones del perfil lipídico que promueven la inflamación y por tanto la aterosclerosis.

Por su parte, la falta de asociación entre la infección por *H. pylori* y el análisis de las variables del perfil lipídico de forma independiente está en concordancia con el estudio Sotuneh, Hosseini, Shokri-Shirvani, Bijani & Ghadimi (2014), que involucró a 1300 pacientes en donde la infección por *H. pylori* no influyó en los parámetros del perfil lipídico. Por su parte, la revisión sistemática y el metaanálisis de Upala, Sanguankeo, Saleem & Jaruvongvanich (2017), incluyó a 934 participantes que no mostraron mejoría o normalización de los niveles de triglicéridos, colesterol LDL y HDL tras recibir tratamiento erradicador para la infección por *H. pylori*.

Sin embargo, existe discrepancia en la bibliografía disponible debido a la heterogeneidad en la metodología utilizada, las poblaciones estudiadas y la consideración inadecuada de factores

de confusión. Así, no se puede descartar la información de otros estudios, por ejemplo, el de Kim, et al. (2016) que señala en una muestra de 37.286 pacientes una asociación importante entre *H. pylori* y dislipidemia tras corregir variables de confusión como la edad, sexo, estatus socioeconómico, índice de masa corporal, actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol. El metaanálisis de Upala, et al. (2016) y el estudio de Moretti et al. (2014) demostraron niveles disminuidos de colesterol HDL y elevados de triglicéridos en pacientes infectados por *H. pylori*, mientras que el estudio de Kayar, et al. (2014) mostró los mismos resultados en una población con diagnóstico de diabetes tipo 2.

Los resultados obtenidos en cuanto a las variables del perfil lipídico estudiadas de forma individual pueden estar relacionados con algunas particularidades de la población investigada en donde destaca que la mayoría tiene diagnóstico de diabetes tipo 2 de larga data (mayor a cinco años). Entonces, se podría sospechar que la misma enfermedad incide directamente en las alteraciones metabólicas ya sea por la resistencia a la insulina, la hiperglicemia o el estado proinflamatorio crónico que hacen poco representativos los efectos de la infección crónica por *H. pylori*. Por otro lado, se debe considerar que un gran porcentaje de los participantes recibe tratamiento con estatinas (simvastatina) a dosis de moderada y baja intensidad, como prevención secundaria, que modifica los verdaderos valores de los parámetros del perfil lipídico. Tampoco se puede descartar el papel de otros factores que no han sido controlados como la influencia del tipo de dieta. Asimismo, la mayor parte de la bibliografía disponible relacionada al tema proviene de países asiáticos en donde los hábitos alimenticios y el estilo de vida son distintos al de nuestra población.

5.2.LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES TIPO 2.

La prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población estudiada está en concordancia con los resultados de otros estudios. El metaanálisis de Zhou et al. (2013), revela una prevalencia de la infección del 49.2% y que es 1.33 veces más probable presentar la infección en pacientes con diabetes tipo 2. La investigación de Vafaeimanesh et al. (2014) muestra una prevalencia del 55.8%, la de Kayar et al. (2014) de 64.5% y además revela que a peor control glicémico mayor porcentaje de infección por *H. pylori*. Mientras que Yang et al. (2014), indica que es 1.42 veces

más probable que los pacientes con diabetes tipo 2 presenten infección por *H. pylori*. Cabe recalcar que en este estudio la determinación de la infección por *H. pylori* se realizó empleando ELISA monoclonal en heces en todos los participantes, disminuyendo el número de falsos positivos.

La mayor prevalencia de *H. pylori* en pacientes con diabetes tipo 2 se explica ya que el metabolismo alterado de la glucosa produce cambios químicos en la mucosa gástrica que se vuelve más vulnerable a la colonización por la bacteria. Además, los pacientes tienden a presentar alteraciones en la función inmunitaria celular y humoral, gastroparesia y disminución de la síntesis de ácido gástrico. A su vez, la infección coadyuva la abundante liberación de citocinas proinflamatorias que modifican las funciones de las hormonas reguladoras del metabolismo y producen cambios en la estructura del receptor de la insulina que no responde adecuadamente y provoca resistencia a la misma.

De esta manera, se podría suponer que la infección por *H. pylori* podría alterar el control de la glicemia e incluso empeorarlo. Sin embargo, la presente investigación no encontró una asociación estadísticamente significativa entre la infección por *H. pylori* y los niveles de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac). Estos resultados se asemejan a los del metaanálisis de Horikawa et al. (2014) en donde los pacientes con diabetes tipo 2 y *H. pylori* positivo no tenían mayores niveles de Hb1Ac. En la revisión sistemática de Dai et al. (2015), no se hallaron diferencias en los valores de Hb1Ac en pacientes con diabetes tipo 2 e infección por *H. pylori*. Los mismos autores revelan que no existió diferencia en el control glicémico en aquellos individuos que recibieron tratamiento erradicador posterior a un periodo de seguimiento de tres meses.

Por otro lado, cabe recalcar que todos los pacientes de la presente investigación se encontraban recibiendo tratamiento hipoglicemiante. La falta de asociación puede deberse a que la población estudiada toma diferentes tratamientos para la diabetes y la duración de la enfermedad es variable entre los participantes. Asimismo, el objetivo de este estudio no ha sido determinar si la infección de *H. pylori* se relaciona con el inicio o desarrollo de la diabetes tipo 2 ya que toda la población estudiada desde un principio tenía diagnóstico de diabetes tipo 2.

5.3.LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* Y SU INFLUENCIA EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL.

En la presente investigación existió una relación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y la infección por *H. pylori*. Estos resultados concuerdan con el metaanálisis de Upala, et al. (2016), el estudio de He et al. (2014) y Chen & Blaser (2012). La infección crónica por *H. pylori* provoca un estado de inflamación sistémica debido a la liberación de citocinas y proteínas de fase aguda producidas por la mucosa gástrica (Buzás, 2014). A su vez, es conocido que más del 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos (Pacheco, 2008). La obesidad, sobre todo la de origen central, se caracteriza por la liberación de adipokinas proinflamatorias tales como la IL 1, IL 6, TNF α , MCP1, disfunción endotelial, resistencia a la insulina y mayor riesgo cardiovascular (Viridis, 2016; Pacheco, 2008). La asociación entre IMC y la infección por *H. pylori* permite asumir su papel como mediadores proinflamatorios y permite cuestionarse su efecto sobre el riesgo cardiovascular.

En contraste y en oposición a esta evidencia, Lane et al. (2011) citado por Moretti et al. (2014) y Upala et al. (2017) demuestran que la eliminación de *H. pylori* no modifica el IMC e incluso lo aumenta. Dicha aseveración se justifica ya que la grelina, hormona encargada del apetito, disminuye durante la infección puesto a que sus células productoras son dañadas por los péptidos que libera la bacteria y por la respuesta inmune e inflamatoria que desencadena en la mucosa gástrica (Kim et al., 2016; Moretti et al., 2014). Así, la eliminación de *H. pylori* favorece el aumento de los niveles de grelina, la disminución de la leptina y por tanto el aumento del apetito. En la revisión de Lane et al. (2011) también se argumenta que el aumento del apetito se da gracias a la desaparición de la dispepsia.

Un alto porcentaje de la población estudiada presenta sobrepeso y obesidad grado I. La obesidad se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia que antecede a la hiperglicemia y que posteriormente la acrecienta, constituyendo un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 o bien para empeorar su evolución natural al favorecer el desarrollo de complicaciones sobre todo de índole cardiovascular (Bray, Perreault, Pi-Sunyer & Martin, 2017). De igual modo, se evidenció que un porcentaje representativo de los participantes tiene dislipidemia que constituye un factor adicional de riesgo aterosclerótico cardiovascular (American Diabetes Association [ADA], 2017). Es meritorio recordar que control del peso y la

dislipidemia se ven influido por el estilo de vida, la actividad física y el tipo de dieta. De hecho, en esta investigación se demostró una asociación entre los niveles de colesterol total y el ejercicio que está en acuerdo con la evidencia de la revisión de Mann, Beedie & Jimenez (2014) y la Academia Americana del Corazón (AHA, 2013) y el Colegio Americano de Cardiólogos (ACC, 2013).

5.4.LIMITACIONES.

La presente investigación tiene algunas limitaciones ya que al ser un estudio de tipo observacional transversal no se pueden realizar inferencias causales a partir de los resultados obtenidos. Se debe tomar en cuenta que la mayoría de los pacientes estaban recibiendo estatinas y/o fibratos que modificaron los valores verdaderos del perfil lipídico. Además, no se controló el tipo de dieta.

La fisiopatología de la diabetes es compleja y su evolución está condicionada a factores intrínsecos del paciente y otros externos (medioambientales, exposiciones) que modulan la evolución de la enfermedad. El juego concomitante de todas estas variables dificulta la determinación de si la infección por *H. pylori* verdaderamente repercute sobre el perfil lipídico de los pacientes con diabetes tipo 2.

CAPÍTULO VI.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES.

- La infección por *H. pylori* es frecuente en los pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a la consulta de medicina interna del Centro de salud de Chimbacalle Nro. 4, esto probablemente se debe a que la infección en nuestro medio es habitual y a la fisiopatología subyacente de la diabetes que favorece la colonización por la bacteria.
- La infección por *H. pylori* en pacientes con diabetes tipo 2 se relaciona con alteraciones en el índice CT/HDL, que se caracteriza por ser un indicador más sensible y específico de aterogenicidad. Dicha asociación da una pauta inicial sobre la probable relación de *H. pylori* en la inflamación y las alteraciones del perfil lipídico que promueven la aterosclerosis.
- La infección por *H. pylori* no se relaciona con alteraciones aisladas en el perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos) de los pacientes con diabetes tipo 2 debido a la compleja fisiopatología de la diabetes y a las particularidades de la población estudiada descritas en el capítulo anterior.
- La infección por *H. pylori* se asocia con el índice de masa corporal de los pacientes con diabetes tipo 2 estudiados ya que probablemente ambos condicionen el desarrollo de un proceso inflamatorio.
- Un alto porcentaje de los pacientes estudiados tiene dislipidemia, sobrepeso y obesidad que constituyen factores de riesgo cardiovascular adicionales al hecho de tener diagnóstico de diabetes tipo 2.

- La infección por *H. pylori* no influye en los valores de hemoglobina glicosilada de los pacientes con diabetes tipo 2 estudiados. Esto probablemente está relacionado a factores como la duración de la diabetes, el tipo de tratamiento hipoglicemiante recibido y al cumplimiento individual de las metas de glicemia de cada paciente.
- La determinación de la infección por *H. pylori* mediante ELISA monoclonal en heces constituye una alternativa válida y útil para el diagnóstico no invasivo de la infección.
- La presente investigación tiene algunas limitaciones, por ejemplo, la mayoría de pacientes se encontraba recibiendo estatinas y/o fibratos que alteran los valores reales del perfil lipídico. Además, el perfil lipídico se encuentra condicionado a otros factores como el tipo de dieta que no fue recabado en la investigación.

6.2.RECOMENDACIONES.

- La asociación entre la infección por *H. pylori* y el índice aterogénico CT/HDL permite pensar que la infección condiciona el mantenimiento y desarrollo de un proceso proinflamatorio. A pesar de que no se logró demostrar una clara asociación entre la infección por *H. pylori* y las alteraciones aisladas en el perfil lipídico no se debe desestimar la probable asociación. Así, resulta importante la investigación de la infección y de otros factores de riesgo metabólicos adicionales en los pacientes con diabetes tipo 2, quienes por su enfermedad de base ya son más proclives a presentar dichos factores de riesgo, por ejemplo, una dislipidemia y por ende mayor probabilidad de aterosclerosis y las respectivas complicaciones derivadas de la misma.
- La relación entre la infección por *H. pylori* y el IMC permite suponer que ambas coadyuvan la inflamación en los pacientes con diabetes tipo 2. De igual manera, se

evidenció que un alto porcentaje de los participantes padece sobrepeso y obesidad grado I. Así, es necesaria la implementación de medidas que informen y mejoren el tipo de dieta, incentivando la reducción de la ingesta de grasas saturadas, trans, colesterol y carbohidratos; y el aumento del consumo de ácidos grasos omega-3, fibra y esteroides o estanoles vegetales. De esta manera, se disminuiría el riesgo cardiovascular que supone un proceso inflamatorio crónico.

- Concomitantemente con lo expuesto en el literal anterior, se constató que un gran porcentaje de la población estudiada no realiza actividad física. Por ende, debe incentivarse la realización de ejercicio tipo aeróbico, que abarque 150 minutos de la semana, distribuido por lo menos en tres días, sin más de dos días sin realizarlo y que se adapte a las características del paciente.

- La evidencia disponible es heterogénea por la metodología utilizada y las poblaciones estudiadas. Así, se puede proponer la realización de estudios a gran escala y multicéntricos. De igual modo, se debería plantear la realización de ensayos clínicos en donde se evalúe el impacto del tratamiento erradicador de *H. pylori* en pacientes con diabetes tipo 2, alto riesgo cardiovascular, sintomáticos y asintomáticos para la infección, evaluando su efecto en el perfil e índices lipídicos y la glicemia a corto y largo plazo, sobre todo en poblaciones donde la infección es frecuente.

BIBLIOGRAFÍA

- Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., ... Wald, D. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., ... Davidson, M. (2017). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 23(Suppl 2), 1–87. <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>
- OMS | Informe mundial sobre la diabetes. (n.d.). Retrieved December 26, 2016, from <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
- INEC | Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones. (2013). Retrieved December 26, 2016 from http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2014.pdf
- Gisbert, J. P., Calvet, X., Bermejo, F., Boixeda, D., Bory, F., Bujanda, L., ... Sánchez-Delgado, J. (n.d.). III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*, 340–374. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.011>
- Chair, R., Xiao, S., Megraud, F., Leon-Barua, B., Bazzoli, F., van der Merwe, S., ... Le Mair, A. (2010). *Helicobacter pylori* en los países de desarrollo. *Organización Mundial de*

<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/helicobacter-pylori-spanish-2010.pdf>

- Cabrera-Andrade, A., López-Cortés, A., Muñoz, M. J., Jaramillo-Koupermann, G., Rodriguez, O., Leone, P. E., & Paz-y-Miño, C. (2014). Association of genetic variants of membrane receptors related to recognition and induction of immune response with *Helicobacter pylori* infection in Ecuadorian individuals. *International Journal of Immunogenetics*, *41*(4), 281–288. <https://doi.org/10.1111/iji.12118>
- Kayar, Y. (2015). Relationship between *Helicobacter pylori* Infections in Diabetic Patients and Inflammations, Metabolic Syndrome, and Complications. *International Journal of Chronic Diseases*, *2015*, e290128. <https://doi.org/10.1155/2015/290128>
- Zhou, X., Zhang, C., Wu, J., & Zhang, G. (2013). Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *99*(2), 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.012>
- Vafaeimanesh, J., Parham, M., Seyyedmajidi, M., & Bagherzadeh, M. (2014). *Helicobacter pylori* Infection and Insulin Resistance in Diabetic and Nondiabetic Population. *The Scientific World Journal*, *2014*, e391250. <https://doi.org/10.1155/2014/391250>
- Yang, G.-H., Wu, J.-S., Yang, Y.-C., Huang, Y.-H., Lu, F.-H., & Chang, C.-J. (2014). Gastric *Helicobacter pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *29*(10), 1794–1799. <https://doi.org/10.1111/jgh.12617>

- Association, A. D. (2017). Standards of Medical Care in Diabetes—2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S4–S5. <https://doi.org/10.2337/dc17-S003>
- Weintrob, A., Sexton, D., Weller, P. & Thorner, A. (2017). Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus - UpToDate. Retrieved September 11, 2017, from <https://www.uptodate.com/contents/susceptibility-to-infections-in-persons-with-diabetes-mellitus>
- Işıktaş Sayılar, E., Çelik, B., & Dumlu, Ş. (2015). Relationship between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 26(6), 468–473. <https://doi.org/10.5152/tjg.2015.0197>
- Jeon, C. Y., Haan, M. N., Cheng, C., Clayton, E. R., Mayeda, E. R., Miller, J. W., & Aiello, A. E. (2012). Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*, 35(3), 520–525. <https://doi.org/10.2337/dc11-1043>
- He, C., Yang, Z., & Lu, N.-H. (2014). Helicobacter pylori infection and diabetes: Is it a myth or fact? *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(16), 4607–4617. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4607>
- Moretti, E., Gonnelli, S., Campagna, M., Nuti, R., Collodel, G., & Figura, N. (2014). Influence of Helicobacter pylori infection on metabolic parameters and body composition of dyslipidemic patients. *Internal and Emergency Medicine*, 9(7), 767–772. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-1043-6>

Murray, P., Rosenthal, K. & Pfaller, M. (2009). *Microbiología Médica*. Barcelona, España. ELSEVIER.

Upala, S., Jaruvongvanich, V., Riangwiwat, T., Jaruvongvanich, S., & Sanguankeo, A. (2016). Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*, 17(7), 433–440. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12367>

Buzás, G. M. (2014). Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5226–5234. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5226>

Franceschi, F., Gasbarrini, A., Polyzos, S. A., & Kountouras, J. (2015). Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 20, 40–46. <https://doi.org/10.1111/hel.12256>

Goni, E., & Franceschi, F. (2016). *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*, 21 Suppl 1, 45–48. <https://doi.org/10.1111/hel.12340>

Ferranti, S., Newburger, J., Fulton, D., & Armsby, C. (2017). Dyslipidemia in children: Management - UpToDate. Retrieved September 11, 2017, from <https://www.uptodate.com/contents/dyslipidemia-in-children-management>

Domarus, A., et al. (2012). *Farreras/ Rozman Medicina Interna*. Barcelona, España. ELSEVIER

Nam, B.-H., Kannel, W. B., & D'Agostino, R. B. (2006). Search for an Optimal Atherogenic Lipid Risk Profile: From the Framingham Study. *American Journal of Cardiology*, 97(3), 372–375. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.08.055>

Stone, N. J., Robinson, J., Lichtenstein, A. H., Merz, C. N. B., Blum, C. B., Eckel, R. H., ... Wilson, P. W. F. (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 01.cir.0000437738.63853.7a. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>

Pacheco, V., & Acosta, M. (2008). *Diabetes Mellitus 2: de la teoría a la práctica*. Quito, Ecuador.

Brooks, G., Carrol, C., Butel, J., Morse, S. & Mietzner, T. (2011). *Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología Médica*. China. McGrawHill.

Gisbert, J. P., Calvet, X., Bermejo, F., Boixeda, D., Bory, F., Bujanda, L., ... Sánchez-Delgado, J. (2013). III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*, 340–374. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.01.011>

Williamson, M. & Snyder, M. (2012). *Wallach Interpretación clínica de pruebas diagnósticas*. Philadelphia. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.

Brunton, L., Chabner, B. & Knollman, B. (2012). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México. McGraw Hill.

OMS | Tabaquismo. (2017). Retrieved September 04, 2017, from <http://www.who.int/topics/tobacco/es/>

Orgaz, M., Hijano S., Martínez, M., López, J., & Díaz, J. (2007). Guía del paciente con trastornos lipídicos. *Instituto Nacional de Gestión Sanitaria de Madrid*. Retrieved September 18, 2017, from <http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/internet/pdf/guiaTrastornosLipidicos.pdf>

Crowe, S., Feldman, M. & Grover, S. (2015). Indications and diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *UP TO DATE 2017*. Recuperado de <https://www.uptodate.com/contents/indications-and-diagnostic-tests-for-helicobacterpyloriinfection>

Kappelle, P. J. W. H., Gansevoort, R. T., Hillege, J. L., Wolffenbuttel, B. H. R., Dullaart, R. P. F., & PREVEND study group. (2011). Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein. *Journal of Internal Medicine*, 269(2), 232–242. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02323.x>

Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-Prat, J., Pallardo, L. F., ... Pedro-Botet, J. (2009). Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, 5, 757–765. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747394/>

Agirbasli, M., Tanrikulu, A., Sevim, B. A., Azizy, M., & Bekiroglu, N. (2015). Total cholesterol-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts high-sensitivity C-reactive protein levels in Turkish children. *Journal of Clinical Lipidology*, 9(2), 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.12.010>

- Sotuneh, N., Hosseini, S. R., Shokri-Shirvani, J., Bijani, A., & Ghadimi, R. (2014). Helicobacter Pylori Infection and Metabolic Parameters: Is There an Association in Elderly Population? *International Journal of Preventive Medicine*, 5(12), 1537–1542. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4336984/>
- Upala, S., Sanguankeo, A., Saleem, S. A., & Jaruvongvanich, V. (2017). Effects of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance and metabolic parameters: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(2), 153–159. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000774>
- Kim, T. J., Lee, H., Kang, M., Kim, J. E., Choi, Y.-H., Min, Y. W., ... Kim, J. J. (2016). *Helicobacter pylori* is associated with dyslipidemia but not with other risk factors of cardiovascular disease. *Scientific Reports*, 6, srep38015. <https://doi.org/10.1038/srep38015>
- Horikawa, C., Kodama, S., Fujihara, K., Yachi, Y., Tanaka, S., Suzuki, A., ... Sone, H. (2014). Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *Journal of Diabetes Research*, 2014, 250620. <https://doi.org/10.1155/2014/250620>
- Dai, Y.-N., Yu, W.-L., Zhu, H.-T., Ding, J.-X., Yu, C.-H., & Li, Y.-M. (2015). Is Helicobacter pylori infection associated with glycemic control in diabetics? *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 21(17), 5407–5416. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5407>
- Chen, Y., & Blaser, M. J. (2012). Association Between Gastric Helicobacter pylori Colonization and Glycated Hemoglobin Levels. *The Journal of Infectious Diseases*, 205(8), 1195–1202. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis106>

- Virdis, A. (2016). Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension*, 23(2), 83–85. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0133-8>
- Lane, J. A., Murray, L. J., Harvey, I. M., Donovan, J. L., Nair, P., & Harvey, R. F. (2011). Randomised clinical trial: Helicobacter pylori eradication is associated with a significantly increased body mass index in a placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(8), 922–929. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04610.x>
- Bray, G., Perreault, L., Pi-Sunyer, X., & Martin, K. (2017). Obesity in adults: Overview of management - UpToDate. Retrieved September 11, 2017, from <https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-overview-of-management>
- Mann, S., Beedie, C., & Jimenez, A. (2014). Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 44(2), 211–221. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0110-5>
- Jensen, Michael D. et al. 2013. “2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society.” *Circulation*: 01.cir.0000437739.71477.ee. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee>(September 22, 2017).