

ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ

Νεότερα δεδομένα σχετικά με:

Νεότερα δεδομένα σχετικά με εξωεντερικές εκδηλώσεις *H. Pylori*

Χ. Ζαβός

Ειδικός Γαστρεντερολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

Εισαγωγή

Η ανακάλυψη του *H. pylori* στον γαστρικό βλεννογόνο αποτελεί σημαντικό ορόσημο στη σύγχρονη Γαστρεντερολογία, αλλάζοντας τη φυσική ιστορία πολλών *H. pylori*-σχετιζόμενων παθήσεων του ανωτέρου πεπτικού, όπως χρόνια γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος, γαστρικό καρκίνο και MALT λέμφωμα. Επισημαίνεται ότι, η *H. pylori* λοίμωξη εξακολουθεί να θεωρείται μία από τις συχνότερες μικροβιακές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Πολύ πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι στη Βόρεια Ευρώπη και Βόρεια Αμερική ~1/3 των ενηλίκων είναι μολυσμένοι, ενώ στην Νοτιοανατολική Ευρώπη, Νότια Αμερική και Ασία, ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης συχνά είναι >50%.¹ Ο υψηλός επιπολασμός της νόσου οφείλεται, εν μέρει, στους μετανάστες που προέρχονται από χώρες με υψηλό επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης.¹ Το ευθυνόμενο *H. pylori* αριθμεί 1600 γονίδια, παράγει ένζυμα, τοξίνες, και διεγείρει την έκλυση ποικίλων φλεγμονωδών μεσολαβητών αποικίζοντας το γαστρικό βλεννογόνο. Πρόκειται για κατεξοχήν εξωκυττάριο μικροοργανισμό και ενίοτε εντοπίζεται ενδοκυττάρια.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν την παρουσία συσχέτισης μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και εξωεντερικών εκδηλώσεων, ιδιαίτερα όσων χαρακτηρίζονται από επίμονη και χαμηλόβαθμη συστηματική φλεγμονή. Έχουν αναφερθεί διάφοροι *H. pylori*-επαγόμενοι μηχανισμοί οι οποίοι εμπλέκονται στην ανάπτυξη και πρόοδο διαφόρων εξωεντερικών νόσων όπως: έκλυση φλεγμονωδών μεσολαβητών, επαγωγή μοριακής μίμησης μέσω έκφρασης πρωτεϊνών που διαθέτουν κοινούς επιτόπους με πεπτίδια του ξενιστή, και μέσω πρόκλησης διαταραχής απορρόφησης θρεπτικών ουσιών και φαρμάκων.

Ένας σημαντικός αριθμός μελετών που αφορούν τη συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης με εξωεντερικές εκδηλώσεις δημοσιεύεται ετησίως στη διεθνή βιβλιογραφία, σχετικό δε κεφάλαιο του ειδικού ετήσιου τεύχους του περιοδικού της European Helicobacter Study Group *Helicobacter* είναι αφιερωμένο στις νεότερες σχετικές μελέτες. Η παρούσα εισήγηση αναφέρεται στα δεδομένα που αφορούν τη συσχέτιση του *H. pylori* με τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα (γλαύκωμα, πολλαπλή σκλήρυνση, νόσος Parkinson, νόσος Alzheimer), την ισχαιμική καρδιακή νόσο και νοσήματα του ήπατος (μη αλκοολική λιπώδης νόσος και κίρρωση του ήπατος).

***H. pylori* και νευροεκφυλιστικά νοσήματα**

Το γλαύκωμα, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Parkinson, και η νόσος Alzheimer είναι νευρολογικές παθήσεις που έχουν μελετηθεί για πιθανή συσχέτιση με την *H. pylori* λοίμωξη.

Γλαύκωμα

Η αρχική μελέτη των Kountouras και συν.² έδειξε ιστολογική παρουσία *H. pylori* λοίμωξης σε 87,5% των ασθενών με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας (28 από 32), σε 88,9% των ασθενών με

ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα (8 από 9) και σε 46,7% των αναιμικών μαρτύρων (14 από 30) (στατιστικώς σημαντική διαφορά). Στη δεύτερη μελέτη της ίδιας ομάδας³ βρέθηκε ότι οι ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη οι οποίοι έλαβαν επιτυχώς θεραπεία εκριζώσεως είχαν στατιστικώς σημαντική μείωση στην ενδοφθάλμια πίεση, 1 και 2 έτη μετά το πέρας της θεραπείας. Παρόμοια βελτίωση σημειώθηκε και στα δεδομένα των δεικτών των οπτικών πεδίων το ίδιο χρονικό διάστημα. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζουν ενδιαφέρον διότι είναι ασύνηθες οι αναφερόμενοι παράμετροι να βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου. Αντίθετα, οι ασθενείς με γλαύκωμα που ήταν θετικοί στην *H. pylori* λοίμωξη, αλλά στους οποίους η θεραπεία εκριζώσεως απέτυχε, παρουσίασαν μικρή επιδείνωση στους δείκτες των οπτικών πεδίων στο τέλος της παρακολουθήσεως (2 έτη). Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η *H. pylori* λοίμωξη φαίνεται ότι αποτελεί αιτιοπαθογενετικό παράγοντα στο γλαύκωμα. Στην τρίτη μελέτη της ίδιας ομάδας,⁴ διερευνήθηκε η παρουσία των ειδικών anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με γλαύκωμα, και έγινε σύγκριση των επιπέδων τους με τα αντίστοιχα επίπεδα στο υδατοειδές υγρό ασθενών με καταρράκτη παρόμοιας ηλικίας (μάρτυρες). Ειδικότερα, υδατοειδές υγρό ελήφθη στην έναρξη του χειρουργείου του γλαυκώματος (τραμπεκουλεκτομής) από 26 οφθαλμούς 26 ασθενών με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, 27 οφθαλμούς 27 ασθενών με ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα και στην έναρξη του χειρουργείου καταρράκτη (φακοθρυψίας) από 31 οφθαλμούς 31 ασθενών με καταρράκτη και φυσιολογική ενδοφθάλμια πίεση. Δείγματα ορού ελήφθησαν επίσης την ημέρα πριν το χειρουργείο από όλους τους ασθενείς. Η μέση συγκέντρωση των αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με γλαύκωμα ανευρέθη στατιστικώς υψηλότερη από την αντίστοιχη στο υδατοειδές υγρό των μαρτύρων και για τα δύο είδη γλαυκώματος. Επιπλέον, ο τίτλος των αντισωμάτων έναντι του *H. pylori* συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της γλαυκωματικής βλάβης (cupping). Τέλος, στα πλαίσια σχετικής διδακτορικής διατριβής^{5,6} ανιχνεύθηκε *H. pylori* ιστολογικώς σε δείγματα βιοψιών από τον οφθαλμό ασθενών με γλαύκωμα, ενισχύοντας τα προηγούμενα ευρήματά μας για τη συμμετοχή της *H. pylori* λοίμωξης στην παθογένεια της γλαυκωματικής νευροπάθειας.

Εφαρμόζοντας ποικίλες σχετικές μεθόδους διαγνώσεως της *H. pylori* λοίμωξης, επόμενες μελέτες από Κορέα, Κίνα, Ινδία, Ιράν και Τουρκία συμφωνούν με τα αναφερόμενα Ελληνικά δεδομένα, ενώ μελέτες από Καναδά, Ιταλία και Ισραήλ εφαρμόζοντας την ορολογική διαγνωστική μέθοδο που υστερεί έναντι της ιστολογικής μεθόδου (πρακτικό διαγνωστικό gold standard) δεν αναφέρουν συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος.⁷

Οι πιθανοί μηχανισμοί επιδράσεως της *H. pylori* λοίμωξης στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος περιλαμβάνουν:⁸ α) συγκόλληση αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων μέσω L- και P- σελεκτίνης, β) έκλυση φλεγμονωδών και αγγειοδραστικών ουσιών, όπως κυτταροκινών (interleukin [IL]-1, -6, -8, -10, -12, tumor necrosis factor [TNF]-α, ιντερφερόνης), εικοσανοειδών (λευκοτριένια, προσταγλανδίνες) ή πρωτεϊνών οξείας φάσεως (ινωδογόνο, CRP), οι οποίες προκαλούν σχετιζόμενες αγγειακές και λειτουργικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένου του γλαυκώματος, γ) επαγωγή αυξημένων επιπέδων ενδοθηλίνης-1, η οποία αποτελεί ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα αρτηριολίων/φλεβιδίων οδηγώντας σε μικροαγγειακή διαταραχή που δυνατόν να αποτελεί κύριο παθογενετικό παράγοντα προκλήσεως έλκους και γλαυκώματος, δ) ανάπτυξη διασταυρούμενης μίμησης (cross mimicry) μεταξύ πρωτεϊνών του *H. pylori* και ενδοθηλίου, ε) άλλοι παράγοντες, όπως υπέρμετρη παραγωγή οξειδίου του αζώτου, δραστικών μεταβολιτών οξυγόνου και κυκλοφορούντα υπεροξειδία λιπιδίων, τα οποία επίσης εμπλέκονται στην παθογένεση του γλαυκώματος, και στ) επίδραση στην αποπτωτική διεργασία που φαίνεται να είναι κοινός παράγων εμπλεκόμενος στην παθοφυσιολογία *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος.

Πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη νόσο γενετικής-ανοσιακής προέλευσης, χαρακτηριζόμενη από απομυελίνωση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και αξονική εκφύλιση, στα πλαίσια διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα, λόγω δυσλειτουργίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αυτοάνοσης απάντησης έναντι αυτοαντιγόνων του ΚΝΣ, με αποτέλεσμα πρόκληση απομυελινωτικού τύπου βλαβών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα διδακτορικής διατριβής^{9,10} διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένη παρουσία ενεργού *H. pylori* λοίμωξης διαπιστωμένης ιστολογικώς σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση (86,4%) και κλινικώς μεμονωμένο σύνδρομο (89,6%) έναντι ομάδας μαρτύρων (50%). Επιπλέον, εδείχθη ότι η *H. pylori* λοίμωξη σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και ΚΜΣ πιθανόν επάγει χυμικές και κυτταρικές ανοσιακές αποκρίσεις, οι οποίες συμβάλλουν με ποικίλους μηχανισμούς, όπως διάσπαση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και μηχανισμούς τύπου «Δούρειου Ίππου» και αποπτώσεως στην παθοφυσιολογία των δύο νοσολογικών αυτών οντοτήτων όπου πιθανόν εμπλέκονται γονίδια αποπτωτικά ή αντιαποπτωτικά, κυτταροκίνες, οξειδωτικό στρες, κατεχοχόλη Β λεμφοκύτταρα, παθολογικά επίπεδα ομοκυστεΐνης και γενετικοί παράγοντες.

Αντίθετα, οι Long και συν.¹¹ ανέφεραν αυξημένη συχνότητα *H. pylori* αντισωμάτων σε ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ή τους υγιείς μάρτυρες. Είναι ενδιαφέρον ότι αν και η υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη ακουαπορίνη-4 (AQP4) πιθανόν να εξασκεί άμεση επίδραση στην ανάπτυξη της οπτικής νευρομυελίτιδας, οι συγγραφείς πρότειναν την ύπαρξη μοριακής μίμησης μεταξύ της AQP4 και ορισμένων υδατοδιαλυτών πρωτεϊνών του *H. pylori*. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώθηκαν ως προς την ύπαρξη αυξημένων τίτλων αντισωμάτων ορού έναντι του *H. pylori* σε AQP4(+) ασθενείς με οπτική νευρομυελίτιδα έναντι υγιών μαρτύρων. Ειδικότερα, μια σειρά φλεγμονωδών μεσολαβητών ή παραγώγων του οξειδωτικού στρες που επάγονται από το *H. pylori* φαίνεται ότι εμπλέκονται στη διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Ακολούθως τα αντισώματα έναντι της AQP4 και τα T κύτταρα δυνατόν να εισέρχονται στο ΚΝΣ και να επηρεάζουν σημαντικά την παθογένεση της οπτικής νευρομυελίτιδας.

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη των Mohebi και συν.¹² έδειξε, με χρήση ορολογικού ελέγχου, χαμηλότερη συχνότητα πολλαπλής σκλήρυνσης σε ασθενείς με *H. pylori* προτείνοντας ένα πιθανό προστατευτικό παρά αρνητικό ρόλο της *H. pylori* λοίμωξης στη νόσο αυτή.

Νόσος Alzheimer

Η νόσος Alzheimer είναι νευροεκφυλιστική νόσος των ηλικιωμένων που επηρεάζει δυσμενώς την καθημερινότητα και προσωπικότητα των ασθενών. Αποτελεί προοδευτική, θανατηφόρο παθολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην μνήμη, προοδευτική επιδείνωση της ικανότητας των ασθενών να συνεχίσουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες, και συνοδεύεται από σειρά νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων. Η μέση διάρκεια επιβίωσης από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι 3,1-3,5 έτη,¹³ ενώ η 14ετής επιβίωση των ασθενών είναι 2,4% έναντι 16,6% για τον πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας χωρίς νόσο Alzheimer.¹⁴

Ενώ τα αίτια της νόσου Alzheimer παραμένουν αδιευκρίνιστα, παθογόνοι μικροοργανισμοί όπως ο ιός του απλού έρπητα και τα *Chlamydomphila pneumoniae* φαίνεται ότι πυροδοτούν την εμφάνιση της νόσου.^{15,16} Επίσης, υφίστανται δεδομένα συσχέτισης μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και της νόσου Alzheimer, με επιδημιολογικές μελέτες να αναφέρουν αυξημένο ορολογικό τίτλο anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer έναντι μαρτύρων. Η ορολογική όμως μέθοδος έχει μειονεκτήματα επειδή δεν διακρίνει μεταξύ παρούσας και παλαιάς λοίμωξης. Η διάκριση αυτή είναι σημαντική διότι μόνο η ενεργός λοίμωξη επάγει χυμικές και κυτταρικές ανοσιακές αποκρίσεις που μέσω μοριακής μίμησης προκαλούν διασταυρούμενες αντιδράσεις με συστατικά των νευρών του ξενιστή προκαλώντας ή προάγοντας την νευρική ιστική βλάβη. Επιπλέον, η εκρίζωση της *H. pylori*

λοιμώξεως δυνατόν να καθυστερεί την πρόοδο της νόσου Alzheimer, κυρίως σε πρώιμα στάδια, συμπεριλαμβανομένης της ήπιας νοητικής διαταραχής.

Πρόσφατα, ορισμένοι ερευνητές¹⁷ ανέφεραν αυξημένη συχνότητα *H. pylori* λοιμώξεως, διαγνωσμένης ιστολογικώς, σε Έλληνες ασθενείς με νόσο Alzheimer, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης ορού, έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Alzheimer. Η ίδια ομάδα δημοσίευσε παρόμοια δεδομένα και για τους ασθενείς με ήπια νοητική διαταραχή σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων.¹⁸ Συνεχίζοντας την έρευνα, η ομάδα του Kountouras και συν.^{19,20} έδειξε ότι η εκρίζωση του *H. pylori* δυνατόν να έχει θετική επίπτωση στις εκδηλώσεις της νόσου Alzheimer 2 έτη μετά την επιτυχή θεραπεία. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων φαίνεται ότι αντανakλούν τη βαρύτητα της νόσου Alzheimer, υποστηρίζοντας περαιτέρω το ρόλο της *H. pylori* λοιμώξεως στην παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer. Σε άλλη μελέτη, οι Kountouras και συν.²¹ έδειξαν ότι η εκρίζωση του *H. pylori* σε ασθενείς με νόσο Alzheimer βελτίωσε σημαντικά την 5ετή επιβίωση [HR (95% CI) 0,287 (0,114-0,725), P=0,008].

Μια δεύτερη ομάδα Γάλλων ερευνητών²² δημοσίευσε ακολούθως τα δικά της δεδομένα που ενισχύουν τη συσχέτιση μεταξύ της *H. pylori* λοιμώξεως και της νόσου Alzheimer. Επίσης, τρεις ακόμη πιο πρόσφατες ανεξάρτητες μελέτες υποστήριξαν το ρόλο της *H. pylori* λοιμώξεως στη νόσο Alzheimer. Οι Huang και συν.²³ ανέφεραν ότι η *H. pylori* λοίμωξη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας κατά 1,6 φορές. Παρομοίως, οι Chang και συν.²⁴ έδειξαν ότι η εκρίζωση της *H. pylori* λοιμώξεως σε ασθενείς με νόσο Alzheimer σχετίζεται με μειωμένη πρόοδο (καθυστέρηση της εξέλιξης) της άνοιας. Η τρίτη μελέτη των Beydoun και συν.²⁵ έδειξε σαφή συσχέτιση μεταξύ του ορολογικού τίτλου έναντι του *H. pylori* και της έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας σε Αμερικανούς ασθενείς. Επιπλέον, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι: α) η *H. pylori*-σχετιζόμενη Hp-n πρωτεΐνη σχηματίζοντας ολιγομερή αμυλοειδούς εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer,²⁶ και β) η πειραματική ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση αποκλειστικά *H. pylori* διηθημάτων και όχι *Escherichia coli* διηθημάτων προκαλεί σημαντική αύξηση του Αβ42 αμυλοειδούς στον ιπτόκαμπο και φλοιό του κεντρικού νευρικού συστήματος των ποντικών με συνοδό αύξηση της πρεσενιλίνης-2 (PS-2, presenilin-2) που αποτελεί συστατικό κλειδί της γ-σεκρετάσης (secretase), η οποία εμπλέκεται στην παραγωγή Αβ αμυλοειδούς και κατά συνέπεια στην πρόκληση νόσου Alzheimer μέσω διάσπασης της λειτουργίας των συνάψεων.²⁷

Συνοπτικά, οι αναφερόμενοι ποικίλοι *H. pylori*-επαγόμενοι παράγοντες που ισχύουν για το γλαύκωμα, προάγουν την ιστική βλάβη των νευρώνων και των άλλων νευροεκφυλιστικών νόσων του κεντρικού (όπως της αναφερόμενης πολλαπλής σκλήρυνσης) και περιφερικού νευρικού συστήματος (σύνδρομο Guillain-Barré).²⁸ Ειδικότερα, πιθανολογείται ότι η προσέγγιση και η εντόπιση του βακτηρίου στο ΚΝΣ με συνοδό πρόκληση παθολογίας του ΚΝΣ είναι δυνατόν να επιτευχθεί κυρίως μέσω δύο οδών. Το *H. pylori* δύναται να εισέλθει στο ΚΝΣ αιματογενώς ή/και διαμέσου της στοματικής-ρινικής-οσφρητικής οδού επάγοντας τις παθολογίες του ΚΝΣ. Η πιθανή εισροή ενεργοποιημένων μονοκυττάρων μολυσμένων με *H. pylori* (λόγω μειονεκτικής αυτοφαγίας) στο ΚΝΣ (αναφερόμενη θεωρία Δούρειου ίππου), λόγω διάσπασης του αιμοατοεγκεφαλικού φραγμού προκαλούμενου από ποικίλους *H. pylori*-επαγόμενους μεσολαβητές και κυτταροκίνες²⁹ πυροδοτεί την έναρξη φλεγμονώδους βλάβης των νευρώνων.²⁶ Επιπλέον, το *H. pylori* ανευρίσκεται στη ρινική και στοματική κοιλότητα, η οποία λειτουργεί ως μόνιμη πηγή (reservoir) και τροφοδότης του *H. pylori*, πιθανολογείται δε ότι το βακτήριο, μέσω της στοματικής-ρινικής-νευροοσφρητικής οδού, εισέρχεται στο ΚΝΣ επάγοντας τις νευροεκφυλιστικές παθολογίες. Τέλος, οι *H. pylori*-επαγόμενες ντιφενσίνες (στοιχεία φυσικής ανοσίας) διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η παθολογική τους έκφραση πιθανόν να επάγει την νευροεκφύλιση, μέσω τροποποίησης των αποκρίσεων του φυσικού και προσαρμοστικού ανοσιακού συστήματος.³⁰

***H. pylori* και στεφανιαία νόσος**

Πρόσφατη προοπτική μελέτη³¹ διερεύνησε τη συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης (ειδικά σε ότι αφορά τα κυτταροτοξικά CagA στελέχη) με τη στεφανιαία νόσο, εκτιμώμενη με δοκιμασία κόπωσης με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Η μελέτη χρησιμοποίησε ορολογική μέθοδο για τη διάγνωση του *H. pylori* και διερεύνησε αν η παρουσία ή μη του *H. pylori* σχετίζεται με αναστρέψιμες ή μόνιμες αλλοιώσεις (λόγω εμφράγματος μυοκαρδίου).

Συνολικά, συμπεριελήφθησαν 300 ασθενείς (170 άνδρες, μέσης ηλικίας 67 ± 11 έτη), εκ των οποίων οι 127 χωρίς και οι 173 με στεφανιαία νόσο. Οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο ήταν κυρίως άνδρες, μεγαλύτερης ηλικίας, με ιστορικό δυσλιπιδαιμίας σε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με όσους δεν είχαν στεφανιαία νόσο. Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο είχαν αυξημένη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης (odds ratio 1,95, 95%CI 1,2-23,11, $P=0,005$). Ειδικότερα, οι ασθενείς με μόνιμες βλάβες (έμφραγμα του μυοκαρδίου) παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό *H. pylori* λοίμωξη (odds ratio 2,93, 95%CI 1,5-5,75, $P=0,002$), ενώ όσοι είχαν αναστρέψιμες ισχαιμικές αλλοιώσεις παρουσίαζαν τάση μεγαλύτερης συχνότητας *H. pylori* λοίμωξης η οποία όμως δεν έφτανε σε στατιστική σημαντικότητα. Η παρουσία κυτταροτοξικών στελεχών *H. pylori* CagA δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ των στεφανιαίων και μη στεφανιαίων ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα ανευρέθησαν και στην πολυπαραγοντική ανάλυση που έλαβε υπόψη της διάφορους παράγοντες κινδύνου που περιλάμβαναν ηλικία, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, δείκτη μάζας σώματος και κάπνισμα.

Σχετικές μελέτες μας έδειξαν ότι αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου (ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο) σχετίζονται με *H. pylori* λοίμωξη και μειώνονται σημαντικά μετά την εκρίζωση της λοίμωξης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.³²

Έχουν διατυπωθεί από την ομάδα μας ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η *H. pylori* λοίμωξη σχετίζεται με την στεφανιαία νόσο.^{32,33} Ειδικότερα: 1. Το *H. pylori* σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (κύριο στοιχείο μεταβολικού συνδρόμου), που παρατηρείται στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και την παχυσαρκία, καταστάσεις που αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση και στεφανιαία νόσο. 2. Το *H. pylori* σχετίζεται με τα αναφερόμενα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, που αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο. 3. Το *H. pylori* ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα επάγοντας θρομβωτικά επεισόδια λόγω διάσπασης του ινωδογόνου σε ινική. 4. Το *H. pylori* συνδέεται με τον παράγοντα Von Willebrand και αλληλεπιδρά με την γλυκοπρωτεΐνη Ib προκαλώντας συγκόλληση των αιμοπεταλίων και θρόμβωση. 5. Το *H. pylori* αυξάνει, επιπλέον, την συγκόλληση των αιμοπεταλίων, μέσω της παραγωγής L- και P- σελεκτίνης, και μέσω αύξησης των τριγλυκεριδίων και ποικίλων προ-αθηρωματικών παραγόντων, όπως της ομοκυστεΐνης. 6. Το *H. pylori* αυξάνει την παραγωγή του TNF- α και της IL-6, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσεως, όπως ινωδογόνο και παράγοντας VIII, που αποτελούν παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης. 7. Αντικαρδιολιπινικά αντιγόνα που ευθύνονται για την στεφανιαία νόσο έχουν ανευρεθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και *H. pylori* λοίμωξη. 8. Το *H. pylori* αυξάνει τα επίπεδα των υπεροξειδίων των λιπιδίων τα οποία σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

***H. pylori* και ήπαρ**

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος περιλαμβάνει παθολογικές καταστάσεις που προκαλούνται από εναπόθεση λίπους στα ηπατοκύτταρα εξαιτίας διαφόρων παραγόντων,

εξαιρουμένης της χρήσης αλκοόλ. Η νόσος περιλαμβάνει διάφορα στάδια, από απλή στεάτωση των ηπατοκυττάρων, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, ίνωση των ηπατοκυττάρων, και τελικά κίρρωση και καρκίνο του ήπατος.

Τα κλινικά δεδομένα που αφορούν το ρόλο της λοίμωξης από το *H. pylori* στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι περιορισμένα. Πρόσφατη μελέτη από Ιαπωνία³⁴ μελέτησε την επίπτωση του *H. pylori* στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος και τη συσχέτιση της λοίμωξης με τη βαρύτητα της νόσου.

Η μελέτη συμπεριέλαβε 130 ασθενείς με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος διαγνωσθείσα με βιοψία ήπατος, εκ των οποίων οι 43 είχαν απλή στεάτωση και 87 μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ο έλεγχος του *H. pylori* έγινε με ορολογική μέθοδο. Επιπλέον μετρήθηκαν διάφορες βιοχημικές παράμετροι στο αίμα, και η αντοχή στη γλυκόζη (έπειτα από ειδική διαδικασία). Τα δείγματα βιοψιών ελέγχθηκαν για ίνωση και παρουσία εναποθέσεων σιδήρου, και έγινε βαθμολόγηση βάσει του σκορ ενεργότητας της νόσου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, παρουσία *H. pylori* βρέθηκε στο 40% των ασθενών. Όσοι ασθενείς είχαν το *H. pylori* παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (προχωρημένο στάδιο της νόσου) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς *H. pylori* (81% έναντι 58%, $P=0,008$). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε ότι αφορά την αντοχή στη γλυκόζη. Οι ασθενείς με *H. pylori* παρουσίαζαν μεγαλύτερο σκορ ενεργότητας της νόσου και μικρότερη εναπόθεση σιδήρου στα ηπατοκύτταρα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς *H. pylori*. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας ήταν: η *H. pylori* λοίμωξη ($P=0,03$), το θήλυ φύλο ($P=0,029$) και το NAFIC σκορ ≥ 2 μονάδες ($P<0,001$). Επισημαίνεται ότι το NAFIC σκορ είναι ένα κλινικό σκορ που βασίζεται στη φερριτίνη του ορού, την ινσουλίνη νηστείας και το κολλαγόνο 7S τύπου IV.

Επιπλέον πρόσφατες μελέτες της ομάδας μας έδειξαν ότι η εκκρίωση της λοίμωξης φαίνεται να προκαλεί βελτίωση του σκορ ίνωσης της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και του δείκτη HSENSI [από τα αρχικά των λέξεων Homocysteine, Serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), Erythrocyte sedimentation rate, Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) Index], ο οποίος αποτελεί μη παρεμβατικό δείκτη ηπατικής ινώσεως και μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.^{35,36}

Συμπερασματικά, το *H. pylori* αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στην επίπτωση της απλής στεάτωσης σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η δε εκκρίωση του *H. pylori* δυνατόν να συμβάλλει στην αντιμετώπιση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.

Κίρρωση ήπατος

Υφίστανται δεδομένα συσχέτισης κίρρωσης ήπατος με *H. pylori* λοίμωξη. Πρόσφατη μετανάλυση³⁷ συμπεριέλαβε και ανέλυσε 21 δημοσιευμένες μελέτες από διάφορα γεωγραφικά μήκη και πλάτη που αφορούσαν 6135 ασθενείς με κίρρωση ήπατος, εκ των οποίων άνω του 52% ήταν θετικοί στην *H. pylori* λοίμωξη. Η συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης ήταν διπλάσια σε σχέση με τις ομάδες μαρτύρων που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες ($P<0,0001$). Στην Ευρώπη, η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης ήταν τριπλάσια στους κίρρωτικούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Περαιτέρω ανάλυση υπο-ομάδων ανάλογα με την αιτιολογία, απεκάλυψε ότι η *H. pylori* λοίμωξη ήταν συχνότερη στην κίρρωση ήπατος ιογενούς αιτιολογίας (από ηπατίτιδα Β ή C) ($P<0,0001$), παρά στην αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη³⁸ διερεύνησε τον κίνδυνο αιμορραγίας από έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου στους κίρρωτικούς ασθενείς που έλαβαν πρώιμη (έγκαιρη) θεραπεία εκκρίωσης σε σύγκριση με κίρρωτικούς ασθενείς που έλαβαν όψιμη θεραπεία εκκρίωσης του μικροβίου. Η μελέτη συμπεριέλαβε 154 ασθενείς με κίρρωση ήπατος που έλαβαν πρώιμη (έγκαιρη) θεραπεία εκκρίωσης και 103 κίρρωτικούς ασθενείς που έλαβαν όψιμη θεραπεία εκκρίωσης του μικροβίου. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς (ανεξαρτήτως αιτιολογίας κίρρωσης) που έλαβαν όψιμη θεραπεία

εκρίζωσης του *H. pylori* είχαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπιαζόντων πεπτικών ελκών (hazard ratio 1,58, 95%CI 1,09-2,28, P=0,015). Εντούτοις, ο κίνδυνος υποτροπής των πεπτικών ελκών δεν διέφερε στους κίρρωτικούς ασθενείς αλκοολικής αιτιολογίας (hazard ratio 1,47, 95%CI 0,77-2,83, P=0,247). Συνεπώς, η πρώιμη εκρίζωση του *H. pylori* λοίμωξη συνεπάγεται μειωμένο κίνδυνο υποτροπής των πεπτικών ελκών σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, πλην των αλκοολικών.

Σε ότι αφορά την *H. pylori*-σχετιζόμενη ηπατική εγκεφαλοπάθεια, πρόσφατη μετανάλυση³⁹ συμπεριέλαβε 13 προοπτικές κλινικές μελέτες οι οποίες διερεύνησαν την επίδραση της εκρίζωσης του *H. pylori* σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Τα αποτελέσματα της μετανάλυσης έδειξαν ότι ενώ οι μελέτες αυτές ήταν ετερογενείς στη μεθοδολογία και το υλικό τους, εντούτοις οι 7 από τις 13 μελέτες έδειξαν βελτίωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας έπειτα από επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης του *H. pylori*. Σε άλλη μετανάλυση⁴⁰ έχει διαπιστωθεί ότι η εκρίζωση του *H. pylori* δεν μειώνει τα επίπεδα αμμωνίας στο αίμα. Συνεπώς, απαιτούνται καλύτερα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες με σκοπό την αποσαφήνιση του ρόλου του *H. pylori* στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η ομάδα μας διατύπωσε πρόσφατα στο *Hepatology*⁴¹ την υπόθεση ότι το *H. pylori*, εκτός από την παραγωγή αμμωνίας, δυνατόν να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας της κίρρωσης με διαφορετικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την αναφερόμενη έκλυση φλεγμονωδών και αγγειοδραστικών ουσιών, οι οποίες εισέρχονται στον εγκέφαλο μέσω διαταραχής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προκαλώντας αγγειακές διαταραχές, οι οποίες με τη σειρά τους δυνατόν να οδηγήσουν μακροχρόνια σε νευρολογικές βλάβες. Το *H. pylori* επίσης προάγει τη συγκόλληση αιμοπεταλίων-λευκών αιμοσφαιρίων που παίζει σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο στη νόσο Alzheimer. Επιπλέον, το *H. pylori* οδηγεί σε παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και επηρεάζει τις αποπτωτικές διεργασίες στον εγκέφαλο, γεγονός που πιθανόν οδηγεί σε μειωμένη νοητική λειτουργία και νόσο Alzheimer. Τέλος, τα αναφερόμενα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα (που πιθανόν επιμολύνονται με το *H. pylori* εξαιτίας μειονεκτικής αυτοφαγίας που οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των μικροβίων εντός των αυτοφαγικών αγγείων) δυνατόν να εισέρχονται στον εγκέφαλο μέσω διάσπασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, προκαλώντας νευροεκφύλιση με συνοδό πιθανή έκπτωση της νοητικής λειτουργίας στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος.

Βιβλιογραφία

1. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014;(Suppl 1):1-5.
2. Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:599-604.
3. Kountouras J, Mylopoulos N, Chatzopoulos D, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Arch Intern Med* 2002;162:1237-1244.
4. Kountouras J, Mylopoulos N, Konstas AG, et al. Increased levels of *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:884-890.
5. Ζαβός Χ. Μοριακοί και γενετικοί παράγοντες συσχέτισεως λοιμώξεως από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και γλαυκώματος. Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ. 2010.
6. Zavos C, Kountouras J, Sakkias G, et al. Histological presence of *Helicobacter pylori* bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmic Res* 2012;47:150-156.
7. Zavos C, Kountouras J, Deretzi G, et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for glaucoma: geographical similarities and diversities. In: Westerhouse AN (ed). *Eye*

Research Developments: Glaucoma, Corneal Transplantation, and Bacterial Eye Infections, 1st Edn, New York: Nova Biomedical Books, 2009, pp. 67-86.

8. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Primary open-angle glaucoma: pathophysiology and treatment. *Lancet* 2004;364:1311-1312.
9. Γαβαλάς Ε. Επιδημιολογικοί και μοριακοί παράγοντες συσχέτισης λοιμώξεως από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και πολλαπλής σκλήρυνσης. Διδακτορική Διατριβή, Ιατρική Σχολή Α.Π.Θ. 2013.
10. Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Ann Gastroenterol* 2015; (in press)
11. Long Y, Gao C, Qiu W, et al. *Helicobacter pylori* infection in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *NeuroImmunoModulation* 2013;20:107-112.
12. Mohebi N, Mamarabadi M, Moghaddasi M. Relation of *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis in Iranian patients. *Neurol Int* 2013;5:31-33.
13. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001;344:1111-1116.
14. Molsa PK, Marttila RJ, Rinne UK. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:159-164.
15. Itzhaki RF, Wozniak MA, Appelt DM, et al. Infiltration of the brain by pathogens causes Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004;25:619-627.
16. Robinson SR, Dobson C, Lyons J. Challenges and directions for the pathogen hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004;25:629-637.
17. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66:938-940.
18. Kountouras J, Tsolaki M, Boziki M, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2007;14:976-982.
19. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009;256:758-767.
20. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 2009;119:765-777.
21. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol* 2010;23:199-204.
22. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, et al. Impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease: preliminary results. *Neurobiol Aging* 2012;33:1009.e11-e19.
23. Huang WS, Yang TY, Shen WC, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and dementia. *J Clin Neurosci* 2014;21:1355-1358.
24. Chang YP, Chiu GF, Kuo FC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the progression of dementia: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:175729.
25. Beydoun MA, Beydoun HA, Shroff MR, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and cognitive performance among US adults: evidence from a large national survey. *Psychosom Med* 2013;75:486-496.
26. Kountouras J, Boziki M, Zavos C, et al. A potential impact of chronic *Helicobacter pylori* infection on Alzheimer's disease pathobiology and course. *Neurobiol Aging* 2012;33:e3-e4.
27. Wang X-L, Zeng J, Feng J, et al. *Helicobacter pylori* filtrate impairs spatial learning and memory in rats and increases β -amyloid by enhancing expression of presenilin-2. *Front Aging Neurosci* 2014;6:66.
28. Kountouras J, Deretzi G, Grigoriadis N, et al. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:1080-1081.

29. Kountouras J. *Helicobacter pylori*: an intruder involved in conspiring glaucomatous neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1413-1415.
30. Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, et al. A proposed role of human defensins in *Helicobacter pylori*-related neurodegenerative disorders. *Med Hypotheses* 2014;82:368-373.
31. Shmueli H, Wattad M, Solodky A, et al. Association of *Helicobacter pylori* with coronary artery disease and myocardial infarction assessed by myocardial perfusion imaging. *Isr Med Assoc J* 2014;16:341-346.
32. Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2011;22:e146-e147.
33. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. *Helicobacter pylori* infection and the risk for coronary artery disease. *Saudi Med J* 2004;25:679-680.
34. Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, et al. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015 Jan 28. [Epub ahead of print]
35. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2013;62:121-126.
36. Polyzos SA, Nikolopoulos P, Stogianni A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arq Gastroenterol* 2014;51:261-268.
37. Schulz C, Schütte K, Malfertheiner P. Does *H. pylori* eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:491-499.
38. Chang SS, Hu HY. Early *Helicobacter pylori* eradication is associated with a reduced risk of recurrent peptic ulcers in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014;15:451-458.
39. Feng H, Zhou X, Zhang G. Association between cirrhosis and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1309-1319.
40. Hu BL, Wang HY, Yang GY. Association of *Helicobacter pylori* infection with hepatic encephalopathy risk: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:619-625.
41. Kountouras J, Zavos C, Deretzi G, et al. *Helicobacter pylori* induced cognitive dysfunction might be associated with falls and fractures in cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:1284.