

Εξωγαστρικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού: Κριτική θεώρηση

Ιωάννης Τριανταφυλλίδης¹, Ελένη Τριανταφυλλίδη²

Εισαγωγή

Στη διάρκεια των τελευταίων ετών, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι η λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Hp*) ενέχεται στην αιτιοπαθογένεια πολλών κλινικών καταστάσεων εκτός του στομάχου (εξωγαστρικές εκδηλώσεις).¹⁻⁴ Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνουν: Παθήσεις του αιμοποιητικού συστήματος, όπως σιδηροπενική αναιμία και ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, αγγειακά νοσήματα, όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πρωτοπαθές φαινόμενο Raynaud και ιδιοπαθή κεφαλαγία, αυτοάνοσα νοσήματα όπως σύνδρομο Sjogren, πορφύρα Henoch-Schonlein, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, ιδιοπαθείς αρρυθμίες, νόσο του Parkinson, οπτική ισχαιμική νευροπάθεια, δερματικά νοσήματα όπως ροδόχροο ακμή, παιδιατρικά νοσήματα όπως αναστολή αναπτύξεως και σύνδρομο αιφνιδίου θανάτου των βρεφών, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη, παθήσεις του αναπνευστικού και γλαύκωμα (Πίνακας 1).

Πολλές από αυτές τις καταστάσεις παρουσιάζουν προβλήματα αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων αφού αφορούν σε περιγραφές περιπτώσεων ή σειρές ασθενών χωρίς κατάλληλους μάρτυρες. Πολλές επίσης από τις μελέτες αυτές περιλαμβάνουν

¹Γαστρεντερολόγος, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας, ²Φοιτήτρια Φαρμακευτικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Πίνακας 1. Εξωγαστρικές εκδηλώσεις λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Αιματολογικές καταστάσεις	Γλαύκωμα
<ul style="list-style-type: none"> • Iron-deficiency anemia • Idiopathic thrombocytopenic purpura 	Καθυστερημένη εμμηναρχή
Αγγειακά νοσήματα	Ανορεξία ηλικίας
<ul style="list-style-type: none"> • Ischemic heart disease • Cerebral stroke • Primary Raynaud phenomenon • Primary headache 	Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
Δερματικές καταστάσεις	Αυτοάνοσα νοσήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Rosacea • Chronic idiopathic urticaria • Alopecia areata 	<ul style="list-style-type: none"> • Sjogren's syndrome • Henoch-Schonlein purpura • Autoimmune thyroiditis • Idiopathic arrhythmias • Parkinson's disease • Nonarterial anterior optic ischemic neuropathy
Νεφρική ανεπάρκεια	Παιδιατρικά νοσήματα
Σακχαρώδης διαβήτης	<ul style="list-style-type: none"> • Growth retardation • Sudden infant death syndrome
Αναπνευστικά νοσήματα	

μικρό αριθμό ασθενών. Εξ αιτίας αυτού τα αποτελέσματα μπορεί να θεωρηθούν ότι αποτελούν επιφαναινόμενα.

Μερικές όμως από τις καταστάσεις αυτές φαίνεται ότι πράγματι σχετίζονται με τη λοίμωξη από *Hp* αφού τα επιστημονικά δεδομένα είναι ισχυρά και καλώς τεκμηριωμένα. Στα νοσήματα αυτά περιλαμβάνονται η σιδηροπενική αναιμία, ή ανθεκτική σιδηροπενία, και η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα.

Κατωτέρω επιχειρείται κριτική προσπέλαση των αποτελεσμάτων των διαφόρων μελετών των σχετικών με τις εξωγαστρικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από *Hp*.

Αιματολογικά νοσήματα

Σιδηροπενική αναιμία

Η λοίμωξη από *Hp* μπορεί να συνοδεύεται από έλλειψη σιδήρου με συνοδό ή όχι σιδηροπενική αναιμία, ανεξάρτητα από ύπαρξη ή μη πεπτικού έλκους.

Η λοίμωξη από *Hp* συνοδεύεται από μειωμένα επίπεδα φερριτίνης, σιδηροπενική αναιμία, καθώς και από 40% αύξηση στην επίπτωση σιδηροπενίας.

Προσφάτως περιγράφηκε ένα νέο αντιμικροβιακό πεπτικό ονομαζόμενο hepcidin.⁵ Η παρατηρηθείσα σχέση μεταξύ αύξησης της δραστηριότητας της hepcidin και ευόδωσης φλεγμονής και αναιμίας, τόσο στους ανθρώπους όσο και στα ζώα, υποστηρίζει ότι

το πεπτικό αυτό αποτελεί σημαντικότατο μεσολαβητή για την εμφάνιση αναιμίας ή φλεγμονής.

Άτομα με γαστρίτιδα θετική στο *Hp* παρουσιάζουν διαταραχές στο ενδογαστρικό pH και στα επίπεδα ασκορβικού οξέος με αποτέλεσμα μειωμένη απορρόφηση σιδήρου και εμφάνιση αναιμίας. Το *Hp* αυξάνει την γαστρική λακτοφερρίνη η οποία προσλαμβάνει το σίδηρο από την τρανσφερρίνη. Στη συνέχεια ο συνδεδεμένος με τη λακτοφερρίνη σίδηρος προσλαμβάνεται από το *Hp* μέσω υποδοχέων της εξωτερικής μεμβράνης του χρησιμοποιώντας τον για τη δική του ανάπτυξη⁶. Εν τούτοις το μοντέλο αυτό δεν ερμηνεύει γιατί όλα τα θετικά στο *Hp* άτομα δεν εμφανίζουν σιδηροπενική αναιμία.

Ένδεια βιταμίνης B12

Το *Hp* συνδέεται με μειωμένη απορρόφηση B12 και αυξημένα ομοκυστεΐνης. Εξ αιτίας αυτού του γεγονότος, η λοίμωξη από *Hp* θεωρείται ότι μπορεί να συνδυάζεται με στεφανιαία νόσο. Πάντως η σχέση ένδειας B12 και λοίμωξης από *Hp* θα πρέπει να γίνει αποδεκτή με σκεπτικισμό, αφού τα υπάρχοντα δεδομένα δεν αποδεικνύουν με ασφάλεια ότι το *Hp* παίζει σημαντικό ρόλο στη δυσαπορρόφηση της B12 και στην αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης.⁷

Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι χρόνιοι νεφροπαθείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν χαμηλότερα επίπεδα B12 συγκριτικώς με τους *Hp* αρνητικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.⁸

Κριτική ανάλυση των μελετών αποδεικνύει ότι διαφέρουν στον ορισμό της λοίμωξης από *Hp*, στον ορθό προσδιορισμό των επιπέδων B12, στην ορθή επιλογή των ατόμων των μελετών και στην ορθή γεωγραφική κατανομή.

Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα (ΙΘΠ)

Η ΙΘΠ είναι μια αυτοάνοση νόσος στην οποία αυτοαντισώματα συνδέονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων, γεγονός που οδηγεί σε καταστροφή τους. Η συχνότητα εκτιμάται στα παιδιά σε 5 περιπτώσεις ανά 100000 πληθυσμού ανά έτος και στους ενήλικες 2.7/100.000/έτος. Η αναλογία προσβολής ανδρών προς γυναίκες είναι 1:7. Η φυσική ιστορία της νόσου κυμαίνεται από ήπια συμπτωματολογία έως θανατηφόρα έκβαση. Η σύνδεση της λοίμωξης από *Hp* με την εμφάνιση ΙΘΠ απέτελεσε μια ενδιαφέρουσα αν και αμφιλεγόμενη περιοχή επιστημονικού ενδιαφέροντος τα τελευταία 4 χρόνια. Η παθογένεσή της δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *Hp* και ορισμένου ποσοστού περιπτώσεων ΙΘΠ, καθώς και διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ ανοσοσφαιρινών σχετιζόμενων με τα αιμοπετάλια και της πρωτεΐνης CagA του *Hp*. Η εκκρίωση του *Hp* βελτιώνει περισσότερο από το 50% των ενηλίκων ασθενών με ΙΘΠ^{9,10} (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα και λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Συγγραφέας, έτος	Αριθμός ασθενών	Hp (+) περιπτώσεις	Αύξηση ΑΜΠ μετά επιτυχή εκρίζωση	Αύξηση ΑΜΠ στην ομάδα χωρίς εκρίζωση	Πλήρης ύφεση	Μερική ύφεση	Συνολική ανταπόκριση
Fujimura et al, 2005	300	207	63%	33%	23% μετά 12 μήνες	42% μετά 12 μήνες	65% μετά 32 μήνες
Veneri et al, 2005		43	σημαντική αύξηση ΑΜΠ μετά επιτυχή εκρίζωση				49% μετά 31 μήνες (20 ασθενείς)
Suzuki et al, 2005	36	25 (85% εκρίζωση)	46%	0%			ΔΑ
Tsutsumi et al, 2005	9	9	4/9	2/9			ΔΑ

ΔΑ: δεν αναφέρεται

Γενετικοί παράγοντες του ξενιστού (HLA class II system) και παράγοντες του *Hp* (variability of strains) ευθύνονται για τα διαφορετικά αποτελέσματα που περιγράφηκαν.¹¹⁻¹⁵ Είναι απαραίτητο να πραγματοποιηθούν ελεγχόμενες με placebo μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών.

Νοσήματα αναπνευστικού

Μικρός αριθμός επιδημιολογικών και ορολογικών case-control μελετών υποστηρίζουν ότι η λοίμωξη από *Hp* μπορεί να συνοδεύεται από χρόνια βρογχίτιδα.¹⁶ Υποστηρίζεται επίσης ότι η *Hp* λοίμωξη μπορεί να είναι συχνότερη σε ασθενείς με πνευμονική ΤΒΚ. Ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος ή βρογχεκτασία μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένη οροθετικότητα στο *Hp*. Σε μελέτη που περιέλαβε μικρό αριθμό ασθενών, περιγράφηκε θετική συσχέτιση μεταξύ *Hp* λοιμώξεως και αποφρακτικής άπνοιας στη διάρκεια του ύπνου.¹⁷ Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ βρογχικού άσθματος και λοίμωξης από *Hp*.¹⁸

Η σχέση μεταξύ *Hp* λοιμώξεως και αναπνευστικών νοσημάτων στηρίζεται σε case-control studies οι οποίες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών. Δεν υπάρχει μελέτη που να προτείνει συγκεκριμένο παθογενετικό μηχανισμό που να συνδέει τη λοίμωξη από *Hp* με τα πνευμονικά νοσήματα. Χρειάζονται προοπτικές μελέτες με

μεγάλο αριθμό ασθενών με σκοπό την επιβεβαίωση ή απόρριψη της σχέσεως μεταξύ *Hp* λοιμώξεως και πνευμονικών νοσημάτων.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια

Οι χρόνιες λοιμώξεις φαίνεται ότι αποτελούν παράγοντες που υπεισέρχονται πρόωρα στις διαδικασίες αθηροσκλήρωσης. Η επίδρασή τους μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε περιπτώσεις λοιμωδών παραγόντων με ευρεία διασπορά όπως το *Hp*. Λόγω της προφανούς σπουδαιότητας της αγγειακής βλάβης, έχει δημοσιευθεί σημαντικός αριθμός μελετών σχετικά με τον ρόλο του *Hp* στην παθογένεση της αγγειακής νόσου.¹⁹

Η asymmetric dimethylarginine, ένας ενδογενής αναστολέας της συνθετάσης του ΝΟ, αυξάνεται σε λοιμώξεις. Φαίνεται ότι η ουσία αυτή μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο αφού επηρεάζει αρνητικά τις λειτουργίες του αγγειακού ενδοθηλίου. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η *Hp* λοίμωξη αυξάνει τα επίπεδα της ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης.²⁰ Έτσι, θεωρητικώς, η εκρίζωση του *Hp* μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιοαγγειακής νόσου.

Μελέτες εκρίζωσης του *Hp* δίδουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά στην πορεία της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Όμως, μελέτες σχετικές με μηχανισμούς molecular mimicry που επάγονται από το *Hp* υποστηρίζουν εντόνως την ύπαρξη σχέσεως μεταξύ *Hp* λοίμωξης και καρδιοαγγειακής νόσου.

Μεταξύ των παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεση της αρτηριοσκλήρωσης η ατροφική γαστρίτις φαίνεται ότι εμπλέκεται μέσω της ανάπτυξης υπερομοκυστεϊναιμίας, η οποία αποτελεί γνωστό παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ισχαιμικής καρδιακής νόσου.²¹

Ακόμη η λοίμωξη από *Hp* μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση της ισχαιμικής καρδιακής νόσου μέσω απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυττοκινών και άλλων μεσολαβητών φλεγμονής.

Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν τη γένεση καταρράκτη βιοχημικών αντιδράσεων οι οποίοι προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη και ευόδωση της προσκόλλησης της πλάκας χολεστερόλης στο αγγειακό τοίχωμα.

Τέλος, πρόσφατη μεταανάλυση υποστηρίζει ότι η περιοδοντική νόσος (η οποία προκαλείται από πολλούς μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανομένου του *Hp*), συμβάλλει στην παθογένεση της καρδιοαγγειακής νόσου τουλάχιστον κατά 20% και του εγκεφαλικού επεισοδίου σε μεγαλύτερο βαθμό.²²

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι από τις δημοσιευμένες μελέτες καμία δεν έλαβε υπ' όψιν της ως συνεργό παράγοντα πιθανή υποκείμενη γενετική προδιάθεση για εμφάνιση ισχαιμικής νόσου ή γενετική προδιάθεση όσον αφορά στο αποτέλεσμα της *Hp* λοίμωξης.

Το γεγονός της εμφάνισης καρδιοαγγειακής νόσου και σε άτομα τα οποία δεν έχουν κανένα παράγοντα κινδύνου, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι καμία κατάσταση ή έκθεση σε περιβαλλοντικό παράγοντα δεν μπορεί να ερμηνεύσει εξ ολοκλήρου την εμφάνιση και εξέλιξη της καρδιοαγγειακής νόσου.

Γλαύκωμα

Το 2002, οι Kountouras et al περιέγραψαν αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από *Hp* σε ασθενείς με γλαύκωμα.²³ Διαπίστωσαν ακόμη ότι η επιτυχής εκρίζωση του μικροβίου, μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση και βελτιώνει τις οφθαλμικές παραμέτρους.

Σε μεταγενέστερη μελέτη από τον Καναδά με μεγάλο αριθμό ασθενών δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη συχνότητα λοίμωξης από *Hp* μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.²⁴ Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ λοίμωξης από *Hp* και γλαυκώματος.

Δεν υπάρχει προφανής αιτιολογία για την ύπαρξη αυτών των διαφορών. Φαίνεται ότι διαφορές στη συχνότητα λοίμωξης μεταξύ των διαφόρων χωρών επηρεάζουν τα αποτελέσματα, αφού η οροθετικότητα στους ασθενείς με γλαύκωμα στην Ελληνική μελέτη ήταν 88% και στην Καναδική 26%. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες στο ενδιαφέρον αυτό θέμα.

Ροδόχρους ακμή

Αποτελεί την πλέον συχνή δερματοπάθεια. Είναι νόσος άγνωστης αιτιολογίας. Η λοίμωξη από *Hp* φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα.

Η θεραπεία εκρίζωσης προσφέρει θεραπευτικό όφελος αν και η συχνότητα της *Hp* λοίμωξης στους ασθενείς δεν διαφέρει από αυτήν των φυσιολογικών ατόμων.²⁵⁻²⁸

Νεφρικά νοσήματα

Αυξημένα επίπεδα αζώτου ουρίας στο αίμα συνοδεύονται από χαμηλή επίπτωση λοίμωξης από *Hp* (σε σχετική μελέτη αποτελούσε τον μοναδικό στατιστικά σημαντικό παράγοντα συνδεδεμένο με λοίμωξη από *Hp*).²⁹

Ασθενείς με τελική νεφρική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη συχνότητα λοίμωξης από *Hp* (27,5% συγκριτικώς με 56% των μη αιμοκαθαιρομένων ασθενών) και επομένως οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια προστατεύονται από τη λοίμωξη.³⁰

Η μείωση της γαστρικής έκκρισης από το *Hp* λόγω της χρόνιας γαστρίτιδος μπορεί να ενέχεται παθογενετικά.³¹

Σακχαρώδης διαβήτης

Υποστηρίζεται ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη αναλογία λοίμωξης από *Hp*, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα δυσπεπτικών ενοχλημάτων.

Διαβητικοί με νευροπάθεια του αυτονόμου και δυσπεψία φαίνεται ότι έχουν αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από *Hp* και συνεπώς είναι αναγκαία η θεραπεία εκρίζωσης.³² Όμως δεν υπάρχουν σχετικά δεδομένα.

Συμπέρασμα

Η σχέση της λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με εκδηλώσεις από άλλα όργανα και συστήματα είναι υπαρκτή τουλάχιστον για ορισμένα από αυτά. Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί διερευνώνται. Για πολλές από αυτές τις πιθανές συσχετίσεις χρειάζεται να γίνουν μελέτες καλύτερα σχεδιασμένες και μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. De Koster E, De Bruyne I, Langlet P, Deltenre M. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori*. Acta Gastroenterol Belg 2000;63:388-392.
2. Sherman PM, Lin FY. Extradigestive manifestation of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. Can J Gastroenterol 2005;19:421-424.
3. Konturek PC, Hahn EG. Extragastric manifestations of *H. pylori* infection. Z Gastroenterol 2001;39:311-320.
4. Nilsson HO, Pietrousti A, Gabrielli M, Zocco MA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: other *Helicobacters*. Helicobacter 2005;10(Suppl 1):54-65.
5. Pellicano R, Rizzetto M. Is hepcidin the bridge linking *Helicobacter pylori* and anemia of chronic infection? A research proposal. Panminerva Med 2004;46:165-169.
6. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. Am J Epidemiol 2006;163:127-134.
7. Dierkes J, Ebert M, Malfertheiner P, Luley C. *Helicobacter pylori* infection, vitamin B12 and homocysteine: a review. Dig Dis 2003;21:237-244.
8. Trimarchi H, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas EA. Low initial vitamin B12 levels in *Helicobacter pylori*-positive patients on chronic hemodialysis. Nephron Clin Pract 2004;96:c28-32.
9. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1998;352:878.
10. Fujimura K. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. Int J Hematol 2005;81:113-118.

11. Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori*-associated immune thrombocytopenia. *Platelets* 2006;17:71-77.
12. Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol* 2005;81:162-168.
13. Veneri D, Krampera M, Franchini M. High prevalence of sustained remission of idiopathic thrombocytopenic purpura after *Helicobacter pylori* eradication: a long-term follow-up study. *Platelets* 2005;16:117-119.
14. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1265-1270.
15. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2005;84:807-811.
16. Roussos A, Philippou N, Gourgoulis KI. *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2003;9:5-8.
17. Unal M, Ozturk L, Ozturk C, Kabal A. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with obstructive sleep apnoea: a preliminary study. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:100-102.
18. Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, Dobashi K, Mori M. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with mild asthma. *Tonoku J Exp Med* 2005;207:287-291.
19. Franceschi F, Leo D, Fini L, et al. *Helicobacter pylori* infection and ischemic heart disease: an overview of the general literature. *Dig Liver Dis* 2005;37:301-308.
20. Marra M, Bonfigli AR, Bonazzi P, et al. Asymptomatic *Helicobacter pylori* infection increases asymmetric dimethylarginine levels in healthy subjects. *Helicobacter* 2005;10:609-614.
21. Kutluana U, Simsek I, Akarsu M, Kupelioglu A, Karasu S, Altekin E. Is there a possible relation between atrophic gastritis and premature atherosclerosis? *Helicobacter* 2005;10:623-629.
22. Meurman JH, Sanz M, Janket SJ. Oral health, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:403-413.
23. 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.
24. Galloway PH, Warner SJ, Morshed MG, Mikelberg FS. *Helicobacter pylori* infection and the risk for open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2003;110:2433-2434.
25. Buechner SA. Rosacea: an update. *Dermatology* 2005;210:100-108.
26. Fukuda S, Shimoyama T, Umegaki N, Mikami T, Nakano H, Munakata A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria. *J Gastroenterol* 2004;39:827-830.
27. Zandi S, Shamsadini S, Zahedi MJ, Hyatbaksh M. *Helicobacter pylori* and rosacea. *East Mediterr Health J* 2003;9:167-171.
28. Mini R, Figura N, D'Ambrosio C, et al. *Helicobacter pylori* immunoproteomes in case reports of rosacea and chronic urticaria. *Proteomics* 2005;5:777-787.

29. Tsukada K, Miyazaki T, Katoh H, et al. *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2255-2258.
30. Nakajima F, Sakaguchi M, Amemoto K, et al. *Helicobacter pylori* in patients receiving long-term dialysis. *Am J Nephrol* 2002;22:468-472.
31. Ponticelli C, Passerini P. Gastrointestinal complications in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2005;18:643-650.
32. Gulcelik NE, Kaya E, Demirbas B, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy. *J Endocrinol Invest* 2005;28:214-217.