

Impacto da Síndrome Metabólica Relacionada à Infecção por *Helicobacter pylori* Ativa na Hipertensão Arterial Sistêmica

Impact of Active Helicobacter pylori Infection-related Metabolic Syndrome on Systemic Arterial Hypertension

Jannis Kountouras,¹ Apostolis Papaefthymiou,^{1,2,3} Stergios A. Polyzos,³ Evangelos Kazakos,¹ Elisabeth Vardaka,^{1,4} Maria Touloumtzi,¹ Maria Tziritidou-Chatzopoulou,^{1,5} Christos Liatsos,⁶ Ioanna-Konstantina Sgantzos,⁷ Jürg Knuchel,⁸ Michael Doulberis^{1,3,8}

Second Medical Clinic, School of Medicine, Ippokraton Hospital, Aristotle University of Thessaloniki,¹ Macedônia – Grécia

Department of Gastroenterology, University Hospital of Larisa,² Larisa – Grécia

First Laboratory of Pharmacology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,³ Macedônia – Grécia

Department of Nutritional Sciences and Dietetics, School of Health Sciences, International Hellenic University,⁴ Macedônia – Grécia

School of Healthcare Sciences, Midwifery Department, University of West Macedonia,⁵ Macedônia – Grécia

Department of Gastroenterology - General Military Hospital of Athens,⁶ Atenas – Grécia

Radiology Department, University Hospital of Larisa,⁷ Larisa – Grécia

Division of Gastroenterology and Hepatology, Medical University Department,⁸ Aarau – Suíça

Ao Editor

Em sua metanálise, Huang et al.,¹ concluíram que a infecção por *Helicobacter pylori* (infecção por *H. pylori*) está positivamente associada à hipertensão arterial sistêmica, particularmente pela introdução do teste respiratório diagnóstico de 13C-ureia, significando infecção atual por *H. pylori*.

Nesse sentido, a hipertensão arterial sistêmica é um dos parâmetros mais significativos da síndrome metabólica (SM), e sua patogênese pode consistir principalmente de uma interação nociva entre mecanismos vasculares, renais, neurais e hormonais, dos quais a ativação aumentada do sistema simpático sistema nervoso (SNS) e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) predominam.² A atividade aumentada do SNS é uma característica usual de hipertensão arterial sistêmica resistente, acompanhada de aumento da liberação de norepinefrina, significando um elemento neurogênico que contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica; e a superativação do SNS está associada a morbidade e mortalidade de distúrbios cardiovasculares relacionados à SM.³ Além disso, a desregulação do SRAA, incluindo o SRAA sistêmico e cerebral, tem sido documentada como uma das principais causas de vários tipos de hipertensão arterial sistêmica; e a superativação do SRAA também contribui para a obesidade associada à SM e morbidade e mortalidade cardiovascular.⁴

Da mesma forma, a infecção por *H. pylori* também está associada a patologias sistêmicas relacionadas à SM, especialmente doenças cardiocerebrovasculares e neurodegenerativas, os desfechos da SM.⁵⁻⁸ Especificamente,

a infecção por *H. pylori* parece contribuir para a resistência à insulina (RI), o principal mecanismo subjacente responsável pela SM,⁹ que também desempenha um papel crítico na patogênese e progressão das lesões de órgãos-alvo desencadeadas pela hipertensão arterial sistêmica.¹⁰ A SM contribui para um risco aumentado de desenvolver aterosclerose,¹¹ e, nesse sentido, a invasão de *H. pylori* em ateroma foi detectada pela introdução da reação em cadeia da polimerase (PCR).¹² Foi observada a colonização direta de *H. pylori* nas paredes arteriais foi observada. *H. pylori* está associada à rigidez arterial, marcador precoce de aterosclerose sistêmica correlacionado com hipertensão arterial sistêmica e preditor independente de complicações cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Assim, o *H. pylori* tem sido associado à aterosclerose relacionada à SM por meio de uma diversidade de mecanismos envolvidos, potencialmente desencadeando hipertensão arterial sistêmica. A infecção por *H. pylori* pode estar envolvida independentemente na aterosclerose e na hipertensão arterial por meio de mecanismos distintos das causas convencionais de aterosclerose, incluindo os três fatores de risco não convencionais para doença arterial coronariana homocisteína, fibrinogênio e lipoproteína(a).^{6,13,14}

Além disso, a dislipidemia relacionada à SM está associada à hipertensão arterial sistêmica¹⁵ e, nesse sentido, a infecção crônica por *H. pylori* pode desencadear metabolismo lipídico anormal do hospedeiro, incluindo, além da lipoproteína(a) mencionada, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e colesterol total (TC),¹⁶ também citados pelos autores;¹ O HDL-C mais baixo relacionado ao *H. pylori* parece promover dislipidemia.¹⁷ Em contraste, a erradicação do *H. pylori* diminui significativamente os níveis de CT, TG, LDL-C e fibrinogênio, um fator de risco independente para doença cardiovascular,⁶ enquanto aumenta as concentrações de HDL-C.^{18,19} Além de dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica, a erradicação do *H. pylori* também melhora outros parâmetros relacionados à SM, incluindo índice de massa corporal (IMC),²⁰ RI,²¹ e status oxidante total.²² Portanto, a erradicação da infecção por *H. pylori* reduz a ocorrência de dislipidemia relacionada à SM e outros parâmetros, incluindo hipertensão arterial

Palavras-chave

Helicobacter pylori; Hipertensão; Síndrome Metabólica; Aterosclerose; Dislipidemias.

Correspondência: Jannis Kountouras •

8 Fanariou St, Byzantio. 551 33, Thessaloniki, Macedônia – Grécia
E-mail: jannis@auth.gr, ancoratus2010@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210931>

sistêmica,^{23,24} potencialmente prevenindo a ocorrência de doença cardiovascular relacionada à SM acompanhada de hipertensão arterial.

Dados recentes indicam que sarcopenia relacionada à SM, infecção por *H. pylori*, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, consumo de álcool e dieta (salgada e/ou condimentada) estão ligados a lesões pré-cancerosas da mucosa gástrica, incluindo atrofia gástrica, metaplasia intestinal e displasia.²⁵ A este respeito, evidências recentes interessantes também indicam que pacientes bariátricos com infecção por *H. pylori* apresentam taxas basais significativamente altas das lesões pré-malignas gástricas mencionadas, incluindo atrofia gástrica e metaplasia intestinal acompanhada de RI e hipertensão arterial.²⁶

Finalmente, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), recentemente renomeada como doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (DHGM), é o componente hepático da SM também associada à infecção por *H. pylori*, que parece contribuir para o seu desenvolvimento e progressão;²⁷ DHGNA/DHGM é associado a um risco aumentado de cerca de 1,6 vezes de desenvolver hipertensão arterial sistêmica; e características relacionadas à SM, incluindo IMC alto, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 no contexto da infecção por *H. pylori* apresentam uma tendência maior para o desenvolvimento de DHGNA/DHGM. A respeito disso, dados recentes indicam que a infecção por *H. pylori* está relacionada com RI e aumento da permeabilidade intestinal, o que poderia contribuir para o desenvolvimento

de DHGNA/DHGM;²⁸ e a infecção ativa por *H. pylori* é independentemente positivamente associada com a gravidade da esteato-hepatite não alcoólica e fibrose, achados que sugerem prováveis implicações clínicas.²⁷ Entre os pacientes com DHGNA/MAFLD, a prevalência de hipertensão arterial varia de 40-70%, e estudos relativos mostraram que DHGNA/MAFLD está fortemente relacionada ao risco aumentado de pré-hipertensão arterial sistêmica e hipertensão.²⁹ Em contrapartida, além da redução da referida hipertensão arterial sistêmica, a erradicação do *H. pylori* aumenta particularmente o HDL-C e reduz o LDL-C,³⁰ restaurando assim a atividade cardioprotetora da relação HDL-C/LDL-C e diminuindo o risco cardiovascular associado a DHGM.³⁰

Observando os dados mencionados, a infecção por *H. pylori* parece apresentar efeitos pleiotrópicos além do trato gastrointestinal e evidências crescentes a associam à SM, incluindo hipertensão arterial sistêmica. Mais pesquisas são necessárias, no entanto, para esclarecer o impacto potencial do *H. pylori* relacionado à SM na hipertensão arterial sistêmica, que representa um grave problema de saúde pública com alta incidência e prevalência globais que continuam aumentando e podem contribuir para a alta morbidade e mortalidade global. Identificar *H. pylori* e DHGNA/DHGM relacionados à SM e outros distúrbios relativos – como importantes fatores de risco para hipertensão arterial sistêmica – pode ser útil para melhorar a predição de risco, identificar estratégias de prevenção primária e selecionar um programa terapêutico para hipertensão arterial sistêmica.

Referências

1. Huang M, Zhu L, Jin Y, Fang Z, Chen Y, Yao Y. Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Systemic Arterial Hypertension: A Meta-Analysis [Article in English, Portuguese]. *Arq Bras Cardiol.* 2021;117(4):626-36. DOI: 10.36660/abc.20200186.
2. Gupta R, Alcantara R, Popli T, Tariq U, Sood A, Mahajan S, et al. Fribastat: A Novel Brain Aminopeptidase Inhibitor - A New Era of Antihypertensive therapy. *Curr Probl Cardiol.* 2021;100859. [PubMed]
3. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):976-90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303604.
4. Vecchiola A, Fuentes CA, Solar I, Lagos CF, Opazo MC, Muñoz-Durango N, et al. Eplerenone Implantation Improved Adipose Dysfunction Averting RAAS Activation and Cell Division. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:223. DOI: 10.3389/fendo.2020.00223.
5. Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2015;20 (Suppl 1): 40–46. DOI: 10.3389/fendo.2020.00223.
6. Kountouras J, Polyzos SA, Katsinelos P, Zeglinas C, Artemaki F, Tivras D, et al. Cardio-cerebrovascular disease and *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. *Int J Cardiol.* 2017;229:17–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265.
7. Kountouras J, Doulberis M, Polyzos SA, Katsinelos T, Vardaka E, Kountouras C, et al. Impact of *Helicobacter pylori* and/or *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome on incidence of all-cause and Alzheimer's dementia. *Alzheimer's Dement.* 2019;15(5):723–5. doi: 10.1016/j.jalz.2019.01.008.
8. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Polyzos SA, Papaefthymiou A, Katsinelos P, et al. Alzheimer's disease and gastrointestinal microbiota; impact of *Helicobacter pylori* infection involvement. *Int J Neurosci.* 2021;131(3):289–doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265301.
9. Kountouras J, Polyzos SA, Doulberis M, Zeglinas C, Artemaki F, Vardaka E, et al. Potential impact of *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome on upper and lower gastrointestinal tract oncogenesis. *Metabolism.* 2018;87:18–24. doi: 10.1016/j.metabol.2018.06.008
10. Mancusi C, Izzo R, di Gioia G, Losi AM, Barbaro E, Morisco C. Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):515-26. doi: 10.1007/s40292-020-00408-8.
11. Xu J, Kitada M, Ogura Y, Koya D. Relationship Between Autophagy and Metabolic Syndrome Characteristics in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:641852. doi: 10.3389/fcell.2021.641852. doi: 10.3389/fcell.2021.641852.
12. Kowalski M. 2001. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic. *J Physiol Pharmacol.* 2001;52 (1 Suppl1):3–31. PMID: 11795863
13. Bostom AG, Shemin D, Lapane, KL, Sutherland P, Nadeau MR, Wilson PW, et al. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: A matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996;125(1): 91–10.
14. Kountouras J, Gavalas E, Boziki M, Zavos C. *Helicobacter pylori* may be involved in cognitive impairment and dementia development through

- induction of atrophic gastritis, vitamin B-12-folate deficiency, and hyperhomocysteinemia sequence. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(3):805-7. DOI: 10.1093/ajcn/86.3.805.
15. Lillich FF, Iming JD, Proschak E. Multi-Target Approaches in Metabolic Syndrome. *Front Pharmacol.* 2021;11:554961. doi: 10.3389/fphar.2020.554961.
 16. Papamichael KX, Papaioannou GG, Karga H, Roussos A, Mantzaris CJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: Is there a link? *World J. Gastroenterol.* 2009;15:2701-2707. doi: 10.3748/wjg.15.2701.
 17. Abdu A, Cheneke W, Adem M, Belete R, Getachew A. Dyslipidemia and Associated Factors Among Patients Suspected to Have *Helicobacter pylori* Infection at Jimma University Medical Center, Jimma, Ethiopia. *Int J Gen Med.* 2020;13:311-321. doi: 10.2147/IJGM.S243848.
 18. Majka J, Róg T, Konturek PC, Konturek SJ, Bielański W, Kowalsky M, et al. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. *Med Sci Monit.* 2002;8(10):CR675-84. PMID:12388919.
 19. Pellicano R, Oliaro E, Fagoonee S, Astegiano M, Berrutti M, Saracco G, et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. *Int Angiol.* 2009; 28(6): 469-73. PMID:20087284.
 20. Jalalzadeh M, Ghadiani MH, Mousavinasab N. Association between *Helicobacter pylori* infection and body mass index, before and after eradication of infection in hemodialysis patients. *J Nephrothol.* 2012;1(3):170-6. doi:10.5812/numonthly.25560.
 21. Gen R M, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Insulin Resistance, Serum Lipids and Low-Grade Inflammation. *South Med J.* 2010;103(3):190-6. doi: 10.5812/numonthly.25560.
 22. Nazligul Y, Aslan M, Horoz M, Celik Y, Dulger AC, Celik H, et al. The effect on serum myeloperoxidase activity and oxidative status of eradication treatment in patients *Helicobacter pylori* infected. *Clin Biochem.* 2011;44(8-9):647-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.03.001.
 23. Migneco A, Ojetti V, Specchia L, Franceschi F, Candelli M, Mettimano M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Improves Blood Pressure Values in Patients Affected by Hypertension. *Helicobacter* 2003;8(6): 585-9. doi: 10.1111/j.1523-5378.2003.00180.x.
 24. Fang Y, Xie H, Fan C. Association of hypertension with *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(5):e0268686. doi: 10.1371/journal.pone.0268686.
 25. Kim YM, Kim JH, Baik SJ, Chun J, Youn YH. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity as Novel Risk Factors for Gastric Carcinogenesis: A Health Checkup Cohort Study. *Front Oncol.* 2019;9:1249. doi: 10.3389/fonc.2019.01249
 26. Douberis M, Pierre NT, Manzini G, Papaefthymiou A, Kountouras J, Klukowska-Rotzlwer J, et al. *Helicobacter pylori*-Related Metabolic Parameters and Premalignant Gastric Mucosoidoi: 10.3389/fonc.2019.01249a Histological Lesions in Swiss Bariatric Patients. *Microorganisms.* 2021;9(7):1361. doi: doi: 10.3390/microorganisms9071361. 10.3390/microorganisms9071361.
 27. Douberis Mdoi: 10.1097/MD.00000000000026706., Srivastava S, Polyzos SA, Kountouras J, Papaefthymiou A, Klukowska-Rotzlwer J, et al. Active *Helicobacter pylori* Infection is Independently Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *J Clin Med.* 2020;9(4):933.
 28. Wei L, Ding H-G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(31):e26706. doi: 10.1097/MD.00000000000026706.
 29. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, Blaha MJ, Agatston AS, Feldman T, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. *J Hypertens.* 2015;33(6):1207-14. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.
 30. Adachi K, Mishiro T, Toda T, Kano N, Fujihara H, Mishima Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on serum lipid levels. *J Clin Biochem Nutr.* 2018;62(3):264-9. doi: 10.3164/jcbn.17-88

