
Helicobacter pylori και αθηρωμάτωση

Πανάγια Μπομπότση

Ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής στη γένεση της αθηρωματικής πλάκας έχει συζητηθεί και μελετηθεί πολύ την τελευταία δεκαετία. Η “υπόθεση της λοίμωξης” (infection hypothesis) που ακολούθησε την “υπόθεση της φλεγμονής”, χρονολογείται ακόμη από τα τέλη του 19^{ου} αι., όταν οι Gilbert & Lion¹ συσχέτισαν τη βακτηριακή μόλυνση με την εμφάνιση της αθηρωματικής βλάβης. Αν και το μοριακό υπόβαθρο της αθηρογενετικής διαδικασίας δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, ο ρόλος κλειδί του ανοσιακού συστήματος δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Τα αντιγονικά ερεθίσματα μπορεί να είναι πολλαπλά και προέρχονται είτε από τροποποιημένα ενδογενή μόρια, είτε από εξωγενή αντιγόνα μικροοργανισμών όπως *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, εντεροϊών, ιών του απλού έρπητα, CMV και οδοντοπαθογόνων βακτηρίων. Η νέα «υπόθεση» έδωσε ώθηση για πολλές μελέτες στην ανεύρεση νέων παραγόντων, διαφορετικών από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών παθήσεων.²

Μετά την πρώτη σχετική ανακοίνωση το 1996³ που συσχέτισε το *Hp* με την ισχαιμική καρδιοπάθεια, ακολούθησαν πολλές μελέτες και πλέον κάποιες ανασκοπήσεις έχουν αναδείξει το πιθανό ρόλο του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην καρδιαγγειακή αθηρογένεση.⁴⁻¹⁰ Υπάρχουν επίσης πρωτότυπες εργασίες σχετικά με το ίδιο θέμα που καταλήγουν σε πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα.

Σε εργαστηριακό επίπεδο οι Ayada et al¹¹ ξεκάθαρα έδειξαν ότι το *Hp* προάγει την αθηρωμάτωση σε πειραματόζωα. Δύο ομάδες ετερόζυγων *apoe* (+/-) *Idlr* (+/-) ποντικών θετικά και αρνητικά για το *Hp*, σίτιστηκαν με υπερλιπιδαιμική δίαιτα. Πα-

ρακολουθήθηκε ο σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας στα Ηρ θετικά ποντίκια και φάνηκε ότι σχετίζεται με αύξηση της τύπου Th-1 ανοσολογικής απάντησης έναντι της πρωτεΐνης θερμικής καταπληξίας 60 του ελικοβακτηριδίου. Για την επαλήθευση της συσχέτισης, έγινε εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου που μείωσε σημαντικά την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης στα προσβεβλημένα ζώα.

Μεγάλη μελέτη¹² με 4241 περιστατικά που πραγματοποιήθηκε το 2009 από την ομάδα του Gasbarrini στη Ρώμη, συμπεριέλαβε ασθενείς με ασταθή και σταθερή στηθάγχη, όπως και φυσιολογικούς μάρτυρες. Μετρήθηκαν αντισώματα anti urease B και anti-CagA, όπως επίσης ελήφθησαν δείγματα από τις αθηρωματικές πλάκες των συμπτωματικών ασθενών για ανοσοϊστοχημικό έλεγχο με anti-CagA αντισώματα. Στη μεταανάλυση, η Cag A θετικότητα βρέθηκε να έχει ισχυρή συσχέτιση (OR 1,34) με την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων. Η ανοσοϊστοχημεία ανέδειξε αντιγόνα για τα antiCagA αντισώματα μέσα στις αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αγγείων, γεγονός που επιβεβαιώνει την απομόνωση του DNA του Ηρ που είχε επιτευχθεί και από ομάδα Αργεντινών νευρολόγων σε αθηρωματικές πλάκες καρωτίδων.¹³ Η Ιταλική ομάδα μελέτησε¹⁴ τη σημασία της παρουσίας CagA (+) σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε στεφανιογραφία ανιχνεύοντας υψηλότερο τίτλο anti CagA αντισωμάτων στους ασθενείς με αθηρωμάτωση έναντι αυτών με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση η τιμή των antiCagA αντισωμάτων αποτελούσε και το μόνο προγνωστικό παράγοντα της έκτασης της αθηρωματικής νόσου. Η ανίχνευση θετικών αντισωμάτων έναντι CagA στον ορό αποτελούσε επίσης σημαντικό εύρημα της μελέτης των Jafarzadeh et al¹⁵ σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη έναντι των φυσιολογικών μαρτύρων. Το 2009 δημοσιεύτηκε από την Αμερική, πολυεθνική μελέτη που δεν υποστηρίζει το θετικό συσχετισμό των έως τώρα μελετών, μια και απέτυχε να συσχετίσει την Ηρ λοίμωξη με τις υποκλινικές περιπτώσεις αθηρωμάτωσης.¹⁶

Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου δεν έχει μελετηθεί τόσο ως προς την επίδρασή της στην υποτροπή στεφανιαίων επεισοδίων όσο στους παράγοντες κινδύνου της αθηρωμάτωσης, με ενθαρρυντικά μάλιστα αποτελέσματα.¹⁷ Επιπλέον σύμφωνα με τους Birnie et al¹⁸ η εκρίζωση οδήγησε σε σημαντική πτώση των αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών θερμικής καταπληξίας 65, που έχουν συσχετισθεί με τη βαρύτητα και το εύρος της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων.

Μελέτη των Jia et al καταδεικνύει σε ασθενείς με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη, χαμηλά επίπεδα HDL, ενός αναγνωρισμένου παράγοντα κινδύνου για την ισχαιμική καρδιοπάθεια¹⁹. Η υπόθεση πως η ομοκυστεϊναιμία, γνωστός παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, μπορεί έμμεσα να σχετίζεται με τη μικροβιακή λοίμωξη, δεν επιβεβαιώθηκε από τους Leung et al²⁰ καθώς η εκρίζωση του Ηρ δεν προκάλεσε μεταβολές στα επίπεδα της ομοκυστεϊνης.

Σε συνέχεια της διερεύνησης των μηχανισμών με του οποίους το ελικοβακτηρίδιο

μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεια της ισχαιμικής καρδιοπάθειας δύο πρόσφατες μελέτες έρχονται να προσθέσουν νεότερες πληροφορίες. Οι Huang et al²¹ διερεύνησαν την επίδραση των Cag-A θετικών στελεχών στις τιμές της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της απολιποπρωτεΐνης B και της oxLDL (οξειδωμένη LDL). Όλοι αυτοί οι δείκτες εμφανίζονται αυξημένοι σε CagA (+) ασθενείς σε αντίθεση με τους CagA (-), ενώ επιπρόσθετα η βαρύτητα της αθηρωμάτωσης είναι πολύ μεγαλύτερη στους CagA (+). Η δεύτερη δημοσίευση²² παρουσιάζει μια μεταανάλυση όλων των δημοσιευμένων μελετών σχετικά με το *Hp* τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη θρόμβωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κάποια στελέχη του μικροβίου είναι σε θέση να συνδέονται με τον παράγοντα Von Willebrand, να αλληλεπιδρούν με τη γλυκοπρωτεΐνη Ib και να επάγουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στον άνθρωπο. Συμπερασματικά το ελικοβακτηρίδιο μπορεί κάποιες φορές να επηρεάζει την ισχαιμική καρδιοπάθεια επάγοντας τη θρόμβωση.

Τα ευρήματα στη μελέτη των καρδιαγγειακών νοσημάτων εφαρμόζονται αναλόγως και στις παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων. Οι Palm et al²³ ανασκόπησαν τον πιθανό ρόλο του *Hp* στη γένεση του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Κατέληξαν ότι υπάρχουν προκαταρκτικές ενδείξεις ότι ο αριθμός των παθογόνων στα οποία ο ασθενής έχει εκτεθεί σχετίζεται περισσότερο με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σχέση με το είδος του παθογόνου μικροοργανισμού και η ταυτοποίηση αυτού του παράγοντα κινδύνου θα μπορούσε να ανοίξει νέους δρόμους στην πρόληψη των ΑΕΕ. Κινηζικής προέλευσης²⁴ μεταανάλυση 11 μελετών για την επίδραση των CagA θετικών στελεχών στα αγγεία του εγκεφάλου καταλήγει στο ότι αυτά μπορεί να αποτελούν καθοριστικό προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ στο συνολικό πληθυσμό, χωρίς εμφανή διαφοροποίηση ανάμεσα σε κινέζους και καυκάσιους.

Διευρύνοντας το θέμα της συζήτησης εξωγαστρική συσχέτιση του ελικοβακτηρίου έχει προκύψει και με την παχυσαρκία.

Η παχυσαρκία είναι μία νόσος με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα στις μέρες μας. Ανάμεσα στους διάφορους αιτιολογικούς παράγοντες που έχουν καταγραφεί, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συζητείται πως έχει ένα βαθμό συμμετοχής. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι πως η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη οδηγεί σε χρόνια γαστρίτιδα σε όλα τα προσβεβλημένα άτομα με αποτέλεσμα να εμπλέκεται στην απελευθέρωση των γαστρικών ορμονών που σχετίζονται με την ρύθμιση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής. Επίσης η χρόνια *Hp* γαστρίτιδα οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων της γκρελίνης μέσω μείωσης των ghrelin positive κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου και αύξησης της γαστρικής λεπτίνης.²⁵⁻²⁶

Καθώς η γκρελίνη αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού, μετά την επιτυχή εκρίζωση του *Hp*, οι κυτταρικοί πληθυσμοί του γαστρικού βλεννογόνου επανέρχονται στο φυσιολογικό και οδηγούν σε αύξηση του σωματικού βάρους μέσω της αύξησης της όρεξης.

Προς το παρόν οι μελέτες που αναλύουν τη σχέση του ελικοβακτηριδίου με την παχυσαρκία καταλήγουν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα σύμφωνα με την ανασκόπηση Gasbarrini.²⁷ Τουρκική μελέτη²⁸ έδειξε μεγαλύτερη επίπτωση του μικροβίου σε παχύσαρκους ασθενείς της αστικής περιοχής της Κωνσταντινούπολης. Σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες των ΗΠΑ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην Ηρ λοίμωξη και το BMI. Πρόσφατα καταδείχθηκε ότι τα επίπεδα γκρελίνης εξαρτώνται από το επίπεδο ατροφίας του γαστρικού βλεννογόνου. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να δικαιολογήσει τα χαμηλά επίπεδα γκρελίνης μέσω της γαστρικής ατροφίας που προκαλεί η χρόνια ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη. Προβληματίζει όμως η Πολωνική μελέτη, που σε γυναίκες μέσης ηλικίας, με δυσπεψία θετικές για το ελικοβακτηρίδιο, χωρίς ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου, ανεξάρτητα από την παρουσία CagA (+) στελεχών, εμφανίζει αυξημένα επίπεδα γκρελίνης.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπ' όψη το γεγονός ότι πολλοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα τοπικά και συστηματικά επίπεδα γκρελίνης και κατ' επέκταση της ανάπτυξης της παχυσαρκίας, όπως π.χ. η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη, ο γονότυπος του λοιμώδους παράγοντα, το φύλο και η ηλικία του ασθενούς, η παρουσία ατροφίας του γαστρικού βλεννογόνου και οι θέσεις λήψης των βιοψιών, διαφαίνονται τρία πιθανά υποθετικά σενάρια. Αρχικά σε χώρες με υψηλά ποσοστά CagA θετικών ελικοβακτηριδίων, όπως είναι η Ασία η Ιαπωνία και η Κεντρική Αμερική, η ατροφία του σώματος του στομάχου που συχνά και σε νεαρά άτομα καταστρέφει τα κύτταρα που παράγουν γκρελίνη και συμβάλλει στη μείωση της όρεξης. Έτσι προσβεβλημένοι άνθρωποι είναι λεπτοί. Σε δυτικές χώρες, σύμφωνα με το δεύτερο σενάριο εν τη απουσία της λοίμωξης και της επακόλουθης γαστρικής ατροφίας, τα κύτταρα που παράγουν γκρελίνη διασώζονται και τα επίπεδα της γκρελίνης είναι υψηλά, γεγονός που ευνοεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Στην τρίτη υπόθεση, σε γεωγραφικές περιοχές όπου ο επιπολασμός είναι μέτριος, όπως η Πολωνία ή η Ιταλία, παίζει ρόλο ο βαθμός των CagA θετικών στελεχών που κυκλοφορούν. Αν τα CagA θετικά είναι χαμηλά όπως στην πολωνική μελέτη, επικρατεί η κυρίαρχη στο άντρο γαστρίτιδα χωρίς ατροφία, με υψηλά επίπεδα γκρελίνης και επακόλουθη παχυσαρκία. Αν τα CagA θετικά στελέχη απαντώνται συχνά όπως σε κάποιες περιοχές της Τοσκάνης, η πρόωγη ανάπτυξη της ατροφίας μπορεί να είναι υπεύθυνη για τα παρατηρούμενα ελαττωμένα επίπεδα γκρελίνης σε CagA θετικούς ασθενείς χωρίς καμία συσχέτιση με την παχυσαρκία.

Είναι σαφές ότι μένουν ακόμα πολλά σκοτεινά σημεία σε όλα τα στάδια των διαδικασιών που περιγράφηκαν και μένει ακόμα σε πολλούς συγγραφείς να συνεισφέρουν στην ανεύρεση της αλήθειας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gilbert A, Lion G. Arterites infectieuses experimentales. CR Hebd Seances Mem Soc Biol 1889;41:583-584.
2. Li JJ. Inflammation: an important mechanism for different clinical entities of coronary artery diseases. Chin Med J 2005;118:1817-1826.
3. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994;71:43-79.
4. Suzuki H, Matsuzaki J, Hibi T. Lifestyle-related diseases and H. pylori. Nippon Rinsho 2009;67:2366-2371.
5. Izzotti A, Durando P, Ansaldi F, Gianiorio F, Pulliero A. Interaction between Helicobacter pylori, diet, and genetic polymorphisms as related to non-cancer diseases. Mutat Res 2009;667:142-157.
6. Franceschi F, Navarese EP, Mollo R, Giupponi B, De Marco G, Merra G, et al. Helicobacter pylori and atherosclerosis. A review of the literature. Recenti Prog Med 2009;100:91-96.
7. Aiello AE, Diez-Roux A, Noone AM, Ranjit N, Cushman M, Tsai MY, et al. Socioeconomic and psychosocial gradients in cardiovascular pathogen burden and immune response: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Brain Behav Immun 2009;23:663-671.
8. Longo-Mbenza B. Helicobacter pylori and atherosclerosis: can current data be useful for clinical practice? Int J Cardiol 2009;135:e76-77.
9. Suzuki H, Suzuki M, Imaeda H, Hibi T. Helicobacter pylori and microcirculation. Microcirculation 2009;16:547-558.
10. Ayada K, Yokota K, Kobayashi K, Shoenfeld Y, Matsuura E, Oguma K. Chronic infections and atherosclerosis. Clin Rev Allergy Immunol 2009;37:44-48.
11. Ayada K, Yokota K, Hirai K, Fujimoto K, Kobayashi K, Ogawa H, et al. Regulation of cellular immunity prevents Helicobacter pylori-induced atherosclerosis. Lupus 2009;18:1154-1168.
12. Franceschi F, Niccoli G, Ferrante G, Gasbarrini A, Baldi A, Candelli M, et al. CagA antigen of Helicobacter pylori and coronary instability: insight from a clinico-pathological study and a meta-analysis of 4241 cases. Atherosclerosis 2009;202:535-542.
13. Detection of Helicobacter pylori in Human Carotid Atherosclerotic Plaques Sebastian F. Ameriso, MD; Esteban A, Fridman, MD; Ramon C. Leiguarda, MD; Gustavo E. Selvever, MD Stroke 2001;32:385-391.
14. Niccoli G, Franceschi F, Cosentino N, Guipponi B, De Marco G, Merra G, et al. Coronary atherosclerotic burden in patients with infection by CagA-positive strains of Helicobacter pylori. Coron Artery Dis 2010;21:217-221.
15. Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P. Serum concentrations of Helicobacter pylori IgG and the virulence factor CagA in patients with ischaemic heart disease. East Mediterr Health J 2010;16:1039-1044.
16. Szklo M, Ding J, Tsai MY, Cushman M, Polak JF, Lima J, et al. Individual pathogens, pathogen burden and markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2009;10:747-751.
17. Franceschi F, Leo D, Fini L, Santoliquido A, Flore R, Tondi P, et al. Helicobacter pylori infection and ischaemic heart disease: an overview of the general literature. Dig Liver Dis 2005;37:301-308.

18. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KE, Hillis WS. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of «*Helicobacter pylori*» and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998;19:387-394.
19. Jia EZ, Zhao FJ, Hao B, Zhu TB, Wang LS, Chen B, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with decreased serum levels of high density lipoprotein, but not with the severity of coronary atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2009;8:59.
20. Leung WK, Ma PK, Choi PC, Ching JY, Ng AC, Poon P, et al. Correlation between *Helicobacter pylori* infection, gastric inflammation and serum homocysteine concentration. *Helicobacter* 2001;6:146-150.
21. Huang B, Chen Y, Xie Q, Lin G, Wu Y, Feng Y, et al. CagA positive *Helicobacter pylori* strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:109-114.
22. Fagoonee S, De Angelis C, Elia C, Silvano S, Oliaro E, Rizzetto M, Pellicano R. Potential link between *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease: does the bacterium elicit thrombosis? *Minerva Med* 2010; 101:121-125.
23. Palm F, Urbanek C, Grau A. Infection, its treatment and the risk for stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:146-152.
24. Cytotoxin-associated gene-A-seropositive virulent strains of *Helicobacter pylori* and atherosclerotic diseases: a systematic review ZHANG Shuo, GUO Yang, MAYan and TENG Yue *Chin Med J* 2008;121:946-951.
25. Weigt J, Malfertheiner P. Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:522-525.
26. Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin Expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2121-2127.
27. Extragastric Manifestations of *Helicobacter pylori* infection Natale Figura, Francesco Franceschi, Annalisa Santucci, Giulia Bernardini, Giovanni Gasbarrini and Antonio Gasbarrini 2010 *Helicobacter* 15 (Suppl. 1):60-68.
28. Arslan E, Atilgan H, Yavasoglu I. The prevalence of *Helicobacter pylori* in obese subjects. *Eur J Intern Med* 2009;20:695-697.