

Evaluación del impacto de la infección por *Strongyloides stercoralis* sobre la diabetes mellitus tipo 2

Daniel Galvis Andreu

Supervisor: Dr. Fernando Salvador Vélez

Tutor UAB: Dr. Jordi Casal i Fàbrega

Noviembre 2020

Daniel Galvis Andreu



53761490 W

Fernando Salvador Vélez



Jordi Casal i Fàbrega

JORDI CASAL
FABREGA -
DNI
40284841L

Firmado digitalmente
por JORDI CASAL
FABREGA - DNI
40284841L
Fecha: 2020.11.05
08:06:06 +01'00'

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento a Fernando Salvador, el director y supervisor de este trabajo. En todo momento he tenido a mi lado a un gran profesional, que me ha aconsejado y me ha proporcionado ayuda siempre que lo he necesitado.

ÍNDICE

ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
<i>STRONGYLOIDES STERCORALIS</i>	3
<i>Descripción general</i>	3
<i>Ciclo de vida</i>	4
<i>Epidemiología</i>	6
<i>Sintomatología</i>	7
<i>Diagnóstico</i>	9
<i>Tratamiento</i>	10
DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	10
<i>Descripción general</i>	10
<i>Epidemiología</i>	11
<i>Sintomatología</i>	12
<i>Diagnóstico</i>	12
<i>Tratamiento</i>	13
RELACIÓN ENTRE ESTRONGILOIDIASIS Y DIABETES MELLITUS TIPO 2	13
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS.....	15
MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
<i>Diseño del estudio</i>	16
<i>Pacientes</i>	16
<i>Análisis estadístico</i>	17
<i>Declaración ética</i>	17
RESULTADOS	18
<i>Perfiles clínicos de los casos</i>	20
<i>Resultados del análisis estadístico univariado</i>	20
DISCUSIÓN.....	23
<i>Limitaciones</i>	24
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

ABSTRACT

Introducción. La estrongiloidiasis es una enfermedad causada por *Strongyloides stercoralis*, un parásito capaz de autoinfectar y persistir en su hospedador. Suele ser asintomática y los casos graves suelen darse en inmunodeprimidos, aunque son poco frecuentes. Estudios previos han abordado la relación de la infección con la diabetes mellitus tipo 2: unos sugieren una asociación positiva en la que el parásito protege al individuo de la diabetes; otros, una asociación negativa en la que la comorbilidad conduce a un estado crónico de la infección.

Materiales y métodos. Se ha realizado un estudio retrospectivo en el que se han revisado las historias clínicas de una muestra de 192 pacientes: 96 infectados (casos) y 96 no infectados (controles). Fueron atendidos en el año 2019 por el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebron y la Unidad de Medicina Tropical Vall d'Hebron-Drassanes, bajo el Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de Salud (PROSICS). A partir de las variables epidemiológicas y clínicas recogidas, se ha realizado un análisis estadístico con el programa SPSS para determinar si la asociación entre las dos patologías es o no significativa.

Resultados. Del total de participantes, la mayoría fueron hombres (103, 53.60%) con una edad media de $42.86 \pm DE 14.16$ años. En orden de mayor a menor frecuencia, los pacientes procedían de: América Central y América del Sur (98, 51.04%), África (39, 20.31%), Asia (36, 18.75%), Europa (17, 8.85%) y origen desconocido (2, 1.04%). De los que eran inmigrantes, el tiempo medio transcurrido desde su salida fue de entre 10 y 11 años, y 88 de ellos (45.80%) volvieron a su país de origen en algún momento (VFR).

12 pacientes (6.30%) eran diabéticos; 31 (16.10%) presentaban hipertensión arterial; 29 (15.10%), dislipemia; 10 (5.20%), patología tiroidea; 24 (12.50%) estaban afectados por Chagas; 15 (7.80%), por esquistosomiasis; 6 (3.10%), por tuberculosis; y 11 (5.70%), por VIH. Además, 34 (17.70%) fumaban y 22 (11.50%) tomaban alcohol de forma habitual.

Al comparar casos y controles en el análisis estadístico univariado, ningún valor P fue significativo ($P < 0.05$).

Conclusiones. Los resultados obtenidos en el presente estudio no confirman ningún tipo de relación entre ambas patologías.

Palabras clave: *Strongyloides stercoralis*, Estrongiloidiasis, Diabetes mellitus tipo 2

INTRODUCCIÓN

Strongyloides stercoralis

Descripción general

Strongyloides stercoralis es un helminto que pertenece al filo de los nematodos. Los nematodos se diferencian de otros filos de helmintos en que tienen forma de cilindro. De hecho, también se conocen como “gusanos cilíndricos”; mientras que los platelmintos son “gusanos planos” (About Parasites, 2020).

Por lo general, los helmintos son organismos parásitos; aunque pueden desarrollarse también de forma libre, sin necesidad de un hospedador. Por esta razón, puede decirse que se trata de parásitos facultativos (Hunt *et al.*, 2016): no obligados al parasitismo para el desarrollo de sus funciones vitales.

Es importante destacar que principalmente las hembras son las que protagonizan la parasitosis; mientras que los machos son de vida libre. Estas diferencias son apreciables también a nivel morfológico: la longitud de los gusanos adultos de vida parasitaria es mayor que la longitud de los de vida libre. La razón de esta variación es que los de vida libre han accedido a la fase adulta directamente sin atravesar el estadio de larva filariforme; mientras que los de vida parasitaria han completado todas las fases larvarias (Viney, 2017). Por eso, un macho generalmente es del mismo tamaño que una larva rhabditiforme y más corto que una larva filariforme o una hembra de vida parasitaria.

También existen diferencias reproductivas en función de dónde se encuentra la hembra. Por un lado, la hembra de vida libre puede reproducirse con el macho de vida libre mediante reproducción sexual; por otro lado, la hembra de vida parasitaria con poca probabilidad encuentra machos en el entorno gastrointestinal y ha de recurrir a un tipo de reproducción asexual conocida como partenogénesis. En el apartado siguiente, que trata específicamente sobre el ciclo de vida de *Strongyloides stercoralis*, se profundiza detalladamente en las distintas estrategias de reproducción.

La enfermedad resultante de la infección por *Strongyloides stercoralis* se denomina estrongiloidiasis.

Ciclo de vida

El ciclo de vida de *Strongyloides stercoralis* (Fig. 1) puede comenzar en el suelo (Jourdan *et al.*, 2018) si una hembra de vida libre se ha reproducido con un macho de vida libre. O bien, puede comenzar en el duodeno de un individuo infectado si una hembra lo está parasitando y ha recurrido a la partenogénesis para reproducirse (Page, Judd and Bradbury, 2018). Por esta razón, se trata de un ciclo heterogónico, que alterna etapas parasíticas con etapas de vida libre.

En ambos casos, tanto en el de la reproducción sexual de gusanos de vida libre como en el de la reproducción asexual de gusanos de vida parasitaria, se produce una nueva generación de larvas. En el primer estadio, se denominan rabditoides o larvas rabditiformes. Las producidas fuera del individuo se encuentran en el suelo; mientras que las producidas en el intestino, más en concreto en el duodeno, llegan al suelo a través del ano con las heces.

Tras esta fase, las larvas rabditiformes tienen dos opciones: convertirse directamente en adultos de vida libre o convertirse en larvas filariformes, de vida parasitaria y con capacidad infectiva. Desarrollarse de una u otra forma depende de factores externos, es decir, de si las condiciones del entorno favorecen el parasitismo de un hospedador o no. En caso de convertirse en adultos de vida libre, pueden reproducirse para dar lugar a nuevos rabditoides; mientras que, si se convierten en larvas filariformes, su objetivo es totalmente distinto: infectar nuevos individuos mediante la penetración activa transcutánea. De aquí proviene la medida preventiva de no caminar descalzo (*Strongyloidiasis Epidemiology & Risk Factors*, 2020), pues cualquier individuo sano que camine con los pies desnudos en ecosistemas donde habita el parásito es susceptible de adquirirlo.

Una vez la larva filariforme ha conseguido penetrar en la dermis del individuo, se inicia el ciclo de Loos. El parásito circula a través del torrente sanguíneo hasta llegar a los pulmones. Entonces atraviesa la pared del alvéolo y asciende por el árbol respiratorio en sentido contrario a la entrada de oxígeno hasta alcanzar el punto en que puede acceder al sistema digestivo por deglución. Finalmente, la larva llega al intestino, donde termina su fase larvaria y da comienzo su fase adulta.

Durante este último estadio, el parásito finaliza su desarrollo y vuelve a iniciar el ciclo.

Y, puesto que se trata de un parásito con capacidad de autoinfección, no todas las larvas rhabditiformes que se producen en el intestino por partenogénesis han de ser siempre expulsadas al exterior; sino que pueden quedarse en él hasta convertirse en larvas filariformes, volver a entrar en el sistema circulatorio e iniciar nuevamente el ciclo de Loos. La autoinfección puede ser: interna, si las larvas filariformes atraviesan la pared intestinal; o externa, si atraviesan la piel perianal.

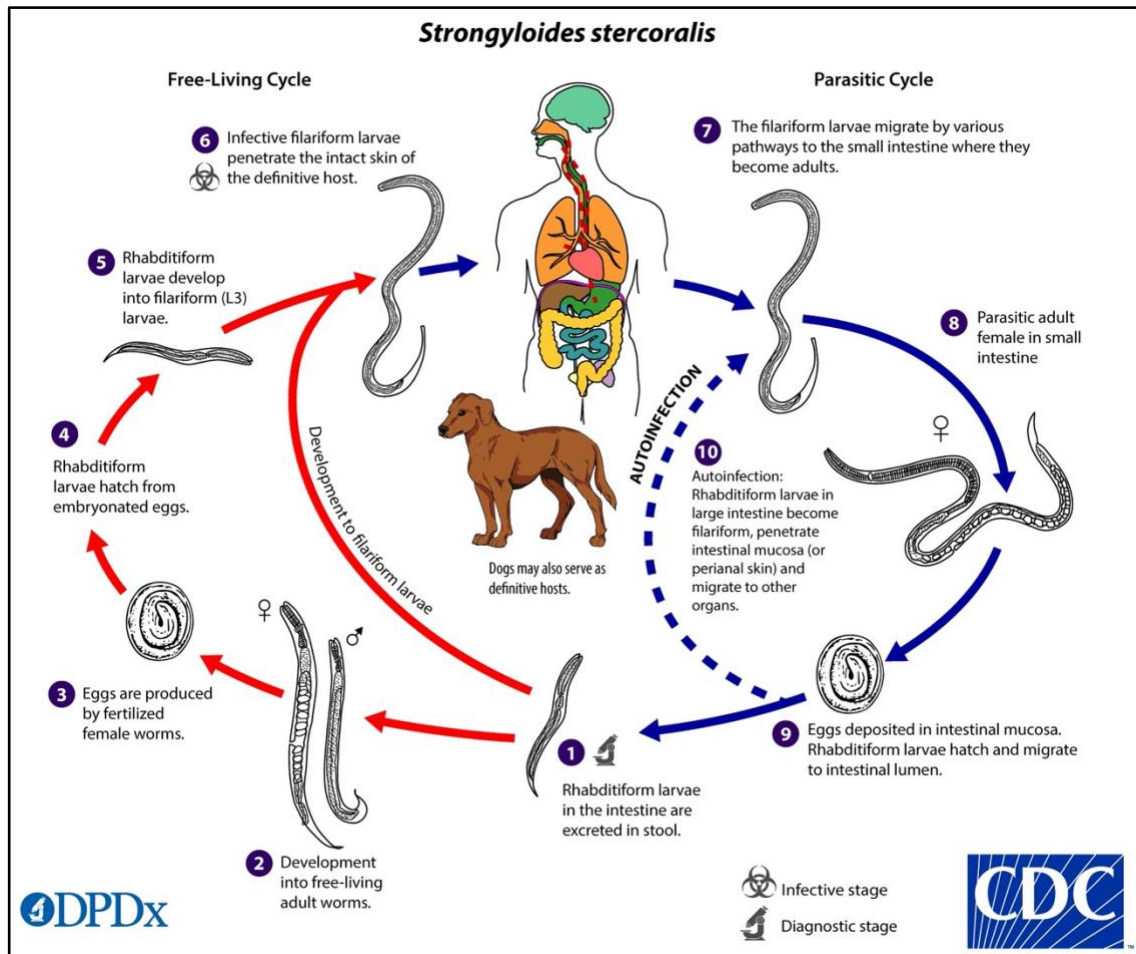


Figura 1. Ciclo de vida de *Strongyloides stercoralis*. Imagen extraída de www.cdc.gov.

Una vez visualizado el ciclo de vida de *Strongyloides stercoralis*, se comprenden mejor las vías de transmisión del parásito.

La forma de transmisión principal es a través de piel; cualquier contacto directo con el suelo puede terminar en infección. Aunque hay otras dos formas minoritarias: vía oral, las larvas procedentes de alimentos que han estado en contacto con aguas o suelos

contaminados atraviesan la mucosa orofaríngea; y trasplante de órganos (Le *et al.*, 2014), actividad propia de países de rentas altas.

Epidemiología

La mayoría de los casos diagnosticados se concentra en países de zonas tropicales y subtropicales. El número estimado de individuos infectados en todo el mundo oscila entre los 30 y los 100 millones, y la prevalencia en algunas áreas llega a alcanzar el 60% de la población (McGuire, Welch and Melzer, 2019).

Por el contrario, en países de climas templados o fríos se dan relativamente pocos casos. Y, en realidad, los que se diagnostican suelen ser en pacientes procedentes de regiones endémicas (Salvador *et al.*, 2019).

Pueden deducirse, *grosso modo*, tres principales factores por los que esta enfermedad afecta en unos países con mayor gravedad que en otros.

El primer factor depende totalmente del parásito. *Strongyloides stercoralis* forma parte de ecosistemas de condiciones climáticas cálidas y húmedas (Schär *et al.*, 2013).

En segundo lugar, hay un desconocimiento acerca de la estrongiloidiasis, así como de otras enfermedades infecciosas. La falta de concienciación conduce a no adoptar medidas preventivas para evitar la infección, e incluso a no asistir a un centro sanitario por la aparente levedad de los síntomas que pueden presentar los casos (Krolewiecki and Nutman, 2019).

Por último, los hábitos culturales, como caminar descalzo, aumentan el riesgo de infección. No se trata únicamente de conocer la enfermedad y concienciarse para eludir el parásito o mitigar sus efectos, sino de cambiar ciertos comportamientos que pueden suponer una grave amenaza para la salud pública. Aunque es cierto que en muchas ocasiones este ejemplo no se da por razones culturales, sino por malos hábitos higiénicos o por razones socioeconómicas (Beknazarova, Whiley and Ross, 2016).

Este mismo año la OMS ha incluido esta enfermedad infecciosa en el grupo de Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) (*Strongyloidiasis*, 2020). A pesar de afectar a decenas de millones de personas en todo el mundo, no se destinan suficientes recursos a investigación y desarrollo de nuevos tratamientos ni al diseño de medidas preventivas.

Este desinterés se comprende mejor cuando se contextualiza la enfermedad: los países con incidencia y prevalencia más altas son generalmente países de rentas bajas si se atiende a una clasificación según ingresos.

El problema de algunas ETD como la estrongiloidiasis y otras enfermedades similares, como la enfermedad de Chagas o la esquistosomiasis, es que pueden perdurar durante mucho tiempo (Mora Carpio and Meseeha, 2020). De esta manera, la baja calidad de vida de los pacientes afectados por este tipo de enfermedades se traduce en un desarrollo deficiente del país a nivel económico y social.

Sintomatología

La estrongiloidiasis es una parasitosis que puede producirse tanto en humanos como en perros y gatos (White, Whiley and Ross, 2019). En concreto, se trata de una geohelmintiasis, pues forma parte del grupo de infecciones causadas por helmintos transmitidos desde el suelo (Gunathilaka *et al.*, 2020).

Para abordar de forma más clara la sintomatología (Nutman, 2017) de esta geohelmintiasis, se explican por un lado los daños ocasionados por formas larvarias del gusano y, por otro, los ocasionados por formas adultas.

El primer daño que se produce tiene que ver con la vía de entrada de la larva filariforme, dependiendo de la zona de la piel con la que el parásito ha entrado en contacto: pies, manos, espalda, nalgas, o la mucosa orofaríngea en el caso de transmisiones orales. Es posible que la penetración cause daños mecánicos en la dermis, como eritemas e incluso infecciones secundarias, por ejemplo, bacterianas.

Siguiendo el ciclo de Loos, la próxima penetración de la larva se produce desde los vasos sanguíneos hasta el alvéolo. Con lo cual, de nuevo, existe la posibilidad de sufrir pequeñas hemorragias y erosiones inflamatorias, además de reacciones alérgicas a las larvas en su tránsito por el pulmón.

El último daño ocasionado por larvas sucede cuando las resultantes de la partenogénesis no son expulsadas con las heces, sino que atraviesan la pared intestinal o la piel perianal hacia los vasos sanguíneos. Las consecuencias mecánicas provocadas en este momento en el sistema digestivo y en el ano son similares a las del respiratorio y la zona de la piel que ha servido como vía de entrada, respectivamente.

En cuanto a los gusanos adultos, es decir, larvas filariformes que han culminado su desarrollo en el intestino completando el ciclo de Loos, los efectos que provocan no son debidos a atravesamientos ni penetraciones. En este caso, las inflamaciones son provocadas por migraciones del parásito por el tracto digestivo.

La infección por *Strongyloides stercoralis* suele ser clínicamente asintomática; pero, en caso contrario, los efectos percibidos por el individuo infectado pueden ser: prurito o urticaria en los puntos de penetración acompañado de dolor por inflamación o incluso por infección secundaria; tos, sibilancias, fiebre y neumonía eosinofílica, lo que se conoce como síndrome de Löffler, una reacción del tejido respiratorio en respuesta a una infestación parasitaria; y dolor abdominal, duodenitis y síndrome diarreico intermitente.

En el caso de transmisiones orales, los síntomas constituyen el denominado síndrome de Wacana: dolor de garganta u odinofagia, y posible sangrado en esta zona.

Éste es el cuadro clínico de un individuo infectado sintomático con un sistema inmunológico competente.

Por otro lado, la estrongiloidiasis severa se suele dar en individuos con sistemas inmunológicos deprimidos; aunque estos cuadros clínicos son poco frecuentes.

Existen dos situaciones, no excluyentes la una de la otra, que incrementan la gravedad de la afección: hiperinfestación y estrongiloidiasis diseminada (ED).

Un sistema inmune debilitado no es capaz de controlar eficientemente la carga parasitaria. Por tanto, si se produce la autoinfección, es decir, la penetración de larvas filariformes a través de la pared intestinal o la piel perianal para reiniciar el ciclo de Loos, el número de gusanos se multiplicará de manera insostenible para un hospedador de estas características. Este fenómeno se conoce como hiperinfestación y es una de las consecuencias más graves en pacientes con estrongiloidiasis severa (Keiser and Nutman, 2004).

A su vez, se han dado casos en los que durante la circulación del parásito por el torrente sanguíneo no sólo se han visto afectados el tracto respiratorio y el digestivo; sino que, en ocasiones, otras regiones del organismo también han sufrido daños, como por ejemplo el sistema nervioso central, el hígado o el corazón. Este fenómeno se conoce como estrongiloidiasis diseminada (ED) y puede suceder al mismo tiempo que la hiperinfestación. De hecho, es más probable que el parásito se disemine a otros sistemas del organismo cuando hay una carga elevada de larvas circulando.

Los factores de riesgo para la estrongiloidiasis severa son algunos tipos de inmunosupresión, especialmente el tratamiento con corticoides y el trasplante de órgano sólido o hematopoyético, así como la infección por HTLV-1 (Carvalho and Da Fonseca Porto, 2004).

En efecto, mientras que la tasa de letalidad en pacientes con un sistema inmunológico fuerte es muy baja; en pacientes inmunodeprimidos puede llegar a ser del 70%. Uno de los aspectos de la autoinfección que dispara el índice de letalidad en este grupo de individuos es que las larvas pueden llevar consigo enterobacterias desde el intestino hacia diferentes órganos causando sepsis, neumonía o meningitis (Mukaigawara M, Narita M, Shiiki S, Takayama Y, Takakura S, 2020).

Diagnóstico

Las técnicas para el diagnóstico de *Strongyloides stercoralis* (Requena-Méndez *et al.*, 2013) pueden clasificarse en tres principales grupos.

En primer lugar, las técnicas de detección directa. Este grupo engloba las distintas metodologías que implican una identificación de larvas en heces por observación directa mediante microscopio. Estas técnicas pueden subclasificarse, a su vez, en: técnicas de concentración, como la técnica del formol-éter; y técnicas de recuperación larvaria, como el embudo de Baermann y el cultivo específico en placa, que puede contener agar nutritivo o carbón vegetal, por ejemplo. Todas ellas ofrecen un diagnóstico de confirmación.

En cuanto a las técnicas de recuperación larvaria, es importante no refrigerar ni fijar las muestras previamente a la detección, ya que es necesario que las larvas no hayan sido inmovilizadas y puedan migrar al agua durante la sedimentación para su recolección.

Asimismo, pueden sumarse a esta lista la aspiración o biopsia duodenal y la observación de lavados bronquiales, esputos y otros líquidos corporales donde la larva es detectable si el paciente padece una hiperinfestación.

En segundo lugar, las técnicas serológicas. El objetivo es la detección en sangre de anticuerpos frente al parásito. Su principal desventaja es que detecta tanto infecciones pasadas como infecciones activas. Por tanto, no es la técnica *gold standard* de confirmación, pero sí la más utilizada. En este caso, se trata de un método indirecto.

En tercer lugar, las técnicas moleculares. Básicamente, se utilizan métodos moleculares para identificar material genético del parásito. La principal tecnología de biología molecular es la PCR. Estas pruebas suelen realizarse en centros de referencia para investigación, pero no en la práctica clínica habitual.

Tratamiento

El antiparasitario prescrito para acabar con la infección por *Strongyloides stercoralis* es la ivermectina (Luvira, Watthanakulpanich and Pittisuttithum, 2014). Aunque no es un fármaco antihelmíntico exclusivo para esta enfermedad, sino que también se utiliza para combatir otra parasitosis llamada oncocercosis, conocida popularmente como ceguera de los ríos.

En el caso de la estrongiloidiasis, la ivermectina actúa sobre los gusanos adultos establecidos en el intestino destruyéndolos. De manera que, si no se ha dado autoinfección y posible hiperinfestación consecuente, la ivermectina es capaz de curar por completo al paciente infectado.

El tratamiento con ivermectina dura entre 1 y 2 días, aunque en casos de hiperinfestación requiere ser prolongado (Mejia and Nutman, 2012).

En su defecto, si no se dispone de ivermectina o el paciente no puede consumirla por otros motivos, el tratamiento con albendazol durante 7 días constituye la mejor alternativa.

Cualquier paciente con estrongiloidiasis debe someterse a tratamiento. Y, aunque se dispone de estas dos alternativas, el éxito es sustancialmente mayor para la ivermectina respecto del albendazol (Henriquez-Camacho *et al.*, 2016).

Diabetes mellitus tipo 2

Descripción general

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica del metabolismo que se caracteriza por la hiperglucemia, es decir, un exceso de glucosa en el organismo debido a una falta de secreción de insulina o a una deficiencia en su acción (Schmidt, 2016).

Existen distintos tipos de diabetes mellitus (de ahora en adelante DM). En este trabajo se aborda la DM tipo 2. Su tratamiento, a diferencia del de la DM tipo 1, no es dependiente

de la inyección de insulina. El problema no es la falta de la hormona; sino su mal funcionamiento, normalmente a causa de que el organismo se ha vuelto resistente a ésta. Por eso, en estos casos, el tratamiento suele consistir en una dieta hipoglucémica combinada con actividad física e hipoglicemiantes orales (*Diabetes*, 2020).

Epidemiología

Actualmente, la DM afecta a 382 millones de personas en todo el mundo. El número de casos ha aumentado en, al menos, un 90% desde comienzos del siglo XXI (Klonoff, 2009) y se prevé que siga haciéndolo hasta en un 50% en las próximas décadas (Rowley *et al.*, 2017).

Años atrás, éste era un problema relativo a países de rentas altas, ya que se trata de una enfermedad provocada en gran medida por su estilo de vida. Pero, así como la globalización ha permitido la reducción de la pobreza a nivel global, también ha llevado a países de rentas bajas a un nuevo marco caracterizado por mayores índices de prevalencia de enfermedades no infecciosas y a un aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Los factores de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2 pueden ser biológicos, psicosociales y relacionados con el estilo de vida.

En primer lugar, los factores de riesgo biológicos atienden a la expresión genética de un individuo en particular. Estos son, básicamente, el índice de masa corporal, la distribución de la grasa y el balance de hormonas.

En segundo lugar, los psicosociales son aquellos que vienen determinados por el estatus socioeconómico, el estrés laboral y la privación del sueño. En función de la cultura de un país, estos factores varían considerablemente.

En tercer lugar, los factores relacionados con el estilo de vida podrían encasillarse en el grupo de factores psicosociales; pero conviene hacer una distinción para destacarlos. Son el sedentarismo, el tabaquismo, el alcoholismo y la obesidad. Este último, en concreto, es un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de la enfermedad. De hecho, algunos estudios han hallado una correlación significativa entre la prevalencia de obesidad y la de DM tipo 2 (Kautzky-Willer, Harreiter and Pacini, 2016).

Considerando el sexo biológico y el género, la incidencia es diferente para hombres y mujeres, partiendo de la base de que no presentan las mismas condiciones biológicas y,

según en qué países, tampoco las mismas condiciones sociales: tanto la obesidad como la discriminación social son más frecuentes en mujeres. Sin embargo, a nivel mundial se diagnostica DM a más hombres.

En cuanto a la edad, la DM tipo 2 suele diagnosticarse en adultos, especialmente en ancianos (Scheen, Paquot and Bauduceau, 2014); aunque su prevalencia es creciente en niños y adolescentes (Kao and Sabin, 2016; Temneanu, Trandafir and Purcarea, 2016).

Al tratarse de una enfermedad estrechamente relacionada con el estilo de vida, por muy alta que sea su incidencia, su prevención es aparentemente sencilla. Un individuo puede reducir o eliminar su propensión a la DM tipo 2 cambiando sus malos hábitos por dietas bajas en azúcares, ejercicio físico y abstinencia de alcohol y tabaco (Conway *et al.*, 2018).

Sintomatología

El síntoma más claro de DM es la hiperglucemia. Ésta suele venir acompañada de poliuria y polidipsia, es decir, de un aumento del volumen de orina y de sed, respectivamente. Estos son los primeros signos en el corto plazo.

En el largo plazo, la DM puede incluir retinopatías con posible pérdida de visión, nefropatías y neuropatías. Y, si no se controla, puede acarrear consecuencias muy graves y potencialmente mortales: ceguera, amputaciones, insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares (Pippitt *et al.*, 2016).

Diagnóstico

La prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) se utiliza tanto para diagnosticar DM tipo 2 en pacientes enfermos como para detectar el riesgo de individuos sanos de padecer esta enfermedad en el futuro (Edelman *et al.*, 2004). Ésta es la técnica diagnóstica principal y consiste en medir la cantidad de glucosa adherida a la hemoglobina de los glóbulos rojos (Diabetes, 2013). Un paciente diagnosticado y en tratamiento ha de realizarse esta prueba al menos dos veces por año.

En caso de que, por distintos motivos, no pueda someterse a la prueba de hemoglobina glicosilada, si el paciente presenta la sintomatología expuesta en el apartado anterior y se encuentran altos niveles de glucosa en su análisis de sangre, esto puede orientar el diagnóstico.

Tratamiento

Como se ha mencionado en el primer apartado, mantener una dieta sana y realizar ejercicio físico de forma regular son dos factores clave para controlar la hiperglucemia en el caso de individuos enfermos, y para prevenirla en el caso de individuos sanos.

Si esto no es suficiente, es necesario administrar al paciente fármacos hipoglicemiantes orales. La metformina es uno de los más eficaces y seguros: actúa en el hígado y en el intestino (McCreight, Bailey and Pearson, 2016), inhibiendo la producción de glucosa e incrementando la sensibilidad del organismo a la insulina. Pero éste no es el único, existen muchos más y se clasifican en distintos grupos de acuerdo con su mecanismo y diana de acción. Así pues, otro ejemplo bastante conocido y ampliamente utilizado es la glicazida.

Para medir la efectividad del tratamiento se utiliza la prueba diagnóstica de la hemoglobina.

Es importante insistir en que, a diferencia de la DM tipo 1, la DM tipo 2 no es insulino-dependiente. En principio, la inyección de insulina no es necesaria para la supervivencia del individuo; aunque, en ocasiones, sí se utiliza para reducir los niveles de glucosa en sangre.

Relación entre estrongiloidiasis y diabetes mellitus tipo 2

La estrongiloidiasis y la DM tipo 2 son enfermedades muy diferentes. La primera está producida por la infección del parásito *Strongyloides stercoralis* y es común en países de rentas bajas; la segunda es un trastorno metabólico no infeccioso y está propiciado por el estilo de vida propio de países de rentas altas.

Como se ha mencionado en los apartados anteriores, la semejanza cada vez mayor del estilo de vida de los países de rentas bajas al de países de rentas altas también ha supuesto un incremento de la prevalencia de DM tipo 2. Ahora, en estos países, coexisten las dos enfermedades que constituyen el tema de este trabajo; y, habiendo hecho presentación de ambas anteriormente, es en esta sección donde se presenta la hipótesis: ¿existe algún tipo de relación entre la estrongiloidiasis y la DM tipo 2?

En estudios anteriores, en los que se ha trabajado con pacientes afectados por las dos enfermedades, se ha observado que podrían guardar algún tipo de relación (Hays *et al.*,

2017). Algunas investigaciones proponen una asociación con efectos positivos, es decir, el parásito reduciría el impacto de los daños causados por el trastorno metabólico; mientras que otras investigaciones plantean un enfoque prácticamente contrario: la DM impediría la desinfestación del paciente y conduciría a un estado crónico de la infección.

En cuanto a la asociación con efectos positivos, algunos autores se remontan a la “hipótesis de la higiene” para sentar las bases de su propuesta. El enunciado de ésta es que la exposición a agentes infecciosos es fundamental en el desarrollo del sistema inmunológico (Maizels, Mcsorley and Smyth, 2014). En este grupo de patógenos también podrían incluirse los helmintos: tienen un efecto de inmunomodulación en sus hospedadores confiriéndoles protección frente a enfermedades alérgicas y autoinmunes (Tracey, McDermott and McDonald, 2016).

Teóricamente, la DM tipo 2 no es una enfermedad alérgica ni autoinmune, puesto que se define como un trastorno metabólico; aunque es propio de esta enfermedad activar la producción de citoquinas proinflamatorias y la infiltración de macrófagos y linfocitos T en el tejido adiposo. De alguna manera, se trata de una patología que altera el sistema inmunológico innato. Por esta razón, la DM tipo 2 puede ser susceptible de clasificarse en el conjunto de enfermedades frente a las que la infección por *Strongyloides stercoralis* puede proporcionar algún tipo de protección. De hecho, en pacientes infectados por el parásito y diabéticos al mismo tiempo, la desinfestación podría contribuir al desarrollo de la DM según algunos autores (Rajamanickam *et al.*, 2019).

En un ensayo, individuos que presentaban comorbilidad de estrongiloidiasis y DM tipo 2 fueron examinados antes y después del tratamiento con antihelmínticos. Los resultados mostraron un incremento en el panel de citoquinas proinflamatorias. Así se extrajo la conclusión de que el parásito tiene un efecto protector frente a la DM, aunque se desconoce el mecanismo biológico por el cual tiene lugar esta inmunomodulación (Rajamanickam *et al.*, 2020).

En la misma línea del estudio anterior, otros investigadores han llevado a cabo ensayos con ratones infectados con otra especie del género *Strongyloides*, en concreto con *Strongyloides venezuelensis*. Los resultados de la infección muestran una modificación de la microbiota intestinal en los ratones, protagonizada por un incremento en la población de especies de *Lactobacillus*. Estos cambios desencadenan vías antiinflamatorias que contrarrestan la producción de citoquinas proinflamatorias (Pace *et al.*, 2018).

En cuanto a la asociación con efectos negativos, algunos autores rebaten los argumentos anteriores señalando que la supuesta protección del parásito sólo se da en infecciones severas, las cuales son la minoría, porque dicha protección está estrechamente relacionada con el número de eosinófilos (Hays *et al.*, 2016). Sin embargo, la mayoría de los casos de estrongiloidiasis no presentan una eosinofilia tan pronunciada o incluso la que presentan no se debe al parásito en sí, sino a otras afecciones. Por estos motivos, unos tratan de desmontar el efecto protector que otros atribuyen al parásito y a su efecto de inmunomodulación.

Además, según otro ensayo en el que participaron 92 pacientes que presentaban la comorbilidad de interés, la DM tipo 2 fue considerada como un factor de riesgo para el tratamiento con ivermectina (Hays, Esterman and McDermott, 2015). Existen dos razones por las que el trastorno metabólico conducía al fracaso del antihelmíntico: la interacción de la ivermectina con fármacos antidiabéticos como metformina o glicazida, y la mala absorción de la ivermectina en el intestino debido a la alteración de la microbiota provocada por la DM.

En conclusión, los hallazgos presentados no son excluyentes los unos de los otros; pues la relación que guardan estas dos afecciones es definitivamente compleja y multifactorial (Wiria *et al.*, 2015).

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

España tiene una tasa de inmigración elevada. Muchos inmigrantes proceden de países donde la estrongiloidiasis es endémica. Esta enfermedad es, por tanto, un diagnóstico frecuente en las Unidades de Medicina Tropical. Por otro lado, los inmigrantes se adaptan al estilo de vida del país de acogida, por lo que también desarrollan enfermedades metabólicas como la DM tipo 2. Luego en este contexto se puede observar la coexistencia de las dos patologías en población inmigrante. Estudios anteriores sugieren el posible impacto de una sobre la otra y viceversa, aunque no son concluyentes.

El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de la estrongiloidiasis en la aparición de patologías metabólicas como la DM tipo 2 en pacientes inmigrantes

atendidos por el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebron y la Unidad de Medicina Tropical Vall d'Hebron-Drassanes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de casos y controles realizado en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebron y en la Unidad de Salud Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, ambos incluidos en el Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de la Salud (PROSICS).

Pacientes

Para seleccionar tanto los casos como los controles, se solicitó al Servicio de Microbiología del Hospital Universitari Vall d'Hebron un registro de los pacientes a los que se les había realizado una serología de *Strongyloides stercoralis* por cualquier motivo durante el año 2019. Se consideraron casos aquellos pacientes con una serología positiva, mientras que los controles fueron aquellos con una serología negativa. Durante este periodo, la serología utilizada fue *SciMedx Strongyloides serology microwell ELISA* (*SciMedx Corporation, Denville, NJ, United States*). Para aumentar la probabilidad de que los casos positivos fueran estrongiloidiasis confirmadas (especificidad alrededor del 100%), se consideró positiva la serología con una densidad óptica igual o mayor a 2.00.

Una vez seleccionados los casos (pacientes con serología positiva), se seleccionaron de manera aleatoria los controles de entre los pacientes con serología negativa con una ratio caso:control de 1:1 y apareados por sexo y edad.

Se revisaron las historias clínicas tanto de los casos como de los controles, recogiendo las siguientes variables:

1. Variables epidemiológicas.
 - a. Edad y sexo.
 - b. País de origen, fecha de salida y VFR (*Visiting Friends and Relatives*).
2. Variables clínicas directamente relacionadas con *Strongyloides stercoralis*.
 - a. Serología.

- b. Coproparasitología.
 - c. Eosinofilia: células y porcentaje.
 - d. Tratamiento.
 - e. Otras infecciones.
3. Variables clínicas directamente relacionadas con la DM tipo 2.
- a. Diagnóstico y tratamiento.
 - b. Hipertensión arterial y tratamiento.
 - c. Dislipemia y tratamiento.
 - d. Otras enfermedades concomitantes.
 - e. Consumo de tabaco y alcohol.

Análisis estadístico

La base de datos se diseñó en Microsoft Excel y, una vez completada, se trasladó al paquete estadístico SPSS para poder realizar el análisis.

Las variables cualitativas fueron expresadas en números absolutos y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas fueron expresadas con parámetros estadísticos como media y desviación estándar.

Para la comparación de las variables cualitativas utilizó la prueba de chi-cuadrado (χ^2) y para la comparación de variables cuantitativas, la prueba de la U de Mann-Whitney.

Los resultados se consideraron estadísticamente significativos si el p-valor era menor que 0.05 ($P < 0.05$).

Declaración ética

El protocolo de este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Vall d'Hebron. El consentimiento verbal se consideró adecuado, ya que la información de los pacientes se introdujo en la base de datos con un sistema de codificación con la finalidad de proteger los datos personales de cada paciente.

RESULTADOS

Durante el año 2019 se realizó la serología de *Strongyloides stercoralis* a un total de 747. De estos, resultó positiva en 96 (12.8%) pacientes, que fueron definidos como casos. De entre los pacientes con serología negativa, se seleccionaron de manera aleatoria 96 controles. Por tanto, se incluyeron en el estudio un total de 192 pacientes. En cuanto a la información epidemiológica, había 89 mujeres (46.40%) y 103 hombres (53.60%). Las edades comprendidas varían desde los 19 hasta los 81 años, con una edad media de 42.86 \pm DE 14.16 años.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, las frecuencias y porcentajes se presentan en la Tabla 1. Bolivia es el país de origen más frecuente (50 pacientes, 26.00%); aunque los datos se observan mejor si se agrupan por regiones: 98 pacientes (51.04%) proceden de América Central y América del Sur; 39 (20.31%), de África; 36 (18.75%), de Asia; 17 (8.85%), de Europa; y 2 (1.04%) son de origen desconocido. Asimismo, la media de los meses transcurridos desde la salida del país es de 129.86, es decir, de entre 10 y 11 años. Finalmente, cerca de la mitad de la muestra (88 pacientes, 45.80%), ha vuelto a su país de origen (VFR) en algún momento desde la fecha de emigración.

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de pacientes participantes del estudio según su procedencia.

Región	País	Frecuencia (país)	Frecuencia (región)	Porcentaje (región)
África	Burkina Faso	1	39	20,31 %
	C. Marfil	1		
	Gambia	3		
	Ghana	4		
	G. Bissau	1		
	G. Conakry	8		
	G. Ecuatorial	10		
	Mali	1		
	Marruecos	1		
	Nigeria	3		
	Senegal	6		
América	Argentina	4	98	51,04 %
	Bolivia	50		
	Colombia	6		
	Cuba	1		
	Ecuador	8		
	El Salvador	2		
	Honduras	14		
	Paraguay	3		
	Perú	6		
	R. Dominicana	2		
	Venezuela	2		
Asia	Armenia	1	36	18,75 %
	Bangladesh	11		
	Filipinas	8		
	Georgia	2		
	Irak	1		
	Nepal	1		
	Pakistán	12		
Europa	España	13	17	8,85 %
	Reino Unido	1		
	Rumanía	1		
	Rusia	1		
	Ucrania	1		
Desconocido	Desconocido	2	2	1,04 %
			192	100,00 %

De todos ellos, sólo 12 (6.30%) eran diabéticos, de los cuales 2 utilizaban insulina y 11, hipoglicemiantes orales.

La hipertensión arterial afecta a 31 pacientes (16.10%) del total; la dislipemia, a 29 (15.10%); y la patología tiroidea, ya sea hipertiroidismo o hipotiroidismo, a 10 (5.20%). Considerando el tratamiento de la hipertensión arterial, los resultados indican que el fármaco más frecuente es el inhibidor del enzima convertidor de angiotensina, en concreto, el enalapril.

En cuanto al consumo de drogas, 34 pacientes (17.70%) son fumadores de tabaco y 22 (11.50%) toman alcohol de forma habitual.

Por último, respecto a la comorbilidad de enfermedades infecciosas causadas por patógenos distintos a *Strongyloides stercoralis*: 24 pacientes (12.50%) están afectados por la enfermedad de Chagas; 15 (7.80%), por la esquistosomiasis; 6 (3.10%) están infectados por *Mycobacterium tuberculosis*; y 11 (5.70%), por el VIH.

Perfiles clínicos de los casos

De los 96 casos, 63 (65.60%) desarrollaron eosinofilia; ya que presentaban más de 500 eosinófilos o bien, un porcentaje en sangre de éstos superior al 7.00%. No obstante, sólo en 13 pacientes diagnosticados con estrongiloidiasis (13.50%) se observaron larvas del parásito en las heces.

La estrongiloidiasis se trató en 83 pacientes (86.40%), de los cuales 80 lo hicieron con ivermectina y 3, con albendazol.

Resultados del análisis estadístico univariado

Los resultados del análisis comparativo de los casos frente a los controles para cada variable categórica clínica se resumen en la Tabla 2. Ninguno de los resultados obtenidos en el análisis univariado es estadísticamente significativo ($P > 0.05$).

Debido a que ninguna de las variables ha presentado resultados significativos, no se ha procedido a la realización de un análisis multivariado.

Tabla 2. Análisis univariado de pacientes con serología positiva y negativa para la infección por *Strongyloides stercoralis*.

Variables	Total (n=192)	Ss+ (n=96)	Ss- (n=96)	Valor P
Pacientes con DM tipo 2	12 (6.25%)	6 (3.13%)	6 (3.13%)	1.000
Pacientes que utilizan Insulina	2 (1.04%)	0 (0.00%)	2 (1.04%)	0.497
Pacientes que utilizan Hipoglicemiantes orales	11 (5.73%)	5 (2.60%)	6 (3.13%)	0.756
Pacientes con HTA	31 (16.15%)	16 (8.33%)	15 (7.81%)	0.845
Pacientes que utilizan IECA (fármaco HTA)	15 (7.81%)	8 (4.17%)	7 (3.65%)	0.788
Pacientes que utilizan ARA2 (fármaco HTA)	7 (3.65%)	4 (2.08%)	3 (1.56%)	1.000
Pacientes que utilizan Ant. Calcio (fármaco HTA)	6 (3.13%)	4 (2.08%)	2 (1.04%)	0.683
Pacientes que utilizan Diurético (fármaco HTA)	2 (1.04%)	1 (0.52%)	1 (0.52%)	1.000
Pacientes que utilizan Beta Bloq. (fármaco HTA)	4 (2.08%)	2 (1.04%)	2 (1.04%)	1.000
Pacientes con Dislipemia	29 (15.10%)	15 (7.81%)	14 (7.29%)	0.840
Pacientes con Patología tiroidea	10 (5.21%)	7 (3.65%)	3 (1.56%)	0.194

Pacientes que consumen Tabaco	34 (17.71%)	19 (9.90%)	15 (7.81%)	0.450
Pacientes que consumen Alcohol	22 (11.46%)	13 (6.77%)	9 (4.69%)	0.365
Pacientes con Enfermedad de Chagas	24 (12.50%)	14 (7.29%)	10 (5.21%)	0.383
Pacientes con Esquistosomiasis	15 (7.81%)	10 (5.21%)	5 (2.60%)	0.179
Pacientes con TBC	6 (3.13%)	1 (0.52%)	5 (2.60%)	0.211
Pacientes con VIH	11 (5.73%)	4 (2.08%)	7 (3.65%)	0.352

Abreviaturas: Ss+, serología positiva (casos); Ss-, serología negativa (controles); DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial; IECA, inhibidor del enzima convertidor de angiotensina; ARA2, antagonista de receptores de angiotensina 2; Ant. Calcio, bloqueador de los canales de calcio; Beta Bloq., betabloqueante; TBC, tuberculosis; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

DISCUSIÓN

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo con 192 pacientes, 96 casos (serología para *Strongyloides stercoralis* positiva) y 96 controles (serología para *Strongyloides stercoralis* negativa), cuyas pruebas serológicas fueron realizadas durante el año 2019 por el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebron y la Unidad de Medicina Tropical Vall d'Hebron-Drassanes, bajo el Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de Salud (PROSICS). Al comparar ambos grupos, no hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de DM tipo 2 ni de ninguna de las otras comorbilidades que se recogieron.

De entre todas las variables estudiadas, ninguna de ellas sirvió para sustentar la asociación entre las dos enfermedades; aunque estudios anteriores sí obtuvieron resultados significativos (Tracey, McDermott and McDonald, 2016; Rajamanickam *et al.*, 2019). No obstante, a partir de los resultados del presente estudio, pueden realizarse algunas interpretaciones interesantes.

Con respecto a la procedencia de los pacientes, muchos de los sujetos de la muestra son de origen centroamericano y suramericano. Por tanto, no es sorprendente que la comorbilidad más frecuente sea la enfermedad de Chagas (*Chagas disease Epidemiology*, 2020): la mayoría de los pacientes (26.00%) procede de Bolivia. Algunas investigaciones señalan una posible asociación entre *Strongyloides stercoralis* y *Tripanosoma cruzi* (Salvador *et al.*, 2017; Puerta-Alcalde *et al.*, 2018).

En cuanto a la coproparasitología, los resultados demuestran que la probabilidad de detectar la infección mediante un análisis coprológico es realmente muy baja y, por ello, los diagnósticos se suelen apoyar en otras técnicas (Requena-Méndez *et al.*, 2013); aunque la observación directa del parásito en las heces es una prueba que, de ser positiva, confirma sin duda cualquier diagnóstico. En el mismo centro donde se ha desarrollado este trabajo, se ha realizado anteriormente un estudio a nivel nacional en el que se recogen más de 100 casos de estrongiloidiasis, la mayoría de ellos diagnosticados por serología (Salvador *et al.*, 2019).

Como se ha explicado en la introducción, la estrongiloidiasis requiere tratamiento en todos los casos, preferiblemente con ivermectina (Henriquez-Camacho *et al.*, 2016). Sin embargo, aunque con la mayoría de los pacientes de la muestra (86.40%) se recurrió a

este fármaco, no fue así con el porciento restante (13.60%), por falta de stock u otros motivos que tienen que ver con el paciente y que no se consideran en este trabajo.

En resumen, los resultados de este estudio no confirman la hipótesis. Los valores de cada variable fueron analizados individualmente primero, y enfrentados después a la variable “serología” en un análisis estadístico univariado. Ésta es la variable central del estudio, pues determinó si los pacientes pertenecían al grupo de casos o al de controles, y hubiera permitido conocer, en caso de haber obtenido resultados significativos, si la diabetes tiene efectos distintos en pacientes con estrongiloidiasis.

Como ocurre con otras enfermedades producidas por parásitos y propias de regiones tropicales, la estrongiloidiasis es una enfermedad con una elevada prevalencia y comorbilidad asociada, pero que despierta poco interés entre la comunidad científica (*Strongyloidiasis*, 2020). La actividad de los médicos investigadores en los hospitales es fundamental para seguir ahondando en los procesos biológicos que comprende esta infección.

Limitaciones

Al tratarse de un estudio retrospectivo, este trabajo presenta algunas limitaciones.

En primer lugar, el tamaño de la muestra, aunque suficiente, es pequeño y limita la posibilidad de encontrar pacientes con estrongiloidiasis que, al mismo tiempo, presenten DM tipo 2.

Respecto a la técnica de diagnóstico utilizada, es cierto que aumentando el punto de corte del título obtenido en la prueba serológica se consigue una especificidad del 100%; pero, teóricamente, las de observación directa son las que ofrecen un diagnóstico de confirmación.

Los pacientes no fueron atendidos con intención de servir como sujetos de este trabajo; así pues, las historias clínicas no siempre dispusieron los datos necesarios para responder a las variables de estudio. Además, han participado muchos profesionales sanitarios en la atención médica y esto, por tanto, también puede suponer un sesgo inevitable en el momento de recoger la información.

CONCLUSIONES

En resumen, se ha realizado un estudio retrospectivo de casos y controles para el que se seleccionaron 192 pacientes atendidos en 2019 por el servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitari Vall d'Hebron y la Unidad de Medicina Tropical Vall d'Hebron-Drassanes, bajo el Programa de Salud Internacional del Instituto Catalán de Salud (PROSICS). Los resultados presentados no confirman la hipótesis sobre la posible asociación entre la estrongiloidiasis y la DM tipo 2, aunque otras investigaciones han obtenido resultados que sí la refuerzan. Es necesario seguir realizando estudios para esclarecer el tipo de relación entre la infección y el trastorno metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

- About Parasites* (2020). Available at: www.cdc.gov/parasites/about.html#worms.
- Beknazarova, M., Whiley, H. and Ross, K. (2016) 'Strongyloidiasis: A disease of socioeconomic disadvantage', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5). doi: 10.3390/ijerph13050517.
- Carvalho, E. and Da Fonseca Porto, A. (2004) 'Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*.' , *Parasite Immunol.*, 26(11–12), pp. 487–97.
- Chagas disease Epidemiology* (2020). Available at: www.who.int/chagas/epidemiology.
- Conway, B. N. *et al.* (2018) 'The obesity epidemic and rising diabetes incidence in a low-income racially diverse southern US cohort', *PLoS ONE*, 13(1), pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0190993.
- Diabetes* (2020). Available at: www.who.int/diabetes/action_online/basics/es/index1.html.
- Diabetes, D. O. F. (2013) 'Diagnosis and classification of diabetes mellitus', *Diabetes Care*, 36(SUPPL.1), pp. 67–74. doi: 10.2337/dc13-S067.
- Edelman, D. *et al.* (2004) 'Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk', *Journal of General Internal Medicine*, 19(12), pp. 1175–1180. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.40178.x.
- Gunathilaka, N. *et al.* (2020) ' Descriptive Investigation of Strongyloidiasis Infection and Characterization of *Strongyloides stercoralis* Using Morphological and Molecular-Based Methods ', *Case Reports in Infectious Diseases*, 2020, pp. 1–7. doi: 10.1155/2020/5431491.
- Hays, R. *et al.* (2016) 'Strongyloides stercoralis, eosinophilia, and type 2 diabetes mellitus: The predictive value of eosinophilia in the diagnosis of *S. stercoralis* infection in an endemic community', *Open Forum Infectious Diseases*, 3(1), pp. 1–6. doi: 10.1093/ofid/ofw029.
- Hays, R. *et al.* (2017) 'The relationship between treatment for *Strongyloides stercoralis* infection and type 2 diabetes mellitus in an Australian Aboriginal population: A three-

year cohort study', *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier B.V., 134, pp. 8–16. doi: 10.1016/j.diabres.2017.09.012.

Hays, R., Esterman, A. and McDermott, R. (2015) 'Type 2 diabetes mellitus is associated with strongyloides stercoralis treatment failure in Australian aboriginals', *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(8), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pntd.0003976.

Henriquez-Camacho, C. *et al.* (2016) 'Ivermectin versus albendazole or thiabendazole for Strongyloides stercoralis infection (Review)', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). doi: 10.1002/14651858.CD007745.pub3. www.cochranelibrary.com.

Hunt, V. L. *et al.* (2016) 'HHS Public Access Nematodes', 48(3), pp. 299–307. doi: 10.1038/ng.3495.The.

Jourdan, P. *et al.* (2018) 'Soil-transmitted helminth infections.', *Lancet*, 391(10117), pp. 252–265.

Kao, K.-T. and Sabin, M. A. (2016) 'Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents', *Aust Fam Physician*, 45(6), pp. 401–6.

Kautzky-Willer, A., Harreiter, J. and Pacini, G. (2016) 'Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus', *Endocrine reviews*, 37(3), pp. 278–316.

Keiser, P. B. and Nutman, T. B. (2004) 'Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population', *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1), pp. 208–217. doi: 10.1128/CMR.17.1.208-217.2004.

Klonoff, D. C. (2009) 'The increasing incidence of diabetes in the 21st century', *Journal of Diabetes Science and Technology*, 3(1), pp. 1–2. doi: 10.1177/193229680900300101.

Krolewiecki, A. and Nutman, T. B. (2019) 'Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease', *Infectious Disease Clinics of North America*, 33(1), pp. 135–151. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.006.

Le, M. *et al.* (2014) 'Single donor-derived strongyloidiasis in three solid organ transplant recipients: Case series and review of the literature', *American Journal of Transplantation*, 14(5), pp. 1199–1206. doi: 10.1111/ajt.12670.

Luvira, V., Watthanakulpanich, D. and Pittisuttithum, P. (2014) 'Management of

Strongyloides stercoralis: A puzzling parasite', *International Health*, 6(4), pp. 273–281. doi: 10.1093/inthealth/ihu058.

Maizels, R. M., Mcsorley, H. J. and Smyth, D. J. (2014) 'Helminths in the hygiene hypothesis: Sooner or later?', *Clinical and Experimental Immunology*, 177(1), pp. 38–46. doi: 10.1111/cei.12353.

McCreight, L. J., Bailey, C. J. and Pearson, E. R. (2016) 'Metformin and the gastrointestinal tract', *Diabetologia*, 59(3), pp. 426–435. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.

McGuire, E., Welch, C. and Melzer, M. (2019) 'Is Strongyloides seropositivity associated with diabetes mellitus? A retrospective case-control study in an East London NHS Trust', *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 113(4), pp. 189–194. doi: 10.1093/trstmh/try132.

Mejia, R. and Nutman, T. (2012) 'Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by Strongyloides stercoralis.', *Curr Opin Infect Dis*, 25(4), pp. 458–63.

Mora Carpio, A. and Meseeha, M. (2020) *Strongyloides Stercoralis (Strongyloidiasis)*.

Mukaigawara M, Narita M, Shiiki S, Takayama Y, Takakura S, K. T. (2020) 'Clinical Characteristics of Disseminated Strongyloidiasis, Japan, 1975–2017', *Emerging Infectious Diseases*, 26(3), pp. 401–408. doi: 10.3201/eid2603.190571.

Nutman, T. (2017) 'Human infection with Strongyloides stercoralis and other related Strongyloides species.', *Parasitology*, 144(3), pp. 263–273.

Pace, F. *et al.* (2018) 'Helminth infection in mice improves insulin sensitivity via modulation of gut microbiota and fatty acid metabolism', *Pharmacological Research*. Elsevier, 132(April), pp. 33–46. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.008.

Page, W., Judd, J. A. and Bradbury, R. S. (2018) 'The Unique Life Cycle of Strongyloides stercoralis and Implications for Public Health Action', *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 3(2). doi: 10.3390/tropicalmed3020053.

Pippitt, K. *et al.* (2016) 'Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis'.

Puerta-Alcalde, P. *et al.* (2018) 'High prevalence of S. Stercoralis infection among patients with Chagas disease: A retrospective case-control study', *PLoS Neglected*

- Tropical Diseases*, 12(1), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pntd.0006199.
- Rajamanickam, A. *et al.* (2019) ‘Metabolic Consequences of Concomitant Strongyloides stercoralis Infection in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus’, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(4), pp. 697–704. doi: 10.1093/cid/ciy935.
- Rajamanickam, A. *et al.* (2020) ‘Helminth infection modulates systemic pro-inflammatory cytokines and chemokines implicated in type 2 diabetes mellitus pathogenesis’, *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 14(3), p. e0008101. doi: 10.1371/journal.pntd.0008101.
- Requena-Méndez, A. *et al.* (2013) ‘The Laboratory Diagnosis and Follow Up of Strongyloidiasis: A Systematic Review’, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(1). doi: 10.1371/journal.pntd.0002002.
- Rowley, W. R. *et al.* (2017) ‘Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends’, *Population Health Management*, 20(1), pp. 6–12. doi: 10.1089/pop.2015.0181.
- Salvador, F. *et al.* (2017) ‘Strongyloides stercoralis infection increases the likelihood to detect Trypanosoma cruzi DNA in peripheral blood in Chagas disease patients’, *Trop Med Int Health*, 22(11), pp. 1436–1441.
- Salvador, F. *et al.* (2019) ‘Imported strongyloidiasis: Data from 1245 cases registered in the +REDIVI Spanish collaborative network (2009-2017)’, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 13(5), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pntd.0007399.
- Schär, F. *et al.* (2013) ‘Strongyloides stercoralis: Global Distribution and Risk Factors’, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(7), pp. 1–17. doi: 10.1371/journal.pntd.0002288.
- Scheen, A. J., Paquot, N. and Bauduceau, B. (2014) ‘Le diabète du sujet âgé: Du défi épidémiologique à une approche personnalisée’, *Revue Médicale de Liege*, 69(5–6), pp. 323–328.
- Schmidt, A. M. (2016) ‘Highlighting Diabetes – the Epidemic Continues’, *Physiology & behavior*, 176(1), pp. 139–148. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310221.Highlighting.
- Strongyloidiasis* (2020). Available at: www.who.int/intestinal_worms/epidemiology/strongyloidiasis.

Strongyloidiasis Epidemiology & Risk Factors (2020). Available at:
www.cdc.gov/parasites/strongyloides/epi.html.

Temneanu, O. R., Trandafir, L. M. and Purcarea, M. R. (2016) 'Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a relatively new clinical problem within pediatric practice', *Journal of medicine and life*, 9(3), pp. 235–239.

Tracey, E. F., McDermott, R. A. and McDonald, M. I. (2016) 'Do worms protect against the metabolic syndrome? A systematic review and meta-analysis', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 120, pp. 209–220.

Viney, M. (2017) 'Strongyloides', *Parasitology*, 144(3), pp. 259–262. doi:
10.1017/S0031182016001773.

White, M. A. F., Whiley, H. and Ross, K. E. (2019) 'A review of strongyloides spp. Environmental sources worldwide', *Pathogens*, 8(3). doi: 10.3390/pathogens8030091.

Wiria, A. E. *et al.* (2015) 'Infection with soil-transmitted helminths is associated with increased insulin sensitivity', *PLoS ONE*, 10(6), pp. 1–11. doi:
10.1371/journal.pone.0127746.