

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και...μεταβολικό σύνδρομο

Ηλίας Ξηρουχάκης

Γαστρεντερολόγος, Ιατρικό Κέντρο Παλαιού Φαλήρου

Η χρόνια λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει συσχετισθεί ισχυρά όχι μόνον με παθήσεις που αφορούν το στομάχο όπου και αποικίζει το μικρόβιο, αλλά και άλλα όργανα και συστήματα. Συγκεκριμένα έχει αναγνωριστεί ως αιτιολογικός παράγοντας και χρήζει θεραπείας εκρίζωσης στην ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, την σιδηροπενική αναιμία και την αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B12.<sup>1</sup> Εκτός αυτών υπάρχει μια μεγάλη λίστα παθήσεων με ενδείξεις συσχέτισης αλλά λιγότερο ισχυρά δεδομένα.<sup>2</sup> Ανάμεσα σε αυτές βρίσκεται και το μεταβολικό σύνδρομο.<sup>3</sup> Το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζεται σε ενήλικες και παιδιά με κύρια χαρακτηριστικά την σπλαχνική παχυσαρκία (αύξηση περιφέρειας της κοιλίας), δυσλιπιδαιμία (υπερτριγλυκαιραιδαμία, αυξημένη LDL, χαμηλή HDL), αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης-υπερινσουλιναιμία, υπεργλυκαιμία, και υπέρταση.<sup>4</sup> Μέρος του μεταβολικού συνδρόμου είναι και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ).<sup>5</sup> Ειδικότερα έχει φανεί ότι σε ασθενείς με έκδηλο μεταβολικό σύνδρομο (σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μεγάλη παχυσαρκία, υπέρταση και υπερλιπιδαιμίες) το ποσοστό της ΜΑΛΝΗ μπορεί να αγγίξει και το 90%.<sup>6</sup>

Η σχέση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με το μεταβολικό σύνδρομο ή με τις επιμέρους εκδηλώσεις αυτού όπως η υπέρταση, η καρδιαγγειακή νόσος, η υπερινσουλιναιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 άρχισαν να μελετώνται ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 90.<sup>7</sup> Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού παρουσιάζει σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό, σε σχέση με υγιείς ομάδες πληθυσμού, στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (και όχι σε παιδιά με διαβήτη τύπου 1) σε εκείνους με μείζονα καρδιακά συμβάματα και ισχαιμική καρδιοπάθεια και στην ΜΑΛΝΗ.<sup>8</sup> Έως σήμερα έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες παρατήρησης σε ασθενείς με ή χωρίς ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη και μεταβολικό σύνδρομο.<sup>9</sup> Αρκετές από αυτές δείχνουν σημαντική αύξηση των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου όπως ο δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA) σε ασθενείς με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.<sup>10-17</sup> Αντίθετα υπάρχουν και σημαντικές μελέτες που δεν δείχνουν αυτή την σχέση γεγονός που θέτει σε σημαντικό βαθμό σε αμφισβήτηση την ύπαρξη κάποιου συσχετισμού.<sup>7,18-21</sup>

Σε ότι αφορά στην επίδραση της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου στον δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA) υπάρχουν δυο μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα.<sup>17,22</sup> Στην πρώτη δεν περιγράφεται σημαντική διαφορά,<sup>22</sup> ενώ στη δεύτερη πιο πρόσφατη υπάρχει σημαντική διαφορά.<sup>17</sup> Συγκεκριμένα στην δεύτερη μελέτη ο δείκτης HOMA μειώθηκε μετά από επιτυχή εκρίζωση κατά μέσο όρο από  $3.79 \pm 1.28$  σε  $2.21 \pm 1.70$ . Τέλος σε άλλη παλαιότερη μελέτη η εκρίζωση του μικροβίου δεν φάνηκε να επηρεάζει τα επίπεδα ινσουλίνης του ορού αλλά μόνο τα επίπεδα γαστρίνης και πεψινογόνου.<sup>7</sup>

Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί στην προσπάθεια να αναδειχθεί η σχέση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με το μεταβολικό σύνδρομο. Κυρίαρχο ρόλο έχει αποδοθεί σε μεταβολές σε ορμονικό επίπεδο. Είναι γνωστό ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί μία χρόνια λοίμωξη που προσβάλλει τον γαστρικό βλεννογόνο προκαλώντας μειωμένη έκκριση οξέος και ατροφική γαστρίτιδα. Η μείωση του ενδογαστρικού pH αναστέλλει την έκκριση σωματοστατίνης και αναπτύσσεται υπεργαστριναιμία.<sup>23</sup> Αύξηση της γαστρίνης έχει συσχετισθεί με την υπερινσουλιναιμία.<sup>24</sup> Πιθανότατα η γαστρίνη διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης<sup>25</sup> με αποτέλεσμα βελτίωση και των επιπέδων σακχάρου.<sup>24</sup> Αυτό το γεγονός επηρεάζει σαφώς και τις τιμές του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA) χωρίς να είναι σαφές τελικά εάν αυτό είναι μια μεταβολική διαταραχή που απλώς συνυπάρχει ως φαινόμενο η σημαντικός αιτιοπαθογενετικός παράγοντας στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου.<sup>12</sup>

Σε ότι αφορά την παχυσαρκία η ραγδαία αύξηση της σε συνδυασμό με την μείωση της επίπτωσης της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης προκάλεσαν θεωρίες συσχετισμού. Μία άλλη ορμόνη που εκκρίνεται από το στομάχο και σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία είναι η λεγόμενη ορμόνη της ορέξεως η γρελίνη. Η γρελίνη είναι ένα πεπτίδιο που σχετίζεται με την ενεργειακή ισορροπία του οργανισμού επηρεάζει την όρεξη, την γαστρική κινητικότητα και την έκκριση οξέως. Διεγείρει άμεσα τον υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης. Αντίθετα η ομπεστατίνη ένα

άλλο πεπτικό που προέρχεται από την προπρογρελίνη και θεωρείται ο φυσιολογικός αντίπαλος της γρελίνης ασκώντας αντίθετη δράση. Ο στόμαχος αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής γρελίνης στον οργανισμό.<sup>26</sup> Πρόσφατη μελέτη έχει συσχετίσει τα επίπεδα γρελίνης, ομπεστατίνης με την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.<sup>19</sup> Έχει φανεί ότι η μείωση της πυκνότητας του πληθυσμού των κυττάρων που παράγουν γρελίνη συνεπάγεται και μείωση των επιπέδων γρελίνης στους ασθενείς με χρόνια ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.<sup>19,27</sup> Επίσης χαμηλά επίπεδα γρελίνης σχετίζονται και με αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση και διαβήτη τύπου 2.<sup>28</sup> Η μετά την εκρίζωση αύξηση της γρελίνης πιθανότατα αυξάνει την όρεξη και κατ' επέκταση το σωματικό βάρος.<sup>29</sup> Βέβαια υπάρχουν και μελέτες που δεν βρίσκουν ότι η παρουσία του ελικοβακτηριδίου επηρεάζει τα επίπεδα γρελίνης και αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη βαρύτητα της λοίμωξης.<sup>30</sup>

Η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει επίσης συσχετισθεί και με χαμηλά επίπεδα λεπτίνης μια άλλης ορμόνης με σημαντική δράση στο μεταβολικό σύνδρομο.<sup>31</sup> Η λεπτίνη αλλά και η αδιπονεκτίνη έχει φανεί ότι αυξάνονται σημαντικά μετά από επιτυχή εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου.<sup>16,31</sup>

Ένας άλλος αιτιολογικός παράγοντας παράγοντας στην πρόκληση μεταβολικού συνδρόμου είναι οι χρόνιες λοιμώξεις. Οι χρόνιες λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν χρόνια διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα την αύξηση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτταροκινών (C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνες κλπ). Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες οδηγούν σε φωσφορυλίωση πρωτεϊνών με βάση τη σερίνη προκαλώντας ενεργοποίηση του υποδοχέα της ινσουλίνης και αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>32,33</sup> Επίσης κυκλοφορούντα λιποπολυσακχαρίδια από παθογόνα του πεπτικού όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού φαίνεται να μπορούν να ενεργοποιήσουν και άλλους υποδοχείς όπως οι toll-like (TLR) προκαλώντας αντίσταση στην ινσουλίνη και συσσώρευση λίπους στα λιποκύτταρα.<sup>34</sup> Σε μία προοπτική μελέτη κοορτής 782 ατόμων που παρακολουθήθηκαν για 10 χρόνια φάνηκε ότι η *H. pylori* οροθετικότητα αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 2,7 φορές σε σχέση με τα οροαρνητικά άτομα. Αντίθετα σε μία μελέτη του 2004 όπου συγκρίθηκαν μεταβολικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη πριν και ένα χρόνο μετά από εκρίζωση δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές.<sup>22</sup> Συμπερασματικά υπάρχουν αντικρουόμενα επιδημιολογικά δεδομένα για τη συσχέτιση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με το μεταβολικό σύνδρομο. Σημαντικά στοιχεία που μπορούν να συσχετίσουν τα επιδημιολογικά δεδομένα με την αιτιοπαθογένεση έχουν αναφερθεί από την βασική έρευνα. Σύμφωνα με αυτά η επαγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης αλλά και η διαταραχή στον κυτταρικό πληθυσμό του στομάχου από την χρόνια φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει ορμονικές διαταραχές (γρελίνη, γαστρίνη, αδιπονεκτίνη) και κυκλοφορία κυτταροκινών οι οποίες εν συνεχεία να επηρεάζουν και άλλα συστήματα. Όμως χρειάζονται μεγαλύτερες και πιο οργανωμένες επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες παρακολούθησης μετά από εκρίζωση στον υπό μελέτη πληθυσμό για να ξεκαθαριστεί εάν το ελικοβακτηρίδιο αποτελεί αίτιο ανάπτυξης του μεταβολικού συνδρόμου ή το πιθανότερο τι ποσοστό ευθύνης, εάν υπάρχει, αναλογεί στο ελικοβακτηρίδιο για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection –the Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut 2012;61:646-664.
2. Suzuki H, Franceschi F, Nishizawa T, et al. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2011;16(Suppl 1):65-69.
3. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:608-614.
4. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. Ann Intern Med 2005;143:722-728.
5. Xirouchakis E, Sigalas A, Manousou P, et al. Models for non-alcoholic fatty liver disease: a link with vascular risk. Curr Pharm Des 2008;14:378-384.
6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285.
7. Chen TS, Tsay SH, Chang FY, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on serum pepsinogen I, gastrin, and insulin in duodenal ulcer patients: a 12-month follow-up study. Am J Gastroenterol 1994;89:1511-1514.

8. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, et al. Helicobacters and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009;14(Suppl 1):58-68.
9. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2001;16:79-88.
10. Shin DW, Kwon HT, Kang JM, et al. Association between metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection diagnosed by histologic status and serological status. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:840-845.
11. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, et al. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3005-3010.
12. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, et al. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter* 2009;14:144-150.
13. Jeon CY, Haan MN, Cheng C, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:520-525.
14. Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian JA, et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2009;54:1966-1970.
15. Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, et al. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci* 2005;50:2090-2093.
16. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter* 2012.
17. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. *South Med J* 2010;103:190-196.
18. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1470-1476.
19. Gao XY, Kuang HY, Liu XM, et al. Circulating ghrelin/obestatin ratio in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Nutrition* 2009;25:506-511.
20. So WY, Tong PC, Ko GT, et al. Low plasma adiponectin level, white blood cell count and *Helicobacter pylori* titre independently predict abnormal pancreatic beta-cell function. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:89-95.
21. Naja F, Nasreddine L, Hwalla N, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter* 2012;17:444-451.
22. Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. *J Natl Med Assoc* 2005;97:508-513.
23. Watson SA, Grabowska AM, El-Zaatari M, et al. Gastrin – active participant or bystander in gastric carcinogenesis? *Nat Rev Cancer* 2006;6:936-946.
24. Acbay O, Celik AF, Gundogdu S. Does *Helicobacter pylori* induced gastritis enhance food-stimulated insulin release? *Dig Dis Sci* 1996;41:1327-1331.
25. Ozdem S, Akcam M, Yilmaz A, et al. Insulin resistance in children with *Helicobacter pylori* infection. *J Endocrinol Invest* 2007;30:236-240.
26. Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1711-1720.
27. Osawa H, Nakazato M, Date Y, et al. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:10-16.
28. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, et al. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2546-2553.
29. Boltin D, Niv Y. Ghrelin, *Helicobacter pylori* and body mass: is there an association? *Isr Med Assoc J* 2012;14:130-132.
30. Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, et al. *Helicobacter pylori* has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol* 2003;148:423-426.
31. Roper J, Francois F, Shue PL, et al. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2350-2353.
32. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-1119.
33. Xirouchakis E, Manousou P, Tsartsali L, et al. Insights into the pathogenesis of NAFLD: The role of metabolic and pro-inflammation mediators. *Ann Gastroenterol* 2009;22:24-33.

34. Manco M, Putighani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010;31:817-844.