

# L'INFEZIONE DA *HELICOBACTER PYLORI* NEL DIABETE MELLITO

C. ROSSI, R. QUADRI, P. CAVALLO PERIN,

Medicina Interna, Università di Torino, Torino

**riassunto** La maggior parte dei dati epidemiologici depone per una maggiore prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* (*Hp*) nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale; questo dato potrebbe trovare spiegazione in una maggiore predisposizione generica alle infezioni dei diabetici in cattivo compenso metabolico e nelle alterazioni della motilità gastrica che favorirebbero l'insediamento e la sopravvivenza del batterio. È molto discusso se l'infezione da *Hp*, attraverso liberazione di citochine e altri meccanismi, possa favorire lo scompenso metabolico e lo sviluppo e/o la progressione delle complicanze croniche del diabete. I dati della letteratura suggeriscono che, analogamente a quanto si verifica nella popolazione non diabetica, l'infezione da *Hp* possa rappresentare un fattore predisponente alla patologia cardiovascolare del diabetico; al contrario, le evidenze relative alle complicanze microangiopatiche sono molto più inconsistenti. L'eradicazione dell'infezione nel paziente diabetico può essere più difficile che nel soggetto non diabetico e richiedere degli schemi terapeutici più aggressivi. Parole chiave. Diabete mellito, compenso metabolico, complicanze croniche, difese immunitarie, *Helicobacter pylori*.

**summary** *Helicobacter pylori* infection in diabetes mellitus. The majority of epidemiological data indicate a higher prevalence of *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection in diabetic patients than in general population; this finding could be explained by a predisposition to infections of diabetic patients with poor metabolic control or by abnormalities in gastric motility which could allow the settlement and survival of *H. pylori* in gastric mucosa. It is debated if *Hp* infection could support metabolic decompensation and development or progression of chronic complications of diabetes by means of cytokine release and other mechanisms. Epidemiological data suggest that, as in non diabetic population, *Hp* infection may represent a predisposing factor to cardiovascular disease in diabetic patients; on the contrary, there are not clear-cut evidences about the role of *Hp* infection on the development of microangiopathic complications. Eradication of *Hp* in diabetic patients could be more difficult than in non diabetic subjects and requires a more aggressive therapeutic approach.

Key words. Diabetes mellitus, metabolic control, chronic complications, immune response, *Helicobacter pylori*.

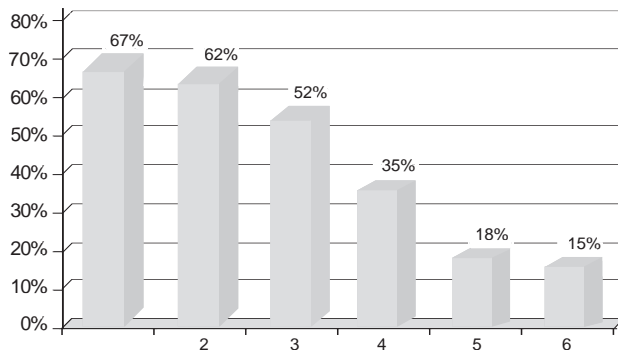
## Generalità sull'infezione da *Helicobacter pylori*

L'*Helicobacter pylori* (*Hp*) è un batterio gram negativo, asporigeno, dalla forma curva o a spirale, in grado di colonizzare la mucosa dello stomaco dei mammiferi, identificato per la prima volta da Warren e Marshall nel 1983 (1) in pazienti che soffrivano di patologie infiammatorie del tratto gastroenterico superiore.

L'*Hp* è considerato uno dei più comuni agenti patogeni a trasmissione orofecale; la prevalenza dell'infezione è estremamente variabile a seconda delle aree

geografiche prese in considerazione e dell'età della popolazione esaminata (2-7) (fig. 1). In uno studio condotto su un considerevole numero di individui asintomatici provenienti da 17 diverse nazioni la prevalenza di infezione era del 62% nella popolazione anziana e del 35% in quella più giovane, senza differenze tra i due sessi, ed era influenzata da fattori di carattere ambientale, come per esempio lo stato socio-economico e le condizioni di vita nell'infanzia (2).

Dal 1983 a oggi l'infezione da *Hp* è stata posta in relazione a varie patologie gastroenteriche, quali la gastrite cronica antrale diffusa, la gastrite atrofica,



- 1 - Mendall MA e coll. (3) – Gran Bretagna; età > 70 anni.  
 2 - The EUROGAST study group (2) – Europa, Nord Africa, USA, Giappone, età 55-64 anni.  
 3 - Graham e coll. (4) – Houston (Texas), età 15-18 anni.  
 4 - Rothenbacher D e coll. (5) – Ulm (Germania), età 50-85 anni.  
 5 - Stroffolini T e coll. (6) – Caserta (Italia), popolazione maschile di leva, età media 20 anni.  
 6 - Blecker U e coll. (7) – Bruxelles (Belgio), età 1-17 anni.

Fig. 1. Prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* nella popolazione generale asintomatica.

l'ulcera gastrica e duodenale, il carcinoma gastrico e il linfoma gastrico (8-14). La diffusione di tali patologie e il loro elevato costo socio-sanitario hanno richiamato negli ultimi anni una maggiore attenzione alle metodiche diagnostiche e terapeutiche di eradicazione dell'infezione.

## Manifestazioni extraenteriche dell'infezione da *Helicobacter pylori*

I meccanismi attraverso cui l'*Hp* è in grado di determinare le alterazioni patologiche sono imputabili a un'azione sinergica tra il danno locale diretto provocato dal batterio e la risposta immunitaria aspecifica e specifica, che può assumere carattere sistemico attraverso la liberazione di citochine. Tale considerazione ha negli ultimi anni spostato l'attenzione della ricerca medica sul ruolo che il batterio può avere nello sviluppo di patologie estranee al canale alimentare, in particolare la cardiopatia ischemica (15, 16), la vasculopatia cerebrale (17), vasculopatie funzionali quali il morbo di Raynaud primitivo e l'emicrania idiopatica (18, 19), patologie autoimmunitarie (20, 21), lesioni cutanee (22), anemia sideropenica idiopatica (23) (tab. I).

Gli autori che hanno evidenziato l'associazione tra infezione da *Hp* e cardiopatia ischemica hanno ipotizzato alcuni meccanismi fisiopatologici che colle-

gherebbero le due condizioni. Fra essi, uno stato protrombotico, l'ipertensione arteriosa, l'incremento dei lipidi plasmatici e le infezioni sistemiche croniche. La maggior parte di questi meccanismi sarebbe mediata dalla produzione di citochine, stimolata dall'*Hp*, quali in particolare interleuchina 6 (IL-6) e Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), il cui ruolo sarebbe molteplice: nell'infezione cronica da *Hp* è plausibile un'influenza di tali mediatori nell'attivazione della coagulazione e nell'inibizione della risposta fibrinolitica (24); essi sono inoltre in grado rispettivamente di aumentare la sintesi epatica di trigliceridi e di inibire l'attività della lipoprotein-lipasi (25) e di rendere instabile la placca aterosclerotica, inducendo la produzione endoteliale di sostanze vasocostrittrici e l'esposizione di recettori di adesione per i leucociti (26).

Una prima ipotesi prende in considerazione il ruolo dell'*Hp* nell'aumentare la concentrazione plasmatica di alcuni fattori della coagulazione, quali il fibrinogeno, il fattore VII e il fattore di von Willebrand, per i

TAB. I. Patologie associate all'infezione da *Helicobacter pylori*

Patologie gastroenteriche
Gastrite cronica (8, 9)
Gastrite atrofica (8, 9, 10)
Ulcera peptica (8, 9, 11, 12)
Carcinoma gastrico (8, 9, 13)
Linfoma gastrico (8, 9, 14)
Patologie extraenteriche
Cardiopatia ischemica (15, 16)
Vasculopatia cerebrale (17)
Morbo di Raynaud primitivo (18)
Emicrania idiopatica (19)
Porpora di Schönlein Henoch (20)
Morbo di Werlhof (21)
Rosacea (22)
Anemia sideropenica idiopatica (23)

quali esiste una correlazione positiva con il rischio di sviluppare cardiopatia ischemica (27). Mentre i primi studi evidenziavano un aumento significativo dei valori di fibrinogenemia nei soggetti con infezioni croniche da *Chlamydia pneumoniae* e *Hp* (28), indagini successive non hanno evidenziato alcuna associazione significativa tra infezione da *Hp* e livelli di fibrinogeno, fattore FVII:C e frammenti di clivaggio della protrombina in un ampio numero di donatori di sangue positivi per *Hp* (29).

Altri studi hanno indagato se l'associazione tra infezione da *Hp* e cardiopatia ischemica fosse mediata dalla dislipidemia. A questo proposito, sono stati riportati un aumento della trigliceridemia e una riduzione delle concentrazioni di colesterolo HDL nei soggetti *Hp* positivi rispetto ai negativi (30).

Anche per l'ipertensione arteriosa è stata riscontrata una correlazione positiva con l'infezione da *Hp* in due diversi studi, senza differenza tra ipertensione maligna e benigna (31).

Un'altra ipotesi riguarda la possibilità che l'infezione cronica da *Hp* possa provocare una persistente risposta infiammatoria sistemica di grado moderato, inducendo l'aumento di markers quali la proteina C reattiva, che è un potente indicatore prognostico in pazienti con angina instabile (32) ed è strettamente collegata alla produzione di IL-6 e TNF $\alpha$ .

Finora sono stati esaminati i fattori predisponenti alla cardiopatia ischemica coinvolti nella risposta infiammatoria aspecifica verso l'*Hp*. Un'interessante ipotesi è che anche l'immunità specifica abbia un ruolo nell'induzione della malattia coronarica. Si pensa che la reattività crociata osservata tra la proteina hsp 60 del batterio e la proteina hsp 60 dell'endotelio umano (33), possa giocare un ruolo di rilievo nel promuovere l'aterogenesi nelle pareti vascolari.

Un'ultima teoria si basa su studi che hanno dimostrato una correlazione tra cardiopatia ischemica e altre infezioni croniche, come quelle da *Cytomegalovirus* e *Chlamydia pneumoniae*. In particolare, alcuni studi sperimentali condotti su animali di laboratorio, avevano mostrato la presenza di *Chlamydia pneumoniae* all'interno di placche ateromasiche, sollevando l'ipotesi di un possibile danno infettivo diretto (34). La presenza di *Hp* nelle placche ateromasiche non è mai stata confermata, ma si pensa che il microrganismo possa localizzarsi in tale sede in seguito a una fase batteriemia (35). Sono stati quindi impostati degli studi per verificare se antigeni o frammenti di DNA dell'*Hp* siano riscontrabili all'interno di placche ateromasiche, con riscontri finora negativi.

## *Helicobacter pylori* e diabete mellito

Sulla base delle nuove acquisizioni sulla relazione tra *Hp* e patologie extraenteriche, il ruolo dell'infezione gastrica da *Hp* nel diabete mellito è stato negli ultimi anni oggetto di numerosi studi.

La relazione tra diabete e *Hp* è meritevole di approfondimento per due motivi principali:

1) il diabete mellito è una patologia cronica che potrebbe predisporre all'infezione per la compromissione del sistema immunitario che a esso talvolta si accompagna e per il possibile ruolo della neuropatia autonoma e dello scompenso metabolico nel condizionare la motilità gastrica, favorendo l'insediamento del batterio;

2) d'altro canto, l'*Hp*, come già osservato nel caso della cardiopatia ischemica, potrebbe influenzare lo sviluppo di alcune complicanze croniche del diabete, attraverso alterazioni umorali sistemiche.

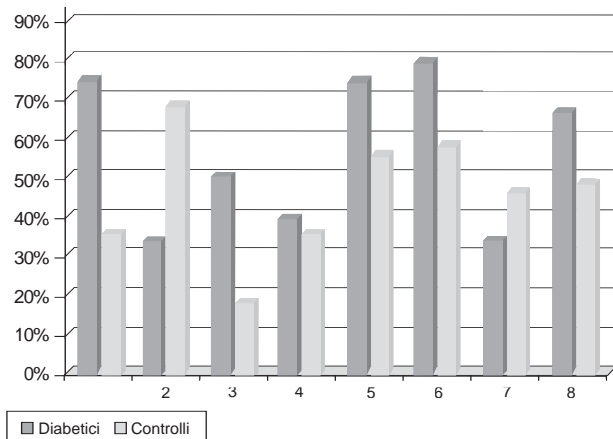
In considerazione della possibilità di diagnosticare ed eradicare facilmente l'infezione, questa rassegna si propone di rispondere ad alcuni interrogativi ancora aperti riguardanti l'associazione diabete-*Hp*:

- la prevalenza di infezione gastrica da *Hp* è maggiore nei pazienti diabetici che nella popolazione generale?
- l'*Hp* può avere un ruolo nello scompenso metabolico e nello sviluppo delle complicanze croniche del diabete?
- esistono sottogruppi di pazienti diabetici maggiormente suscettibili all'infezione?
- la presenza di diabete mellito può condizionare l'impostazione della terapia eradicante dell'infezione da *Hp*?

### *La prevalenza di infezione gastrica da Helicobacter pylori è maggiore nei pazienti diabetici che nella popolazione generale?*

Esiste in letteratura una certa discordanza nei dati di prevalenza dell'infezione da *Hp* nel diabete mellito (36-43) (fig. 2). Tale discordanza può dipendere da vari fattori, quali il tipo di diabete, la durata di malattia, la presenza di sintomatologia gastrointestinale, il grado di compenso metabolico, la presenza di complicanze tardive, la provenienza geografica e lo stato socio-culturale dei soggetti in esame e infine i diversi metodi utilizzati per diagnosticare la presenza di infezione gastrica da *Hp*. Tuttavia, la maggior parte degli studi finora condotti ha dimostrato una prevalenza di infezione maggiore nei soggetti diabetici che nei soggetti sani.

Uno dei primi studi effettuati per determinare la prevalenza di infezione da *Hp* nel diabete mellito è quel-



1 - Oldenburg e coll., 1996 (38); 2 - Malecki e coll., 1996 (43)  
 3 - De Luis e coll., 1998 (40); 4 - Gasbarrini e coll., 1998 (41)  
 5 - Gentile e coll., 1998 (39); 6 - Guevener e coll., 1999 (36)  
 7 - Dore e coll., 2000 (42); 8 - Quadri e coll., 2000 (37)

**Fig. 2.** Prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* in popolazioni diabetiche e rispettivi gruppi di controllo.

lo di Oldenburg e coll. del 1996 (38), nel quale è stato preso in considerazione un campione di 143 pazienti diabetici di tipo 1 e 2 in cui la presenza di infezione risultava significativamente più elevata (75%) che in un gruppo di controllo paragonabile per età e condizioni socio-economiche (35%). In particolare, era stato osservato che la prevalenza di infezione aumentava in misura più cospicua con l'età nei diabetici rispetto ai controlli.

Studi successivi hanno confermato l'elevata prevalenza dell'infezione da *Hp* nei diabetici di tipo 2 (36-40, 44). Una condizione di compromissione immunitaria nel paziente con compenso glicemico scadente potrebbe in parte rendere ragione di tali risultati. Infatti, nel diabete possono essere alterate sia le vie dell'immunità specifica, cellulare e umorale, che quelle del sistema immunitario "innato", specialmente la funzione dei leucociti polimorfonucleati e dei macrofagi/monociti. In particolare, risulta compromessa la funzione fagocitaria nei suoi vari aspetti, come l'adesione, il movimento delle cellule, la fagocitosi vera e propria e soprattutto la lisi intracellulare (45). La risposta primaria all'*Hp* è a opera dei neutrofili e questo potrebbe almeno in parte spiegare la maggior prevalenza di tale infezione nei diabetici. In secondo luogo, nel diabete scompensato possono aver luogo delle alterazioni a livello della mucosa gastrica, con glicosilazione enzimatica di mucine o aumento della produzione di acido sialico, considera-

to un recettore per *Hp* sulla superficie cellulare in grado di promuoverne l'adesione (46).

Alcuni studi condotti su pazienti con diabete di tipo 1 sono stati stimolati dalla segnalazione di associazione tra infezione da *Hp* e altre patologie autoimmuni. Nell'ambito degli effetti extraenterici del batterio è stata segnalata la remissione di patologie immunologiche quali la porpora di Schönlein-Henoch, la sindrome di Sjögren e il morbo di Werlhof dopo eradicazione dell'*Hp* (20, 21) ed è stata ipotizzata una possibile reattività crociata tra antigeni umani (quali per esempio quelli delle cellule duttali delle ghiandole salivari o della membrana basale dei glomeruli renali) e antigeni del batterio. È inoltre possibile che il rilascio cronico di citochine proinfiammatorie nel corso dell'infezione possa slatentizzare fenomeni autoimmuni. Nel 1998, De Luis e coll. (40) hanno evidenziato una prevalenza significativamente maggiore di infezione da *Hp* in un gruppo di pazienti con diabete di tipo 1 di età inferiore ai 24 anni (48%) rispetto a un gruppo di controllo di pari età (18%) e un titolo di anticorpi anti-cellule parietali gastriche (APA) e anticorpi anti-insula (ICA) significativamente maggiore nel gruppo di pazienti con infezione da *Hp* rispetto ai diabetici *Hp* negativi. Nello stesso studio è stato osservato un significativo decremento della positività per *Hp* lungo il decorso della malattia, ascritto dagli autori a un maggiore e più precoce consumo di antibiotici nei diabetici rispetto alla popolazione generale. Altri studi hanno invece evidenziato una tendenza all'incremento della prevalenza di infezione in gruppi di diabetici di tipo 1 con l'aumentare dell'età e quindi della durata di malattia rispetto ai controlli (47); altri autori hanno riportato una prevalenza di infezione da *Hp* significativamente più alta nei diabetici di tipo 1 più anziani e con durata di malattia maggiore rispetto a pazienti con durata di malattia minore (41), in accordo con le osservazioni fatte su popolazioni sane in cui il tasso di infezione cresce con l'età (2). Altre ricerche evidenziano invece una prevalenza di infezione da *Hp* nei diabetici minore o uguale rispetto alla popolazione generale. Malecki e coll. (43) hanno rilevato una percentuale di infezione in pazienti diabetici sia di tipo 1 che di tipo 2 significativamente minore (30%) che in un gruppo di controllo (68%). L'apparente discrepanza tra questo risultato e i precedenti potrebbe essere legata al fatto che si trattava di diabetici e di controlli selezionati per presenza di sintomatologia relativa a disordini dell'apparato gastroenterico superiore: mentre è ben nota l'associazione tra *Hp* e gastrite cronica attiva e ulcera peptica nei soggetti non diabetici, per i diabetici è documentata una minore incidenza di tali patologie rispetto

alla popolazione generale, per il probabile ruolo svolto dall'ipocloridria e dalla neuropatia autonoma (40, 48), e una maggiore incidenza di quella che viene definita "gastrite reattiva", dovuta principalmente ad abuso di farmaci antinfiammatori o a reflusso duodeno-gastrico (43). Infine, una recente indagine (42) non ha evidenziato differenze statisticamente significative di prevalenza di infezione da *Hp* fra una popolazione molto vasta di diabetici di tipo 1 e 2 (891 soggetti) e di controlli (506 soggetti) paragonabili per età e condizioni socio-economiche.

*L'Helicobacter pylori può avere un ruolo nello scompenso metabolico e nello sviluppo delle complicanze croniche del diabete?*

Alcuni autori hanno indagato il possibile ruolo dell'*Hp* nell'influenzare il compenso metabolico nel diabetico (37, 49). In uno studio condotto su una popolazione diabetica di tipo 2 (37) si è osservato che la presenza di infezione da *Hp* era associata a un compenso glicemico peggiore, valutato con i valori di glicemia a digiuno e di emoglobina glicata, e a un BMI più elevato.

La persistente infiammazione cronica e sistemica provocata dall'infezione da *Hp* potrebbe in qualche misura influenzare il compenso glicemico e quindi il fabbisogno insulinico dei diabetici infetti. In una popolazione di bambini diabetici studiata da Begue e coll. (49) l'infezione da *Hp* correlava con un peggiore compenso glicemico valutato sulla base dell'emoglobina glicata e con un maggiore fabbisogno insulinico quotidiano, a parità di durata di malattia, razza, sesso e BMI.

Altri studi hanno focalizzato l'attenzione sullo sviluppo delle complicanze croniche del diabete. Da tali lavori appare evidente una relazione tra infezione e sviluppo di complicanze macroangiopatiche, mentre più dibattuta è la relazione del batterio con la presenza di complicanze microangiopatiche.

Numerosi dati sono stati finora raccolti sulla relazione tra infezione cronica da *Hp* e sviluppo di cardiopatia ischemica e vasculopatia cerebrale nella popolazione generale (15-17). D'altro canto, è noto come nei diabetici il rischio cardiovascolare sia aumentato da due a quattro volte rispetto alla popolazione non diabetica. Ai fattori di rischio generici per lo sviluppo dell'aterosclerosi quali l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione, la familiarità, il fumo, la sedentarietà, nel paziente diabetico si aggiungono fattori specifici, tra cui l'iperglicemia e l'iperinsulinemia (50). Alla luce di tali considerazioni, de Luis e coll. (51), nel 1998, hanno voluto valutare l'incidenza di patologie cardiovascolari e cerebrovascolari nei diabetici con infezio-

ne da *Hp*. Nell'ambito di tale studio sono stati considerati anche l'incidenza di altre complicanze tardive del diabete, le caratteristiche clinico-epidemiologiche della popolazione presa in esame e i livelli di markers umorali di aumentato rischio cardiovascolare. Ne è emersa una prevalenza di cardiopatia ischemica e vasculopatia cerebrale rispettivamente 4 e 5 volte maggiore nei diabetici *Hp* positivi rispetto agli *Hp* negativi. La valutazione di altre complicanze a lungo termine del diabete quali l'arteriopatia periferica, la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia non ha indicato differenze significative tra i due gruppi, i quali sono risultati paragonabili anche per età, sesso, durata di malattia, BMI, area geografica di provenienza, abitudine al fumo e valori pressori. Nei pazienti portatori di infezione sono risultati significativamente aumentati i livelli di fibrinogenemia, VES, trigliceridemia e diminuiti i livelli di colesterolo HDL rispetto ai non infetti. Da tale studio emerge il ruolo dell'*Hp* come potenziale fattore di rischio aggiuntivo per questo sottogruppo di pazienti, peraltro eliminabile con la terapia eradicante. Gli stessi autori hanno valutato successivamente la modificazione di alcuni parametri umorali associati a rischio cardiovascolare in un gruppo di pazienti diabetici di tipo 1 *Hp* positivi in seguito a eradicazione dell'infezione (25). Sono stati valutati i livelli di colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL, colesterolo HDL, lipoproteina (a), proteina C reattiva, fibrinogeno, complesso trombina/anti-trombina III, inibitore del plasminogeno di tipo 1, attivatore tissutale del plasminogeno e fattore di von Willebrand prima e dopo eradicazione dell'infezione. Nei pazienti in cui l'eradicazione ha avuto successo si è osservata una significativa riduzione dei valori di lipoproteina (a), proteina C reattiva, complesso trombina/anti-trombina III e un significativo incremento dei valori di colesterolo HDL; tali cambiamenti non sono stati osservati nei pazienti in cui l'eradicazione non aveva avuto successo.

In un lavoro condotto su una popolazione diabetica di tipo 2 (37) si è studiata la prevalenza di complicanze croniche, quali la macroangiopatia, la neuropatia somatica e autonoma, la retinopatia e la nefropatia, in relazione alla presenza del batterio. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella prevalenza di macroangiopatia e neuropatia fra i diabetici *Hp* positivi e *Hp* negativi, mentre la prevalenza di microangiopatia (intesa come retinopatia e/o nefropatia) era significativamente maggiore nel gruppo di diabetici senza infezione da *Hp*. Tale risultato potrebbe suggerire un ruolo "protettivo" della microangiopatia sull'acquisizione e il mantenimento dell'infezione da *Hp*, attraverso alterazioni microva-

scolari della mucosa gastrica in grado di creare un ambiente ostile all'insediamento e alla sopravvivenza del batterio.

La relazione tra i diversi gradi di retinopatia diabetica e l'infezione da *Hp* è stata considerata nell'ambito di uno studio che aveva rilevato un aumento della prevalenza di infezione nei diabetici di tipo 1 con l'aumentare della durata di malattia (41). La prevalenza di retinopatia risultava complessivamente maggiore nei pazienti infetti che nei non infetti; gli autori spiegavano questo dato con la maggiore durata di malattia nel gruppo di diabetici *Hp* positivi. Tuttavia la retinopatia "background" era significativamente maggiore nei pazienti *Hp* negativi rispetto agli *Hp* positivi.

#### *Esistono sottogruppi di diabetici maggiormente suscettibili all'infezione?*

Un ruolo rilevante nell'acquisizione e nel mantenimento dell'infezione da *Hp* potrebbe essere svolto dalla neuropatia autonoma, quale causa di alterato svuotamento gastrico. Nel diabetico, oltre alla disautonomia, anche altri fattori possono essere implicati nello sviluppo di disfunzioni esofago-gastriche, come l'effetto diretto dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia sulla motilità gastroenterica (52) o l'alterata produzione di ormoni gastrointestinali, collegata o meno alla neuropatia vegetativa. Sulla base di tali considerazioni, sono stati condotti alcuni studi volti a determinare se la presenza di neuropatia autonoma o di alterato svuotamento gastrico costituisca un fattore predisponente all'acquisizione dell'infezione nel diabetico. Alcuni autori (39, 48) hanno sottolineato il ruolo della neuropatia autonoma nel favorire l'infezione gastrica da *Hp* nei diabetici, riscontrando una prevalenza dell'infezione significativamente più elevata in un sottogruppo di diabetici di tipo 2 con disfunzione nervosa vegetativa rispetto a pazienti non neuropatici. Il ruolo della neuropatia autonoma nel favorire l'attecchimento del batterio potrebbe essere legato al ritardato svuotamento gastrico, oppure all'alterazione della secrezione acida e ormonale a essa collegati.

In particolare, Persico e coll. (48) hanno individuato una prevalenza di infezione del 73% in un gruppo di diabetici di tipo 2 con sintomatologia dispeptica; suddividendo inoltre la popolazione diabetica in base alla presenza o assenza di neuropatia vegetativa è stata rilevata una prevalenza di infezione significativamente maggiore nei diabetici con disautonomia (74%) rispetto ai diabetici non neuropatici (26%). In questo studio viene conferita dagli autori particolare importanza all'alterazione dei complessi motori migranti gastrici nel favorire l'attecchimento e la persistenza dell'infezione. Studi successivi hanno raggiunto conclusioni discor-

danti sull'associazione fra neuropatia autonoma e infezione gastrica da *Hp*. Per esempio, Malecki e coll. (43) hanno osservato che la prevalenza di infezione in un gruppo di diabetici di tipo 1 e 2 era significativamente inferiore rispetto a una popolazione di controllo e, fra i diabetici, l'infezione era meno frequente in quelli con neuropatia vegetativa.

La discrepanza tra i risultati finora osservati potrebbe in parte dipendere da gradi diversi di neuropatia autonoma presi in considerazione: se una disautonomia di grado moderato-lieve può favorire l'infezione attraverso il rallentato svuotamento gastrico, al contrario una disfunzione nervosa vegetativa più grave, che, oltre alla motilità, alteri anche la secrezione gastrica, potrebbe produrre condizioni di ipocloridria, fattore noto per rendere l'ambiente gastrico inospitale per il batterio (53).

Finora si è preso in considerazione il ruolo della neuropatia autonoma come fattore predisponente all'infezione. Tuttavia, nel paziente diabetico anche altri fattori possono influire sullo svuotamento gastrico (52) e vi sono alcuni studi che hanno valutato la relazione tra infezione e modalità di svuotamento gastrico in pazienti diabetici (54, 36). In uno studio (54) è stata osservata una prevalenza di infezione in diabetici di tipo 2 del 61% e un alterato svuotamento gastrico nel 59%, ma tali dati sono risultati indipendenti tra loro. In un altro studio (36) è stata rilevata una prevalenza di infezione significativamente maggiore nel gruppo di diabetici rispetto ai controlli (80% vs 56%), senza però una relazione significativa tra la presenza di *Hp* e un ritardo nello svuotamento gastrico.

#### *La presenza di diabete mellito può condizionare l'impostazione della terapia eradicante dell'infezione da Helicobacter pylori?*

L'elevata prevalenza di infezione da *Hp* nel diabete mellito e il suo possibile ruolo nella genesi della complicità croniche ha richiamato l'attenzione sull'opportunità della terapia eradicante.

L'eradicazione dell'*Hp* si attua normalmente con trattamenti a base di antibiotici e inibitori della pompa protonica, di durata variabile a seconda dei diversi protocolli impiegati.

Gasbarrini e coll. (55) hanno paragonato la percentuale di eradicazione di *Hp* in un gruppo di diabetici di tipo 1 rispetto a un gruppo di soggetti non diabetici dispeptici, paragonabili per età, sesso e condizioni socio-economiche. È stata utilizzata una triplice terapia con amoxicillina, claritromicina e pantoprazolo; dopo 6 settimane la percentuale di successo risultava significativamente inferiore nei diabetici (65%) che nei soggetti dispeptici di controllo (92%). In base

a tali osservazioni il dosaggio o la durata della triplice terapia impostata non appare sufficiente a ottenere una percentuale di eradicazione dell'infezione paragonabile a quella dei soggetti non diabetici. Le ragioni di ciò possono essere numerose: il paziente diabetico, per la sua maggiore suscettibilità alle infezioni, fa un uso precoce e maggiore di antibiotici rispetto al soggetto non diabetico, e ciò potrebbe favorire l'induzione di fenomeni di farmaco-resistenza secondaria. Inoltre, alterazioni microvascolari della mucosa gastroenterica potrebbero condizionare negativamente l'assorbimento del farmaco; a questo proposito, nel diabete è stata riportata una riduzione del grado di assorbimento di ampicillina e altri antibiotici somministrati *per os*. Infine, potrebbe essere ridotta la capacità di legame del farmaco alle proteine plasmatiche come conseguenza della loro glicosilazione o dello spiazzamento del farmaco da parte degli elevati livelli di acidi grassi liberi nel plasma. Un'ulteriore spiegazione della difficoltà di eradicazione dell'*Hp* nei diabetici potrebbe essere la presenza di "santuari" di infezione a livello della mucosa gastrica dove, a causa della gastroparesi, la concentrazione e l'assorbimento dell'agente antimicrobico risultano ridotti.

Alla luce di tali risultati si è tentato di proporre un protocollo terapeutico in grado di ottenere un'efficace eradicazione dell'*Hp* anche nel soggetto diabetico (56): a questo scopo sono stati assegnati in modo randomizzato tre diversi schemi di triplice terapia a gruppi di diabetici *Hp* positivi. Tuttavia, nessuno di tali protocolli terapeutici è stato in grado di assicurare una percentuale di eradicazione superiore al 62%; al contrario, un successivo ciclo di quadruplica terapia con tinidazolo, tetraciclina, pantoprazolo e bismuto è risultato efficace nell'88% dei pazienti resistenti al primo ciclo. I diabetici sottoposti a quest'ultima terapia hanno presentato un'incidenza di effetti collaterali significativamente maggiore rispetto al gruppo in cui era stata sufficiente per l'eradicazione la sola triplice terapia.

In conclusione, appare chiaro che l'eradicazione dell'*Hp* nel paziente diabetico presenta maggiori difficoltà che nel soggetto non diabetico; l'indicazione a una quadruplica terapia non è comunque da considerarsi di prima scelta, ma da utilizzare solo in quei pazienti in cui un primo ciclo di triplice terapia si sia rivelato inefficace.

## Conclusioni

Lo specialista diabetologo deve tenere presente la possibilità di un'infezione gastrica da *Hp* nei propri

pazienti per una serie di motivi, fra cui: 1) l'elevata prevalenza di tale infezione nella malattia diabetica; 2) la possibilità, anche se solo remota, che l'*Hp* possa svolgere un ruolo negativo nel compenso metabolico e nello sviluppo delle complicanze tardive.

La conferma diagnostica dell'infezione si avvale attualmente di metodi rapidi, attendibili e non invasivi (come, per esempio, l'Urea Breath Test), per cui potrebbe essere opportuna la ricerca dell'infezione, per lo meno in alcuni sottogruppi di pazienti (quelli con sintomi gastroenterici o difficile compenso metabolico o con segni di neuropatia vegetativa). Per quanto riguarda la terapia, si dovrà tenere presente la difficoltà di eradicazione dell'*Hp* con gli schemi farmacologici tradizionali, per cui sarà talvolta indicata la ripetizione dell'accertamento diagnostico seguita eventualmente da un ulteriore ciclo terapeutico più aggressivo.

## Bibliografia

1. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulcerations. *Lancet* **i**, 1311-1315, 1984
2. The EUROGAST study group: Epidemiology of, and risk factors for *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* **34**, 1672-1676, 1993
3. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC: Childhood living conditions and *Helicobacter* seropositivity in adult life. *Lancet* **339**, 896-897, 1992
4. Graham D, Malaty H, Evans DG, Evans DJ: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population of the US. *Gastroenterology* **100**, 1495-1501, 1991
5. Rothenbacher D, Bode G, Peschke F, Berg G, Adler G, Brenner H: Active infection with *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population of middle aged to elderly people. *Epidemiol Infect* **120**, 297-303, 1998
6. Stroffolini T, Rosmini S, Ferrigno L, Fortini M, D'Amelio R, Matricardi D: Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Italian military students. *Epidemiol Infect* **120**, 151-155, 1998
7. Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Vandeplass Y: The prevalence of *Helicobacter pylori* positivity in a symptom-free population, aged 1 to 40 years. *J Clin Epidemiol* **10**, 1095-1098, 1994
8. Calam J: *Helicobacter pylori* - Guida clinica. CIC Edizioni Internazionali, Roma, 1997, p 1-140
9. AAVV: Review. *Scand J Gastroenterol suppl* **214**, 1996
10. Kuipers EJ, Pal G, Van Uffelen KWI: *Helicobacter pylori* and gastric mucosal atrophy. *Am J Gastroenterol* **44**, 380-384, 1994
11. Warren JR: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* **i**, 1273, 1983

12. Moss S, Calam J: *Helicobacter pylori* and peptic ulcers, the present position. *Gut* **33**, 289-292, 1992
13. Forman D, Newell DJ, Fullerton F, Yarnell JV, Stacey AR, Wald N, Sitas F: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective study. *Br Med J* **302**, 1302-1305, 1991
14. Parsonnet J, Rodriguez L: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* **330**, 1267-1271, 1994
15. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ: Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular factors. *Br Med J* **311**, 711-714, 1995
16. Morgando A, Sanseverino P, Perotto C, Molino F, Gai V, Ponzetto: *Helicobacter pylori* seropositivity in myocardial infarction. *Lancet* **345**, 1380, 1995
17. Markus HS, Mendall MA: *Helicobacter pylori* infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **64**, 104, 1998
18. Gasbarrini A, Massari I, Serricchio M, Tondi P, De Luca A, Franceschi F, Ojetti V, Dal Lago A, Flore R, Santoliquido A, Gasbarrini G, Pola P: *Helicobacter pylori* eradication ameliorates primary Raynaud phenomenon. *Dig Dis Sci* **43**, 1641-1645, 1998
19. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G: Beneficial effects of eradication of *Helicobacter pylori* on migraine. *Hepato Gastroenterol* **21**, 756, 1998
20. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Bucher M, Crette G: Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Acad Dermatol* **194**, 86, 1997
21. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* **352**, 878, 1998
22. Wedi B, Kapp A: *Helicobacter pylori* and skin disease. *J Physiol Pharmacol* **50**, 753-756, 1999
23. Franceschi F, Gasbarrini A, Ricerca MB, Sanz Torre E, Ojetti V, Candelli M: High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients affected by idiopathic sideropenic anemia. *Gut* **43** (suppl.2), A106, 1998
24. Levi M, Van der Poll T, Ten Cate H, Van Deventer SHJ: The cytokine mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanism in sepsis and endotoxemia. *Eur J Clin Invest* **27**, 3-9, 1997
25. De Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, Aller R, Martin De Argila C, Boixeda De Miquel D, De la Calle H: Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clinical Nutrition* **4**, 227-231, 1999
26. Maseri A, Biasucci L, Liuzzo G: Inflammation in ischaemic heart disease. PCR may provide useful informations on risk. *Br Med J* **312**, 1019-1050, 1996
27. Wilhelmssen C, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin B, Tibblings D: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* **311**, 501-505, 1984
28. Patel P, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Goggin P, Northfield TC, Mendall MA: Fibrinogen: a link between chronic infection and coronary heart disease. *Lancet* **343**, 1634-1635, 1994
29. Parente F, Maconi G, Imbesi V, Sangaletti O, Poggio M, Rossi E, Duca P, Porro GB: *Helicobacter pylori* infection is not associated with a tendency towards a procoagulant state in healthy individuals. *Br Med J* **314**, 1318-1320, 1997
30. Niemela S, Kartunnen T, Korhonen T, Laara E, Kartunnen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA: Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of ischaemic heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* **75**, 573-575, 1996
31. Lip GH, Wise R, Beevers G: Study shows association between *Helicobacter pylori* and hypertension. *Br Med J* **312**, 250-251, 1996
32. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A: Prognostic value of C reactive protein and plasma amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* **331**, 417-424, 1994
33. Macchia G, Massone A, Burrioni D, Covacci A, Censini S, Rappuoli R: The hsp 60 heat shock protein of *Helicobacter pylori*: structure and immune response in patients with gastrointestinal disease. *Mol Microbiol* **9**, 645-652, 1993
34. Blasi F, Denti F, Erba M: Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurisms. *J Clin Microbiol* **34**, 2766-2799, 1996
35. Ndawila EM, Owen RJ, Mihr G, Borman P, Hurtado A: *Helicobacter pylori* bacteremia. *Eur J Microbiol Infect Dis* **13**, 621, 1996
36. Guevener N, Ackan Y, Paksoy I, Soylu AR, Adym M, Arslan S, Gedik O: *Helicobacter pylori* associated gastric pathology in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **107**, 172-176, 1999
37. Quadri R, Rossi C, Catalfamo E, Masoero G, Lombardo L, Della Monica P, Rovera L, Pera A, Cavallo Perin P: *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **5**, 263-266, 2000
38. Oldenburg B, Diepersloot RJA, Hoekstra JBL: High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis Sci* **41**, 458-461, 1996
39. Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R: The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* **42**, 41-48, 1998
40. de Luis DA, de la Calle H, Roy G, Martin de Argila C, Valdezate S, Canton D, Boixeda D: *Helicobacter pylori* infection and insulin dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* **39**, 143-146, 1998
41. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, De Luca A, Franceschi F, Candelli M, Sanz Torre E, Pola P, Ghirlanda G, Gasbarrini G: *Helicobacter pylori* infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **10**, 469-472, 1998

42. Dore MP, Bilotta M, Malaty HM, Pacifico A, Maioli M, Graham DY, Realdi G: Diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. *Nutrition* **16**, 407-410, 2000
43. Malecki M, Bien A, Galicka-Latal D, Stachura J, Sieradzki J: The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and type of gastritis in diabetic patients: The Krakow study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **104**, 365-369, 1996
44. Perdichizzi G, Bottari M, Pallio S, Fera MT, Carbone M, Barresi G: Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. (abs) *New Microbiol* **19**, 149-154, 1996
45. Mowat AG, Baum J: Chemotaxis of polymorphonuclear leucocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **284**, 621-627, 1971
46. Pickup JC, Day C, Bailey CJ: Plasma sialic acid in animal models of diabetes mellitus: evidence for modulation of sialic acid concentration by insulin deficiency. *Life Sci* **41**, 1383-1391, 1995
47. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M, Landi F, Mazzanti M, Stella FA, Pirazzoli P, Vaira D: *Helicobacter pylori* and type 1 diabetes mellitus in children. *J Ped Gastroenterol Nutr* **28**, 307-309, 1999
48. Persico R, Suozzo M, De Seta M, Montella F, Torella R, Gentile S: Non ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in type 2 diabetic patients: association with autonomic neuropathy. *Diab Res Clin Pract* **31**, 87-92, 1996
49. Begue RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A: *Helicobacter pylori* infection and insulin requirement among children with type 1 diabetes mellitus" (abs) *Pediatrics* **103**, **83**, 1999
50. Pickup JC, Williams G: Complicanze croniche del diabete. *Mediserie Edizioni*, Milano, 1996, p. 195-199
51. de Luis DA, Lahera M, Canton R, Boixeda D, San Roman AL, Aller R, de La Calle H: Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diab Care* **7**, 1129-1132, 1998
52. Eliasson B, Bjoruss E, Urbanavicius V: Hyperinsulinemia impairs gastrointestinal motility and slows carbohydrate absorption. *Diabetologia* **38**, 79-85, 1995
53. Logan RPH, Walker MM, Misiewicz JJ: Changes in the gastric distribution of *Helicobacter pylori* during the treatment with omeprazole. *Gut* **36**, 12-16, 1995
54. Kao C, Pan DY, Wang SJ, Chen GH: The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric emptying in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med* **22**, 122-125, 1995
55. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, Franceschi F, Candelli M, Sanz Torre E, Gabrielli M, Cammarota G, Armuzzi A, Pola R, Pola P, Ghirlanda G, Gasbarrini G: Insulin dependent diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **11**, 713-716, 1999
56. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitocco D, Armuzzi A, Gentiloni Silveri N, Pola P, Ghirlanda G, Gasbarrini G: Efficacy of different *Helicobacter pylori* eradication regimens in patients affected by insulin dependent diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* **3**, 260-263, 2000

---

Corrispondenza a: Prof. Paolo Cavallo Perin, U.O.A.D.U. Medicina I, A.S.O. San Giovanni Battista di Torino, Corso Bramante 88, 10126 Torino

Pervenuto in Redazione il 6/3/2001 - Accettato per la pubblicazione il 18/4/2001