

Υπάρχουν βλαπτικά αποτελέσματα μετά τη μαζική εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού;

Ναι

Ιωάννης Βλαχογιαννάκος

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (ΕΠ) είναι ένα Gram αρνητικό βακτηρίδιο το οποίο προσβάλλει τον ανθρώπινο στομάχο, προκαλεί χρόνια φλεγμονή και έχει συσχετισθεί ισχυρά με την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου, γαστρικού λεμφώματος και πεπτικού έλκους.¹⁻³ Το ΕΠ εισδύει στον ανθρώπινο οργανισμό στην πρώιμη παιδική ηλικία, συνήθως μετά τον πρώτο χρόνο ζωής.⁴ Εκεί παραμένει για δεκαετίες και πολύ συχνά σε όλη την υπόλοιπη ζωή του ξενιστή. Υπολογίζεται ότι ο μισός περίπου πληθυσμός της γης έχει προσβληθεί από το ΕΠ με τον επιπολασμό να ξεπερνά το 70% στον αναπτυσσόμενο κόσμο.⁵ Ο αποικισμός του στομάχου από το ΕΠ δεν συνοδεύεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων από συμπτώματα. Το 20% περίπου των προσβεβλημένων ατόμων αναπτύσσει σε οριζόντια δεκαετιών δυνητικά προκαρκινωμάτωδεις αλλοιώσεις αλλά λιγότεροι του 2% αναπτύσσουν τελικά νεόπλασμα.⁶ Το γαστρικό λέμφωμα είναι ακόμα πιο σπάνιο αφού αναπτύσσεται σε λιγότερο από το 1% των ατόμων με χρόνια ΕΠ λοίμωξη.⁷ Με βάση τα ανωτέρω, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει χαρακτηρίσει από το 1994 το ΕΠ ως κλάσης I ή αδιαμφισβήτητο καρκινογόνο παράγοντα που προκαλεί καρκίνο του στομάχου στον άνθρωπο.⁸

Πρόσφατα δεδομένα δεικνύουν με σαφήνεια ότι ο επιπολασμός του ΕΠ μειώνεται ταχύτατα. Υπολογίζεται σήμερα ότι λιγότερα από το 10% των παιδιών ηλικίας κάτω των 10 ετών έχουν αποικισθεί από το ΕΠ στις ΗΠΑ και στις άλλες βιομηχανικές χώρες.^{9,10} Σημαντικό ρόλο έχει διαδραματίσει ο έλεγχος των γεννήσεων τον 20^ο αιώνα και η μείωση του συγχρωτισμού που σχετιζόταν με τις πολυμελείς οικογένειες.¹¹ Επίσης, η ευρεία χρήση αντιβιοτικών, ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία, φαίνεται ότι έχει συμβάλει σημαντικά στον περιορισμό της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης.¹²

ΜΠΟΡΕΙ ΤΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΩΦΕΛΙΜΟ;

Είναι αδιαμφισβήτητο ότι η λοίμωξη από το ΕΠ σχετίζεται με πολλές βλαπτικές επιδράσεις για τον ξενιστή. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη σχολαστική αναζήτησή του και τη μαζική εκκρίωσή του τα προηγούμενα χρόνια. Παρά ταύτα, πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η απουσία του ΕΠ μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άλλων ασθενειών. Η απουσία ΕΠ μπορεί να σημαίνει ότι το συγκεκριμένο άτομο δεν ήρθε ποτέ σε επαφή μαζί του ή ότι αποικίσθηκε στο παρελθόν αλλά στη συνέχεια το μικρόβιο εκκρίώθηκε. Η δυνητική ωφελιμότητα του ΕΠ αποτελεί διαφιλονικούμενο ζήτημα μεταξύ των ερευνητών. Ως εκ τούτου, η παράθεση των δεδομένων έχει ιδιαίτερη αξία. Όχι ανέλπιστα, τα περισσότερα δυνητικά οφέλη φαίνεται ότι σχετίζονται με τα cagA+ στελέχη, τα οποία αλληλεπιδρούν ισχυρότερα με τον ανθρώπινο ξενιστή.¹³

Νοσήματα οισοφάγου

Έχει διαπιστωθεί αντίστροφη σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη από το ΕΠ (ιδίως cagA+ στελέχη) και σε νοσήματα του οισοφάγου όπως η ΓΟΠΝ, ο οισοφάγος Barrett και το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, γεγονός που υποσημαίνει έναν δυνητικά προστατευτικό ρόλο του ΕΠ.^{14,15} Η λοίμωξη από το ΕΠ μειώνει τη γαστρική οξύτητα και συνεπώς το παλινδρομούν στομαχικό περιεχόμενο μπορεί να είναι λιγότερο βλαπτικό για τον οισοφαγικό βλεννογόνο.¹⁶ Επίσης, το ΕΠ μεταβάλλει την έκφραση πολλών γαστρικών ορμονών, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει τη δράση τους στον οισοφαγικό ιστό.¹⁷ Η παρουσία ή η απουσία του ΕΠ ενδέχεται να τροποποιεί τη μικροβιακή χλωρίδα του στομάχου και/ή του κατώτερου οισοφάγου, επιδρώντας ευνοϊκά στην ακεραιότητα του οισοφαγικού βλεννογόνου.^{18,19} Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που ενέχονται στην θετική επίδραση του ΕΠ στις παθήσεις του οισοφάγου θα επιτρέψει μελλοντικά την ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου και την αποτελεσματικότερη πρόληψη των παθήσεων αυτών.

Βρογχικό άσθμα και αλλεργικές διαταραχές

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης του βρογχικού άσθματος στις ανεπτυγμένες χώρες. Αυτό οφείλεται βεβαίως στο κάπνισμα και στην αυξανόμενη μόλυνση του περιβάλλοντος αλλά και στην έκθεση σε αλλεργιογόνα καθώς και στην αλλαγή της μικροβιακής χλωρίδας ("microbiota").²⁰ Υποστηρίζεται ότι η ταυτόχρονα παρατηρούμενη ελάττωση της επίπτωσης της ΕΠ λοίμωξης στις αναπτυγμένες χώρες θα ήταν δυνατόν να συνδεθεί με την αύξηση της συχνότητας του άσθματος, σύμφωνα με την υπόθεση υγιεινής ("hygiene hypothesis"), η οποία θεωρεί ότι ένα περιβάλλον πλούσιο σε αντιγονικά ερεθίσματα είναι απαραίτητο για την ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος εμποδίζοντας την ανάπτυξη άσθματος και αλλεργιών.²¹ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός ο οποίος θα μπορούσε να εξηγήσει αυτήν τη αρνητική συσχέτιση στηρίζεται στη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ Th1 και Th2 ανοσοαπόκρισης. Στο άσθμα επικρατεί η Th2 απόκριση με παραγωγή των κυτταροκινών IL-4 και IL-5, διεργασία η οποία αναστέλλεται από την Th1 απόκριση η οποία επισυμβαίνει στην ΕΠ λοίμωξη με παραγωγή ιντερφερόνης-γ και IL-12.²² Το ΕΠ, μεταξύ άλλων παραγόντων, παράγει την πρωτεΐνη η οποία ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρρηνα (HP-NAP). Η πρωτεΐνη αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκλυση της Th1 ανοσοαπόκρισης με ταυτόχρονη αναστολή της Th2 ανοσοαπόκρισης.²³ Πειραματικές μελέτες σε μύες έδειξαν ότι η χορήγηση HP-NAP πέτυχε την ελάττωση της ηωσινοφιλίας, της IgE και των Th2 κυτταροκινών στο βρογχικό επιθήλιο και υποστήριξαν ότι αυτή η πρωτεΐνη θα μπορούσε να αποτελέσει μία νέα πρωτοποριακή θεραπεία του βρογχικού άσθματος.^{24,25} Είναι αποδεκτό σήμερα ότι η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) συμμετέχει στη παθοφυσιολογία του βρογχικού άσθματος είτε μέσω μικροεισορροφήσεων είτε αντανακλαστικά μέσω ενεργοποίησης του πευμονογαστρικού. Αν και το θέμα είναι αντικρουόμενο, υπάρχει η άποψη ότι το ΕΠ, ειδικά επί παρουσίας του στελέχους CagA και επί αποικισμού του σώματος του στομάχου, προστατεύει έναντι της ΓΟΠΝ και κατά συνέπεια και του άσθματος του συνδεόμενου με την ΓΟΠΝ.²⁶ Αρκετές μελέτες οι οποίες ασχολούνται με το θέμα και ιδιαίτερα οι λαμβάνουσες υπ' όψιν το CagA, δεικνύουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΕΠ λοίμωξης και βρογχικού άσθματος. Μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διενεργήθηκε στην Αγγλία και συμπεριέλαβε 3.244 άτομα έδειξε ότι η συχνότητα του άσθματος, του εκζέματος και της αλλεργικής ρινίτιδας ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς με ΕΠ λοίμωξη.²⁷ Αντίστοιχα, οι Chen και Blaser μελέτησαν 7.663 άτομα και διαπίστωσαν ότι η ΕΠ λοίμωξη στην παιδική ηλικία (με μέτρηση αντισωμάτων έναντι CagA στον ορό) σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο άσθματος και αλλεργιών.²⁶ Οι ίδιοι συγγραφείς σε μεταγενέστερη μελέτη που συμπεριέλαβε 7.412 παιδιά τεκμηρίωσαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΕΠ λοίμωξης και άσθματος παιδικής ηλικίας.²⁸ Αντίθετα με τις ανωτέρω μελέτες, οι Fullerton και συνεργάτες, οι οποίοι πραγματοποίησαν και λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων (FEV₁ κλπ.) σε 2.633 άτομα δεν διαπίστωσαν οποιαδήποτε συσχέτιση των δύο νοσολογικών καταστάσεων.²⁹ Φαίνεται ότι οι υπάρχουσες μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς την συσχέτιση ΕΠ λοίμωξης και βρογχικού άσθματος, με εξαίρεση ίσως αυτές οι οποίες επικεντρώνονται στο CagA στέλεχος.

Ως εκ τούτου, περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Παρά ταύτα, για πρώτη φορά στην ανθρώπινη ιστορία, γενιές παιδιών μεγαλώνουν χωρίς την παρουσία ΕΠ στο στομάχι τους, σε ρόλο ρυθμιστή της γαστρικής οξύτητας, της ανάπτυξης του ανοσολογικού συστήματος και της ενεργειακής ομοιόστασης. Η απώλεια αυτού του αρχέγονου μέλους της ανθρώπινης χλωρίδας φαίνεται ότι δεν έχει μόνο θετικές αλλά και αρνητικές συνέπειες.³⁰ Συγκλίνοντα δεδομένα δεικνύουν αυξημένη επίπτωση παιδικού άσθματος, αλλεργικής ρινίτιδας και ατοπίας σε παιδιά που δεν έχουν αποικισθεί με το ΕΠ. Αν και αυτό θα μπορούσε να αποτελεί επιφανόμενο ή να αντιπροσωπεύει γενικότερη αλλαγή στο ανθρώπινο μικροπεριβάλλον, ο αρνητικός ρόλος της απουσίας του ΕΠ όχι μόνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί αλλά θεωρείται σήμερα αρκετά πιθανός.

Λοιμώξεις

Έχει εκφρασθεί η άποψη ότι το ΕΠ μπορεί να δρα προστατευτικά έναντι άλλων λοιμώξεων. Αντίστοιχος ρόλος έχει τεκμηριωθεί σε πειραματικά μοντέλα με άλλους λοιμογόνους παράγοντες (χρόνια λανθάνουσα ερπητική λοίμωξη).³¹ Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το ΕΠ μειώνει τη επίπτωση διάρροιας αν και άλλες μελέτες έχουν καταλήξει σε αντίθετα αποτελέσματα.³²⁻³⁴ Οι δυνητικοί προστατευτικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να συμπεριλαμβάνουν παραγωγή αντιβακτηριακών πεπτιδίων από το ΕΠ ή τον ξενιστή, ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος ή υπεργαστριναιμία που εξασφαλίζει την επαρκή γαστρική οξύτητα καθ' όλη τη διάρκεια της

παιδικής ηλικίας.³⁵⁻³⁷ Ο προστατευτικός ρόλος του ΕΠ έναντι άλλων λοιμώξεων θα μπορούσε να αποτελέσει ισχυρό παράγοντα επιλογής στην πορεία εξέλιξης του ανθρωπίνου είδους. Η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης με εξασφάλιση καθαρού νερού, καλύτερης αποστείρωσης και μειωμένου συγχρωτισμού έχει οδηγήσει σε μείωση των θανατηφόρων επιδημιών διάρροιας. Αυτές οι αλλαγές οδήγησαν πιθανότατα σε μείωση της μετάδοσης του ΕΠ αλλά και σε μειωμένη επιλογή διατήρησής του.

Διαταραχές του μεταβολισμού

Ο στόμαχος των θηλαστικών παράγει το 5-10% της λεπτίνης και το 60-80% της γκρελίνης. Αμφότερες οι ορμόνες αυτές διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους.³⁸ Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα με ΕΠ λοίμωξη παράγουν μικρότερα ποσά γκρελίνης σε σχέση με εκείνα που δεν έχουν ΕΠ ενώ η εκκρίωση του μικροβίου αποκαθιστά την παραγωγή της.^{39,40} Λαμβάνοντας υπόψη ότι η γκρελίνη ασκεί πολλές επιδράσεις στην ομοιοστασία ολόκληρου του οργανισμού γίνεται αντιληπτό ότι η παρουσία ή απουσία του ΕΠ μπορεί να σχετίζεται με σημαντικές διαταραχές του μεταβολισμού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανακάλυψη και καλλιέργεια του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού το 1982 από τους Marshall και Warren άνοιξε ένα νέο κεφάλαιο στην ιατρική.¹ Η απόδειξη της συσχέτισης του ΕΠ με το πεπτικό έλκος άλλαξε την ιατρική πρακτική στην αντιμετώπισή του.⁴¹ Η διαπίστωση ότι το ΕΠ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αδενοκαρκινώματος του στομάχου τεκμηρίωσε την άποψη ότι το ΕΠ είναι παθογόνο για τον άνθρωπο. Παρά ταύτα, καθίσταται σταδιακά εμφανές ότι η προοδευτική εξαφάνισή του τον 21^ο αιώνα μπορεί να έχει και αρνητικές συνέπειες. Αυτές περιλαμβάνουν τη γαστρο-οισοφαγική παλινδρομική νόσο και τις επιπλοκές της, το παιδικό άσθμα και τις διαταραχές του μεταβολισμού. Αν αυτές οι επισημάνσεις επιβεβαιωθούν από περισσότερες μελέτες, θα πρέπει ενδεχομένως να αλλάξει η προσέγγιση της ΕΠ λοίμωξης. Σύμφωνα πάντως με τα συμπεράσματα της συνάντησης ομοφωνίας Maastricht IV, δεν έχει ξεκαθαριστεί αν η λοίμωξη από το ΕΠ δρα προστατευτικά έναντι του άσθματος, των ατοπικών διαταραχών και των διαταραχών του μεταβολισμού που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Επίσης, η εκκρίωση του ΕΠ δεν επάγει την εμφάνιση ούτε επιδεινώνει την κλινική εκδήλωση των ανωτέρω νοσημάτων.⁴² Παρά ταύτα, απαιτούνται περισσότερες, καλά οργανωμένες μελέτες για εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulcer ulceration. *Lancet* 1983; i:1273–1275.
2. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:575–577.
3. D'Elia MM, Appelmelk BJ, Amedei A et al. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 7:316–323.
4. Malaty HM, El Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002; 359:931–935.
5. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1175–1186.
6. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:28–37.
7. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD et al. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett* 2011; 305:228–238.
8. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7–14 June 1994, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1–241.
9. Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993; 168:219–221.

10. Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, et al. Helicobacter antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997; 119:29–34.
11. Goodman K, Correa P. Transmission of Helicobacter pylori among siblings. *Lancet* 2000; 355:358–362.
12. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002; 287:3096–3102.
13. Blaser MJ. Hypothesis: the changing relationships of Helicobacter pylori and humans: implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179:1523–1530.
14. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of cagA-positive Helicobacter pylori strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115:50–57.
15. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2206–2211.
16. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2008; 1:329–338.
17. 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; 93:2350–2357.
18. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:732–737.
19. Pei Z, Bini EJ, Yang L, et al. Bacterial biota in the human distal esophagus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:4250–4255.
20. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355:2226–2235.
21. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299:1259–1260.
22. Herz U, Lacy P, Renz H et al. The influence of infections on the development and severity of allergic disorders. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:632–640.
23. D'Elia M, De Bernard M. To treat or not to treat helicobacter pylori to benefit asthma patients. *Expert Rev Resp Med* 2010; 4:147–150.
24. Codolo G, Mazzi P, Amedei A et al. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori down-modulates Th2 inflammation in ovalbumin-induced allergic asthma. *Cell Microbiol* 2008; 10:2355–2363.
25. Arnold I, Dehzad N, Reuter S et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011; 121:3088–3093.
26. Chen Y, Blaser M. Inverse associations of Helicobacter pylori with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007; 167:821–827.
27. McCune A, Lane A, Murray I et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with Helicobacter pylori infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:637–640.
28. Chen Y, Blaser M. Helicobacter pylori colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008; 198:553–560.
29. Fullerton D, Britton J, Lewis S et al. Helicobacter pylori and lung function, asthma, atopy and allergic disease. A population-based cross-sectional study in adults. *Int J Epidemiol* 2009; 18:419–426.
30. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does helicobacter pylori protect against asthma and allergy? *Gut* 2008; 57:561–567.
31. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 2007; 447:326–329.
32. Rothenbacher D, Blaser MJ, Bode G, et al. Inverse relationship between gastric colonization of Helicobacter pylori and diarrheal illnesses in children: results of a populationbased cross-sectional study. *J Infect Dis* 2000; 182:1446–1449.
33. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H. Helicobacter pylori colonization and diarrhoeal illness: results of a population-based cross-sectional study in adults. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:823–827.
34. Passaro DJ, Taylor DN, Meza R, et al. Acute Helicobacter pylori infection is followed by an increase in diarrheal disease among Peruvian children. *Pediatrics* 2001; 108:E87.
35. Putsep K, Branden CI, Boman HG, et al. Antibacterial peptide from Helicobacter pylori. *Nature* 1999; 398:671–672.
36. Hornsby MJ, Huff JL, Kays RJ, et al. Helicobacter pylori induces an antimicrobial response in rhesus macaques in a cag pathogenicity island-dependent manner. *Gastroenterology* 2008; 134:1049–1057.

37. Mattsson A, Lonroth H, Quiding-Jarbrink M, et al. Induction of B cell responses in the stomach of *Helicobacter pylori*-infected subjects after oral cholera vaccination. *J Clin Invest* 1998; 102:51–56.
38. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *Faseb J* 2004; 18:439–456.
39. Isomoto H, Nakazato M, Ueno H, et al. Low plasma ghrelin levels in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Am J Med* 2004; 117:429–432.
40. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, et al. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2003; 52:637–640.
41. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2:1437–1442.
42. Malfertheiner P, Megraud F, O' Morain C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-664.