

**Το *Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού* ως  
Παράγοντας Κινδύνου για την Εμφάνιση  
Στεφανιαίας Νόσου. Ο Ρόλος των Επαγόμενων  
από το *Ελικοβακτηρίδιο* Προφλεγμονωδών  
Κυτταροκινών.**

**Αναστάσιος Χ Μανωλάκης**

**Ιατρός**

**Υποψήφιος Διδάκτωρ**

*Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική*

*Διευθυντής: Αν. Καθηγητής Σπ. Ποταμιάνος*

*Τμήμα Ιατρικής*

*Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

*Λάρισα 2009*

*«Αντί προλόγου»...*

Φτάνοντας στο τέλος μιας διαδρομής που διήρκεσε 3 έτη, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω μια σειρά ανθρώπων οι οποίοι προσέφεραν την καθοδήγηση, τη συμβουλή τους, την έμπρακτη συμπαράσταση και βοήθειά τους αλλά και που τίμησαν αυτή την προσπάθεια με την εμπιστοσύνη τους και το κύρος του ονόματός τους:

Ελισάβετ Τιάκα

Ανδρέα Καψωριτάκη

Σπυρίδωνα Ποταμιάνο

Φίλιππο Τρυποσκιάδη

Αθανάσιο Ψύχο

Νικόλαο Βαμβακόπουλο

Ιωάννη Στεφανίδη

Επαμεινώνδα Ζακυνθινό

Ιωάννη Σκουλαρίγκη

Γεώργιο Παπούλια

Στυλιανό Χαντανή

Φώτιο Τσιόπουλο

*...«στην οικογένειά μου»...*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σύντομο βιογραφικό σημείωμα

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Περίληψη γενικού μέρους

Εισαγωγή

1. Η λοίμωξη από το *H. pylori*

1.1. Χαρακτηριστικά, επιδημιολογία, μετάδοση

1.2. Διάγνωση και θεραπεία

2. *H. pylori* και παθήσεις

2.1. Νοσήματα του Πεπτικού συστήματος

2.2. Νοσήματα εκτός Πεπτικού συστήματος

3. Στεφανιαία νόσος

3.1. Από την παθογένεια, στη διάγνωση και θεραπεία

3.2. Παράγοντες κινδύνου-Συσχέτιση με το *H. pylori*

4. Επιδημιολογικά δεδομένα

4.1. Υπέρ της συσχέτισης *H. pylori* και ΣΝ

4.2. Κατά της συσχέτισης *H. pylori* και ΣΝ

5. *H. pylori* και διαταραχή των λιπιδίων

5.1. Μελέτες υπέρ της υπόθεσης

5.2. Μελέτες κατά της υπόθεσης

6. *H. pylori* και δείκτες φλεγμονής

6.1. Μελέτες με θετικά αποτελέσματα

6.2. Μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα

7. Η επίδραση του *H. pylori* στους παράγοντες πήξης

7.1. Μελέτες με θετική επίδραση

7.2. Μελέτες με αμφίβολη επίδραση

8. *H. pylori* και ομοκυστεΐνη

8.1. Η λοίμωξη από *H. pylori* επηρεάζει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης

8.2. Η λοίμωξη από *H. pylori* δεν επηρεάζει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης

- 9. Το *H. pylori* στις αθηρωματικές πλάκες
  - 9.1. Μελέτες που επιβεβαιώνουν την υπόθεση
  - 9.2. Μελέτες που απορρίπτουν την υπόθεση
- 10. Μηχανισμοί διασταυρούμενης αντίδρασης
  - 10.1. Μελέτες που αναδεικνύουν θετική συσχέτιση
  - 10.2 Μελέτες που αναδεικνύουν αρνητική συσχέτιση
- 11. Άλλες μελέτες
- Συμπεράσματα

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Εισαγωγή-Σκοπός της μελέτης

- 1. Υλικό και Μέθοδος
  - 1.1. Πληθυσμός
  - 1.2. Μέθοδοι
  - 1.3. Στατιστική ανάλυση
- 2. Αποτελέσματα
  - 2.1. Επιπολασμός της λοίμωξης από *H. pylori* στο δείγμα ασθενών με ΣΝ. Σύγκριση με δείγμα υγιούς πληθυσμού
  - 2.2. Διερεύνηση της επίδρασης της *H. pylori* λοίμωξης στα επίπεδα λιπιδίων ορού
  - 2.3. *H. pylori* λοίμωξη και παράμετροι πήξης
  - 2.4. *H. pylori* και δείκτες φλεγμονής
  - 2.5. *H. pylori* και παράγοντες με επίδραση στα επίπεδα ομοκυστεΐνης
  - 2.6. *H. pylori* λοίμωξη σε σχέση με τα επίπεδα του BNP
  - 2.7. Η επίδραση της *H. pylori* λοίμωξης στα επίπεδα της φετουΐνης Α
- 3. Συμπεράσματα

### Περίληψη ειδικού μέρους

### Summary

### Βιβλιογραφία

## **ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΟΝΟΜΑ :** ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ  
**ΕΠΩΝΥΜΟ:** ΜΑΝΩΛΑΚΗΣ  
**ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ :** ΧΡΗΣΤΟΣ  
**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ :** 25 ΑΥΓΟΥΣΤΟΥ 1979  
**ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ :** ΑΘΗΝΑ  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ :** ΠΛΑΤΩΝΟΣ 114 ΜΟΣΧΑΤΟ  
**ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ :** 183 45  
**ΤΗΛΕΦΩΝΑ :** (210)9415860 / 6977041123

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

- Απόφοιτος 2<sup>ου</sup> Λυκείου Μοσχάτου, 1997 (Βαθμός Απολυτηρίου : «Άριστα» , 18 9/10 ).
- Εισαγωγή στο τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθήνας μέσω Πανελλαδικών Εξετάσεων, 1998
- Εισαγωγή στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κατόπιν Πανελλαδικών Εξετάσεων, 1999
- Αποφοίτηση από Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2006 (Βαθμός Πτυχίου : «Λίαν Καλώς» , 7.15 )

### **ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ- ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- Ασκούμενος εκτός πλαισίου ακαδημαϊκού προγράμματος σπουδών, στην Καρδιολογική Κλινική Τζανείου Νοσοκομείου Πειραιά, υπό την εποπτεία των ιατρών Φούσα Στ. και Χαντανή Στ., για τους μήνες Ιούλιο-Αύγουστο των ετών 2000, 2001, 2002.

- Εσωτερικός Βοηθός της Παθολογικής Κλινικής 492 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αλεξ/λης (Απρίλιος 2007-Σεπτέμβριος 2007).
- Εσωτερικός Βοηθός της Παθολογικής Κλινικής 404 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Λάρισας (Οκτώβριος 2007-Νοέμβριος 2007).
- Πραγματοποίηση διαλέξεων στο κέντρο επαγγελματικής κατάρτισης «Δυναμική» στη θεματική ενότητα των ατόμων ΜΕΑ (2008).
- Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου, στο Κ.Υ. Τυρνάβου (2008-2009).

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ-CITATIONS**

- Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. A review of the postulated mechanisms concerning the association of *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease. *Helicobacter*. 2007;12:287-97.
- Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Tsikouras AD, Tsiopoulos FD, Psychos AK, Potamianos SP. Hemobilia as the initial manifestation of cholangiocarcinoma in a hemophilia B patient. *World J Gastroenterol* 2008;14:4241-4.
- Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Ioannou M, Tsikouras AN, Koukoulis GK, Potamianos SP. Sick cell trait-related ischemic colitis in a patient with Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2952-4.
- Tsiopoulos FD, Manolakis AC, Kapsoritakis AN, Psychos AK, Potamianos SP. Autoimmune hemolytic anemia and ophthalmic

artery thrombosis preceding the intestinal manifestations of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:487-8.

- Kapsoritakis AN, Kapsoritaki AI, Davidi IP, Lotis VD, Manolakis AC, Mylonis PI, Theodoridou AT, Germanis AE, Potamianos SP. Imbalance of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) - 1 and - 4 serum levels, in patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2008;8:55.
- Kapsoritakis AN, Georgoulis PA, Manolakis AC, et al. Serum S100A12, a marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2008;57(Suppl. 2):A138.

#### **Citations του δημοσιευμένου τμήματος της Διατριβής**

1. Dowd J, Zajacova A, Aiello A. Early origins of health disparities: Burden of infection, health and socioeconomic status in US children. *Social Science&Medicine* 2009;68:699-707.
2. Zajacova A, Dowd J, Aiello A. Socioeconomic and race/ethnic patterns in persistent infection burden among US adults. Doi:10.1093/gerona/gln012.
3. Farshad S, Japoni A, Alborzi A. Helicobacter pylori and extradigestive disorders in the past 10 years. *IRCMJ* 2009;11:123-132.
4. Tobin N, Henahan G, Murphy R, et al. Helicobacter-induced inhibition of vascular endothelial cell functions: a role for VacA-dependent nitric oxide reduction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1403-H1413.
5. Aster R. Molecular mimicry and immune thrombocytopenia. *Blood* 2009;113:3887-3888.

6. Yilmaz Y, Bulent Gul C, Arabul M, et al. Helicobacter pylori : a role in schizophrenia? Med Sci Monit 2008;14:13-16.
7. Doua T, Bure J, Rejchrt S. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. Czes a Slov Gastroent a Hepatol 2008;62:274-281.
8. Kwok A, Lam T, Katelaris P, et al. Helicobacter pylori eradication therapy : indications, efficacy and safety. Exp Opin Drug Safety 2008;7:271-281.
9. Sekeres M. REVelation (del:5q). Blood 2009;113:3888-3889.

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

- Αγγλικά (“Proficiency” 1994, Βαθμός πτυχίου: Grade B).
- Αγγλική ιατρική ορολογία “Let’s speak the language of Medicine”, εξάμηνη εκπαίδευση στο Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (1998-1999, Βαθμός επίδοσης : 10).
- Γαλλικά
- Ιταλικά

### **ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ**

Άριστη γνώση Word , Excel , PowerPoint , SPSS , Internet (1999/2000, Εισαγωγή στην Πληροφορική /Ιατρική πληροφορική , Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας , τμήμα Ιατρικής).



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ** Η ιδέα μιας επαγόμενης από το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (*Helicobacter pylori*) αθηρωματικής διεργασίας, έχει αποτελέσει πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν καλύπτουν ευρύ φάσμα: επιδημιολογικές, σχετικές με τα λιπίδια, τους παράγοντες πήξης, τους δείκτες φλεγμονής, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, τους οξειδωτικούς παράγοντες, την ανίχνευση του DNA του βακτηρίου, τις αγγειοσυσπαστικές-αγγειοδιασταλτικές ουσίες και τα στοιχεία διασταυρούμενης αντίδρασης. Ωστόσο, παρά το πλήθος και την ποικιλία τους, οι έως τώρα μελέτες οδηγούν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα, μην επιτρέποντας τον καθορισμό ενός κοινά αποδεκτού μοντέλου πρόκλησης στεφανιαίας νόσου από το *H. pylori*. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί εμπλέκουν τη χρόνια συστηματική φλεγμονή, τη μοριακή μίμηση, τις οξειδωτικές μεταβολές, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την απευθείας δράση του *H. pylori* στις αθηρωματικές πλάκες καθώς και την επίδραση σε άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Καθίσταται λοιπόν φανερό ότι απαιτούνται επιπλέον μελέτες κυρίως προς την κατεύθυνση της αλληλεπίδρασης του *H. pylori* και του γονότυπου του ξενιστή αλλά και τη διερεύνηση νεότερων παραγόντων κινδύνου, έτσι ώστε να διερευνηθεί ο ακριβής μηχανισμός της *H. pylori*-επαγόμενης στεφανιαίας νόσου.

## Εισαγωγή

Η ιδέα της πρόκλησης βλαβών συμβατών με την αθηρωματική διεργασία από λοιμώδεις παράγοντες, η οποία με τη σειρά της θα μπορούσε να οδηγήσει στην εκδήλωση στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), έχει απασχολήσει την επιστημονική κοινότητα για ένα διάστημα πλέον των εκατό ετών.<sup>1-3</sup> Ωστόσο, από τότε που οι Sohal et al διαπίστωσαν το 1968 ότι η λοίμωξη από τον ιό Coxsackie B4 είναι ικανή να προκαλέσει αρτηρίτιδα των στεφανιαίων αγγείων, αυτή η υπόθεση επανήλθε στο προσκήνιο.<sup>4</sup> Έκτοτε παρόμοιος ρόλος έχει προταθεί για τους ιούς του απλού έρπητα (HSV) καθώς και του κυτταρομεγαλοϊού (CMV).<sup>5,6</sup> Όσον αφορά τα βακτήρια, ένας αριθμός ερευνών έχει συσχετίσει την οροθετικότητα για *Chlamydia pneumoniae* με το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ άλλες έχουν πιστοποιήσει την παρουσία του σε αθηρωματικό υλικό από τις στεφανιαίες αρτηρίες.<sup>7-12</sup> Στο ίδιο μήκος κύματος κινούνται και τα αποτελέσματα ποικίλων μελετών, τα οποία και συσχετίζουν μια σειρά από μικρόβια, παρόντα στη στοματική κοιλότητα και εμπλεκόμενα σε οδοντικές-περιοδοντικές λοιμώξεις<sup>13,14</sup> και το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (*H. pylori*), με την ανάπτυξη ΣΝ.

## 1. Η λοίμωξη από το *H. pylori*

### 1.1. Χαρακτηριστικά, επιδημιολογία, μετάδοση

Η πρώτη επιτυχημένη απόπειρα απομόνωσης του βακτηρίου ανάγεται στη δεκαετία του '80 οπότε και οι Marshall και Warren πέτυχαν την καλλιέργειά του, ενώ σχετικά πρόσφατα για αυτό τους το επίτευγμα έλαβαν το βραβείο Nobel.

Το είδος *H. pylori*, ένα σπειροειδές Gram αρνητικό βακτήριο, μέλος της ομοταξίας των *Epsilonproteobacteria* και της τάξης *Campylobacteriales*, συγκαταλέγεται στο γένος *Helicobacter* μαζί με το *H. bilis*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. pullorum*, *H. westmeadii*, *H. canadensis*, *H. rappini*, *H. hepaticus*, *H. mustelae*, *H. bizzozeronii*, *H. salmonis* και *H. heilmannii*. Εμφανίζει τη δυνατότητα παραγωγής ενζύμων όπως η ουρεάση, για τη διάσπαση της ουρίας και τοξινών, οι σημαντικότερες των οποίων είναι οι VacA (vacuolating toxin A) και CagA (cytotoxin associated gene A).<sup>15</sup>

Η μετάδοσή του φαίνεται ότι πραγματοποιείται νωρίς στην παιδική ηλικία (< 5 έτη) μέσω της στοματο-στοματικής, γαστρο-στοματικής και κοπρανο-στοματικής οδού, ενώ την πηγή-«δεξαμενή» μετάδοσης αποτελούν οι στενοί συγγενείς, γονείς και αδέρφια.<sup>16</sup>

Υπάρχει παγκόσμια κατανομή της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης από *H. pylori*, αν και η συχνότητα εμφανίζει γεωγραφική διακύμανση.

Ενδεικτικά, ο επιπολασμός της λοίμωξης σε παιδιά κυμαίνεται από 5% για τις ανεπτυγμένες χώρες σε 72.8% για τις αναπτυσσόμενες ή λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες ενώ για τους ενήλικες από 10% έως 89% αντίστοιχα.<sup>16</sup>

## 1.2. Διάγνωση & Θεραπεία

Χαρακτηριστικό της *H. pylori* λοίμωξης είναι ότι έχει χρόνιο εμμένοντα χαρακτήρα, προκαλώντας σε αρκετές περιπτώσεις διά βίου λοίμωξη, αν δεν διαγνωσθεί και εκριζωθεί.

Οι διαθέσιμες μέθοδοι για τη διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης διακρίνονται σε παρεμβατικές και μη. Στις πρώτες περιλαμβάνονται η λήψη βλεννογονικού ιστοτεμαχίου ή εκκρίσεων για εντόπιση υπό μικροσκοπική όραση των βακτηρίων ή/και καλλιέργειά τους, καθώς και το CLO test, κατά το οποίο ιστοτεμάχιο γαστρικού βλεννογόνου τοποθετείται σε πήκτωμα με υπόστρωμα ουρίας το οποίο και μεταβάλλεται χρωματικά όταν λόγω της ουρεάσης του ελικοβακτηριδίου διασπαστεί το υπόστρωμα.

Στις μη παρεμβατικές, περιλαμβάνονται οι αναπνευστικές δοκιμασίες ουρίας (Urea breath tests: capsule, conventional) και η ορολογική διάγνωση μέσω IgG, IgM και IgA αντισωμάτων. Η ευαισθησία και ειδικότητα των μεθόδων διάγνωσης παρατίθενται στον Πίνακα 1.<sup>17</sup>

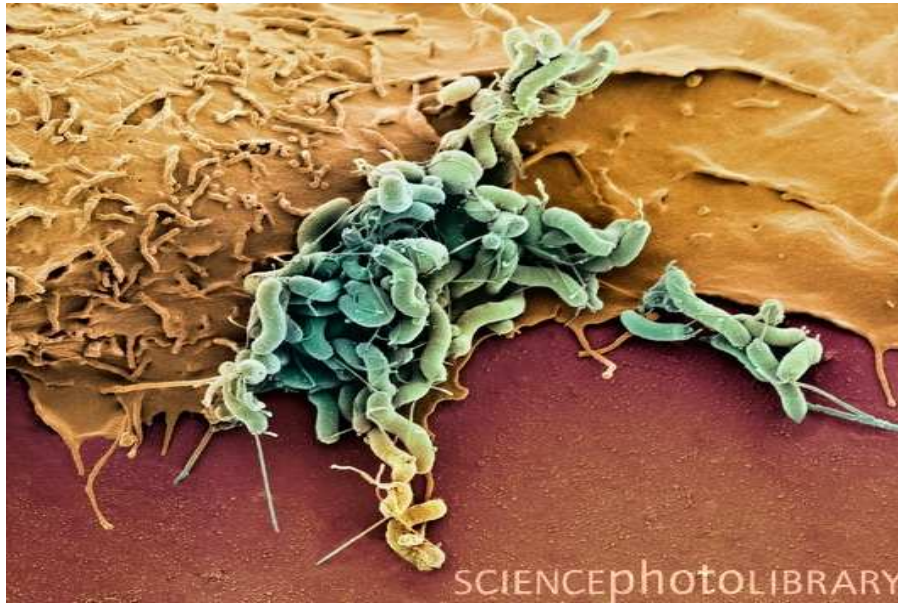
Όσον αφορά την εκρίζωση του *H. pylori*, διάφορα σχήματα έχουν αξιολογηθεί τόσο σε ερευνητικό επίπεδο όσο και στην κλινική πράξη. Τα θεραπευτικά σχήματα μπορούν να είναι 7ήμερης, 10ήμερης ή και 14ήμερης διάρκειας και διακρίνονται σε τριπλά και τετραπλά. Η συνήθης πρακτική στην Ελλάδα περιλαμβάνει τη χορήγηση αρχικά τριπλού σχήματος και επί αποτυχίας αντίστοιχου τετραπλού. Ένα σημαντικό πρόβλημα το οποίο έχει προκύψει και στη χώρα μας είναι η αυξανόμενη αντοχή του *H. Pylori* στα αντιβιοτικά. Τα χορηγούμενα σχήματα για την εκρίζωση απεικονίζονται στον Πίνακα 2.<sup>18</sup>

<b>Πίνακας 1. Διαγνωστικές μέθοδοι <i>H. pylori</i> λοίμωξης</b>				
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Urea Breath test (capsule)	100%	95.7-100%	96.4%	100%
Urea Breath test (conventional)	90-100%	85.1-98%	88.3%	100%
Ορολογική	90.6-99%	85.1-95%	82.7%	88.9%
Ιστολογική	93-99%	95-99%	-	-
CLO test	89-98%	93-98%	-	-
Καλλιέργεια	77-92%	100%	-	-
PCR (βιοψίας)*	95%	100%	-	-
<p>Sensitivity: ευαισθησία                      Specificity: ειδικότητα</p> <p>PPV: positive predictive value (θετική προγνωστική αξία)</p> <p>NPV: negative predictive value (αρνητική προγνωστική αξία)</p> <p>*Ανίχνευση γενετικού υλικού του <i>H. pylori</i> πραγματοποιείται και σε σίελο, γαστρικό υγρό, κόπρανα, οδοντική πλάκα</p>				

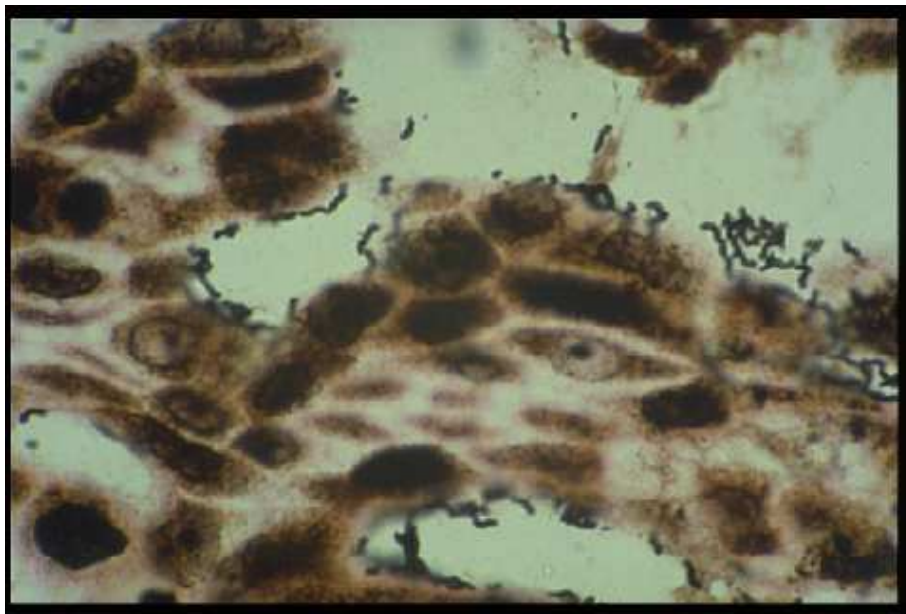
**Πίνακας 2. Θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του *H. pylori***

<i>Κλασικά</i>	Αμοξυκιλλίνη Μετρονιδαζόλη*	Κλαριθρομυκίνη	PPI	
	Μετρονιδαζόλη	Τετρακυκλίνη	PPI	Χηλικό Βισμούθιο
<i>Νεότερα</i>	Αμοξυκιλλίνη	Κλαριθρομυκίνη	PPI	Τινιδαζόλη
	Αμοξυκιλλίνη	Κλαριθρομυκίνη	PPI	Μετρονιδαζόλη
	Αμοξυκιλλίνη	Λεβοφλοξασίνη	PPI	
	Αμοξυκιλλίνη	ΡΙφαμπουτίνη	PPI	
	Αμοξυκιλλίνη ή Κλαριθρομυκίνη	Φουραζολιδόνη	PPI	
PPI: proton pump inhibitor, αναστολέας αντλίας πρωτονίων				
* Επί αλλεργίας στην Αμοξυκιλλίνη				





**Εικόνα 1.** *H. pylori* (πράσινο χρώμα) σε γαστρικό βλεννογόνο (πορτοκαλί), σε έγχρωμη απεικόνιση από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης.



**Εικόνα 2.** Ιστοτεμαχίδιο από το γαστρικό βλεννογόνο του ίδιου του Marshall, 8 ημέρες μετά την κατάποση καλλιέργειας *H. pylori*, όπου απεικονίζεται το βακτήριο (χρώση Αργύρου-μεγέθυνση  $\times 1000$ ).

## **2. *H. pylori* και παθήσεις**

### **2.1. Νοσήματα του Πεπτικού Συστήματος**

Ο ρόλος του *H. pylori* στην ανάπτυξη γαστρίτιδας και πεπτικού έλκους αποσαφηνίστηκε κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών. Επίσης έχει επιτευχθεί η επιβεβαίωση της αντίστοιχης σχέσης με την εμφάνιση του MALT λεμφώματος στομάχου<sup>19,20</sup> και του γαστρικού αδενοκαρκινώματος.<sup>21,22</sup> Η ιδιοπαθής αχαλασία του οισοφάγου,<sup>23</sup> η κοιλιοκάκη,<sup>24</sup> οι νεοπλασίες του παχέος εντέρου,<sup>25</sup> η λιθίαση των χοληφόρων,<sup>26,27</sup> η πρωτοπαθής χολική κίρρωση και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα<sup>28</sup> είναι μερικές ακόμη παθήσεις του πεπτικού στις οποίες έχει στραφεί η επιστημονική έρευνα εξετάζοντας την πιθανή εμπλοκή του *H. pylori* στην παθογένεια αυτών των νοσημάτων.

### **2.2. Νοσήματα εκτός Πεπτικού συστήματος**

Εκτός από τις μελέτες που συσχετίζουν το βακτήριο με νόσους που περιορίζονται στον πεπτικό σωλήνα, υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία αντίστοιχες που υπαινίσσονται μια αιτιολογική σχέση μεταξύ *H. pylori* και μιας σειράς από εξωεντερικές νόσους<sup>29</sup> οι οποίες παρατίθενται στον Πίνακα 3. Αν και ο κατάλογος των παθήσεων που πιθανά συσχετίζονται

με λοίμωξη από *H. pylori* είναι μακρύς, οι περισσότερες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία εστιάζονται σε δύο συγκεκριμένες «αγγειακές» εκδηλώσεις: το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)<sup>30</sup> και τη ΣΝ.

<b>Πίνακας 3. <i>H. pylori</i> και εξωεντερικά νοσήματα</b>	
Νοσήματα Αναπνευστικού	Χρόνια Βρογχίτις Βρογχεκτασία Φυματίωση Καρκίνος Πνευμόνων
Νευρολογικές Παθήσεις	Νόσος Alzheimer Σύνδρομο Guillain-Barre Νόσος Parkinson
Οφθαλμολογικές Παθήσεις	Γλαύκωμα Κεντρική Ορώδης Χorioαμφ/θεια Διάχυτη Επιθηλιακή Αμφ/θεια Μη Αρτηριακή Ισχαιμική Οπτική Νευροπάθεια Βλεφαρίτις
Αιματολογικές Διαταραχές	Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα Σιδεροπενική Αναιμία

Παθήσεις Ενδοκρινών Αδένων	Αυτοάνοση Θυρεοειδοπάθεια
Ουρολογικές Διαταραχές	Χρόνια Κυστίτις Χρόνια Προστατίτις Λέμφωμα Ουροδόχου Κύστης Καρκίνος Προστάτη Αδένα
Παθήσεις Καρδιάς & Αγγείων	Στεφανιαία Νόσος Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
Άλλα	Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός Πορφύρα Henoch Schönlein Σύνδρομο Sjögren Νόσος Behçet Ουρτικάρια

### **3. Στεφανιαία νόσος**

#### **3.1. Από την παθογένεια στη διάγνωση και θεραπεία**

Η στεφανιαία νόσος, η κύρια αιτία θανάτου σε άνδρες ηλικίας άνω των 45 και γυναίκες άνω των 65 ετών στο Δυτικό κόσμο, έχει ως επί το πλείστον τη παθοφυσιολογική της βάση στην αθηροσκλήρυνση ή αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών.<sup>31</sup> Με βάση τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά οι αθηροσκληρυντικές αυτές βλάβες ταξινομούνται σε έξι διακριτούς τύπους<sup>32</sup> που όμως είναι δυνατό να απαντώνται ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή:

Τύπου I: αρχικές βλάβες, μικροσκοπικά ορατές

Τύπου II: μακροσκοπικά ορατές λιποειδείς γραμμώσεις στην έσω επιφάνεια των αρτηριών

Τύπου III: προαθηρώματα ως εξωκυττάρια σταγονίδια λίπους

Τύπου IV: αθηρώματα με ορατό πυρήνα συσσωρευμένου εξωκυττάριου λίπους, που προκαλεί πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος, χωρίς συνήθως στένωση του αυλού

Τύπου V: σχηματισμός ινώδους κάψας μεταξύ λιπώδους πυρήνα και αυλού με πρόκληση συνήθως στένωσης

Τύπου VI: επιπλεγμένες βλάβες με επιφανειακές διαβρώσεις-εξελκώσεις ή/και ενδοτοιχωματική αιμορραγία ή/και επιφανειακή θρόμβωση, που δύνανται να προκαλέσουν οξεία απόφραξη του αυλού.

Όσον αφορά την παθογένεια αυτής καθεαυτής της αθηροσκλήρυνσης, μια πλειάδα υποθέσεων έχει διατυπωθεί, ωστόσο η επικρατούσα αντίληψη είναι εκείνη που συσχετίζει τον τραυματισμό του ενδοθηλίου και την επακόλουθη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με την επαγωγή χρόνιας φλεγμονώδους απόκρισης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αρτηριακή αναδιαμόρφωση (remodelling), εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και απόφραξη του αυλού. Η κατάληξη αυτής της διεργασίας είναι η μυοκαρδιακή ισχαιμία-νέκρωση.<sup>33</sup>

Η «έκφραση» σε κλινικό επίπεδο της ισχαιμίας του μυοκαρδίου συνοψίζεται σε τρεις κύριες εκδηλώσεις: τη σταθερή στηθάγχη, τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα και τον αιφνίδιο θάνατο. Στο ευρύτερο φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων ωστόσο περιλαμβάνονται τόσο οι αρρυθμίες όσο και η καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>34</sup>

Η διαγνωστική προσέγγιση για την «ανίχνευση» ή επιβεβαίωση της υποψίας για την ύπαρξη ΣΝ είναι πολυδιάστατη, περιλαμβάνοντας και αξιολογώντας τόσο κλινικά όσο και παρακλινικά ευρήματα. Μια εκτενής αναφορά όλων των συνιστωσών στην προσπάθεια διάγνωσης της ΣΝ ξεπερνά τα όρια αυτής της διατριβής και για αυτό η παράθεση των κύριων διαγνωστικών μεθόδων γίνεται επιγραμματικά στον Πίνακα 4.<sup>34</sup>

<b>Πίνακας 4. Μέθοδοι διάγνωσης ΣΝ</b>
1. Κλινική διάγνωση (Συμπτώματα-Σημεία)
2. Βιοχημικοί δείκτες
3. Ηλεκτροκαρδιογράφημα
4. Ηλεκτροκαρδιογράφημα κόπωσης
5. Καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης
6. Ακτινογραφία θώρακος
7. Υπερηχοκαρδιογραφία (Διαθωρακικό-Διοισοφάγειο)
8. Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες-Πυρηνική καρδιολογία
9. Τεχνικές CT απεικόνισης
10. Τεχνικές MRI
11. Επεμβατικές (καρδιακός καθετηριασμός - ενδαγγειακή υπερηχογραφία)

Κατ’ αναλογία, μια πλειάδα θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι διαθέσιμη σε σχέση με τη ΣΝ, τόσο για την πρόληψή της όσο και για την αντιμετώπιση ή τροποποίησή της. Το σκέλος της πρόληψης συσχετίζεται με την εξάλειψη ή περιορισμό της επίδρασης ποικίλων παραγόντων που συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ (παράγοντες κινδύνου-βλέπε

παρακάτω). Στο σκέλος της αντιμετώπισης της ΣΝ και της τροποποίησης της έκβασής της, ιδίως σε σχέση με οξέα συμβάματα και επιπλοκές, απαντώνται τόσο συντηρητικές όσο και επεμβατικές θεραπείες. Συνοπτικά αυτές παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.<sup>34</sup>

<b>Πίνακας 5. Θεραπείες για πρόληψη και αντιμετώπιση ΣΝ</b>
1. Αλλαγή συνηθειών (Δίαιτα, άσκηση, διακοπή καπνίσματος κλπ)
2. Αντιϋπερτασική αγωγή
3. Αντιδιαβητική θεραπεία
4. Αντιλιπιδαιμική αγωγή
5. Αντιθρομβωτικοί παράγοντες (Ασπιρίνη, Κλοπιδογρέλη, Ηπαρίνη)
6. Αντιϊσχαιμική αγωγή (Νιτρώδη, β-blockers, ανταγωνιστές Ca)
7. Ινóτροπα
8. Θρομβολυτικά
9. Αγγειοπλαστική
10. Αορτοστεφανιαία παράκαμψη



### 3.2. Παράγοντες κινδύνου-Συσχέτιση με το *H. pylori*

Οι καταστάσεις ή παθήσεις οι οποίες έχουν συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση της ΣΝ αποτελούν τους επανομαζόμενους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ οι οποίοι αδρά διακρίνονται σε μείζονες και ελάσσονες. Επιπλέον οι ελάσσονες μπορούν να χωριστούν σε προδιαθεσικούς ή ενισχυτικούς των μείζονων και σε εξαρτημένους (μη επαρκώς τεκμηριωμένη, ανεξάρτητη σχέση με ΣΝ). Οι παράγοντες κινδύνου παρατίθενται στον Πίνακα 6.<sup>35</sup>

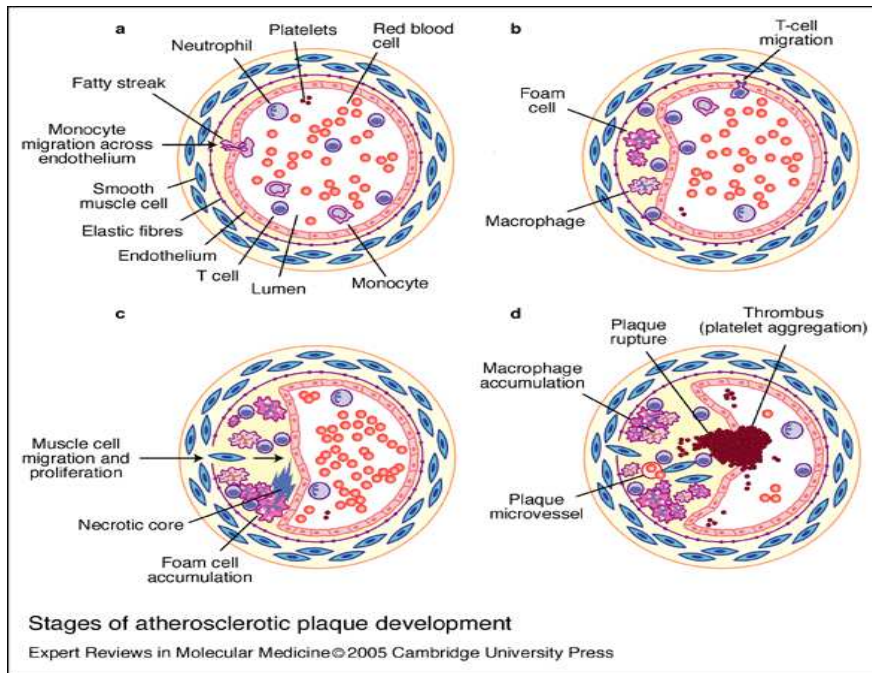
Όσον αφορά το ποιους από τους παράγοντες που περιγράφονται πιο πάνω επηρεάζει η λοίμωξη από *H. pylori*, οι υποθέσεις είναι αρκετές. Οι κυριότεροι από τους πιθανούς μηχανισμούς πρόκλησης ΣΝ από το ελικοβακτηρίδιο περιλαμβάνονται στον Πίνακα 7.<sup>36</sup>

Στην προσπάθεια για αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ *H. pylori* και ΣΝ, υπήρξε δημοσίευση πληθώρας αποτελεσμάτων, τα οποία ήταν συχνά αντικρουόμενα. Το γεγονός αυτό έκανε δυσχερή την εξαγωγή συμπερασμάτων, είτε προς την κατεύθυνση της επιβεβαίωσης, είτε προς εκείνη της απόρριψης της θεωρίας, για την εμπλοκή του ελικοβακτηριδίου στην πρόκληση αθηρωμάτωσης στις στεφανιαίες αρτηρίες. Για την καλύτερη κατανόηση των δεδομένων που προέκυψαν από τις αντίστοιχες μελέτες, αυτά συγκεντρώνονται και παρουσιάζονται

ταξινομημένα σε κατηγορίες πάντα υπό το πρίσμα της θετικής ή μη συσχέτισης.

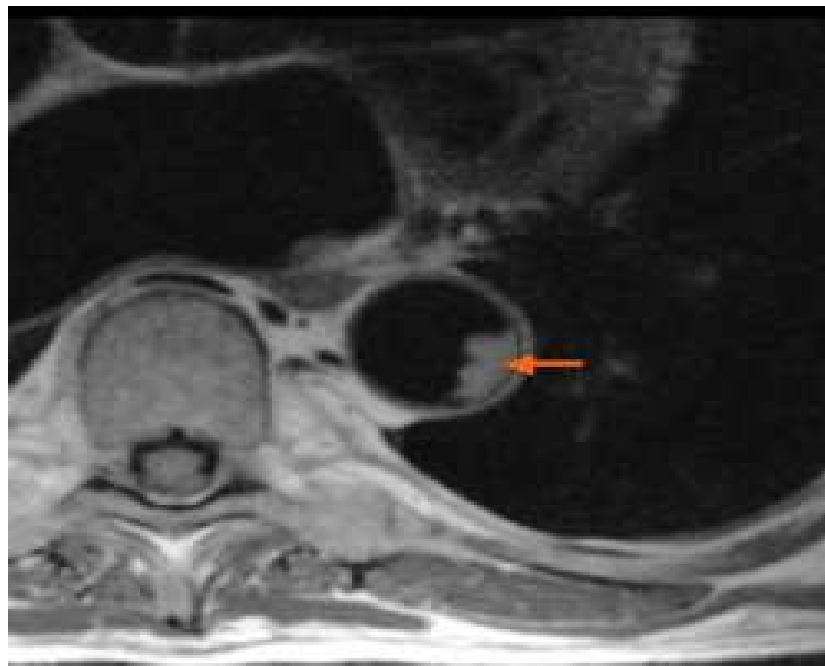
<b>Πίνακας 6. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ</b>
1. Αρτηριακή Υπέρταση
2. Αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης
3. Αυξημένα επίπεδα LDL
4. Μειωμένα επίπεδα HDL
5. Σακχαρώδης Διαβήτης
6. Κάπνισμα
7. Ηλικία
8. Παχυσαρκία
9. Μειωμένη άσκηση
10. Οικογενειακό ιστορικό πρόωρης εμφάνισης ΣΝ
11. Ομοκυστεΐνη
12. Θρομβωτικοί παράγοντες
13. Φλεγμονή (λοιμώξεις από <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. pylori</i> )
14. Stress, προσωπικότητα, ψυχικές νόσοι
15. Μεταβολικό σύνδρομο
16. Ορμόνες
17. Οξειδωτικό stress

<b>Πίνακας 7. Πιθανοί μηχανισμοί επαγόμενης από το <i>H. pylori</i> ΣΝ</b>
1. Πρόκληση αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας
2. Συστηματική αύξηση δεικτών και μεσολαβητών φλεγμονής
3. Επαγωγή υπερπηκτικότητας
4. Οξειδωτικές μεταβολές που προάγουν αθηρωμάτωση
5. Μεταβολές των επιπέδων ομοκυστεΐνης
6. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με συνοδό αύξηση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων
7. Μοριακή μίμηση
8. Απευθείας δράση στην ανάπτυξη και την «αποσταθεροποίηση» των αθηρωματικών πλακών
9. Επαγόμενη από το <i>H. pylori</i> αιμοπεταλιακή συσσώρευση



**Εικόνα 3.** Διαδοχικά στάδια ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας (a→d)

(ExpRevMolMed 2005, Cambridge University Press)



**Εικόνα 4.** MR απεικόνιση αθηρωματικής πλάκας στην αορτή (βέλος)

## 4. Επιδημιολογικά δεδομένα

### 4.1. Υπέρ της συσχέτισης *H. pylori* και ΣΝ

Το 1994 οι Mendall et al διαπίστωσαν υψηλότερο επιπολασμό λοίμωξης με *H. pylori* μεταξύ ασθενών με ΣΝ.<sup>37</sup> Οι Danesh et al στη συνέχεια διαπίστωσαν σχέση μεταξύ ΣΝ και εμμένουσας λοίμωξης με *H. pylori*, *C.pneumoniae* και CMV, βασιζόμενοι σε ενδείξεις οροθετικότητας σε ασθενείς με ΣΝ.<sup>38</sup> Υψηλότερος επιπολασμός της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε ασθενείς με ΣΝ διαπιστώθηκε και από τους Pellicano et al (OR:2.36, 95%CI:1.08-5.31).<sup>39</sup> Την ίδια στιγμή σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε υψηλότερος επιπολασμός *H. pylori* οροθετικότητας σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM) σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και μετά τη διόρθωση ως προς τους κοινωνικοοικονομικούς συγχυτικούς παράγοντες (OR:1.87, 95%CI:1.42-2.47,  $P<0.0001$ ).<sup>40</sup> Τα ανωτέρω ευρήματα βρίσκονται σε συμφωνία με στοιχεία εκσεσημασμένης οροθετικότητας σε ασθενείς που είχαν υποστεί<sup>41,42</sup> ή απεβίωσαν<sup>43</sup> από OEM ( $P=0.039$ ), ακόμη και όταν συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και η ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης είχαν ληφθεί υπόψη (OR:1.35, 95%CI:1.01-1.83). Επιπλέον, ένας υψηλότερος επιπολασμός ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης, διαγνωσμένης μέσω προσδιορισμού αντι-*H. pylori* IgG

αντισωμάτων, διαπιστώθηκε σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη (OR:3.82, 95%CI:1.27-12.04).<sup>44</sup> Οι Fischbacher et al διαπίστωσαν ότι η υψηλή οροθετικότητα για *H. pylori* σε ασθενείς με ΣΝ περιοριζόταν σε μετανάστες από την Νότια Ασία ενώ δεν επιβεβαιώθηκε για τους Ευρωπαίους σε δείγμα βρετανικού πληθυσμού,<sup>45</sup> ενώ άλλη μελέτη κατάφερε να συσχετίσει την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη με ΣΝ, μόνο σε διαβητικούς ασθενείς (Third National Health and Nutrition Examination Survey).<sup>46</sup> Σε μία πιο πρόσφατη εργασία οι Vijayvergiya et al έδειξαν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ *H. pylori* IgG οροθετικότητας και επιβεβαιωμένης, μέσω στεφανιογραφίας, ΣΝ.<sup>47</sup> Η πρόιμη εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου (ΕΜ) έχει ακόμη συσχετισθεί με CagA θετικά στελέχη του ελικοβακτηριδίου στη μελέτη των Gunn et al<sup>48</sup> (P=0.01 σε άτομα <55 ετών), ενώ σε άλλες CagA θετικά στελέχη συσχετίζονται με οποιαδήποτε εκδήλωση ΣΝ.<sup>49-51</sup> Η σχέση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμη και μετά τη διόρθωση ως προς την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το δείκτη μάζας σώματος, την παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη ή της αρτηριακής υπέρτασης, τα επίπεδα των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL) και τη θεραπεία με στατίνες (OR:1.51, 95% CI:1.06-2.16).<sup>52</sup>

## 4.2. Κατά της συσχέτισης *H. pylori* και ΣΝ

Υπάρχουν ωστόσο μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα δεν συμφωνούν με τα ήδη αναφερθέντα. Σε μία μετα-ανάλυση πέντε προοπτικών μελετών, από τη σύγκριση *H. pylori* οροθετικών και οροαρνητικών ατόμων προέκυψε ένας συνδυασμένος σχετικός κίνδυνος-RR- για ΣΝ της τάξης του 1.13 (95%CI:0.93-1.38).<sup>53</sup> Οι McDonagh et al επίσης δεν επιβεβαίωσαν αύξηση του σχετικού κινδύνου για ΣΝ, σε οροθετικά για *H. pylori* άτομα.<sup>54</sup> Σε ένα μεγάλο αριθμό μελετών επίσης δεν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ τεκμηριωμένης, ορολογικά<sup>55-57</sup> ή ιστολογικά,<sup>58-60</sup> ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και του κινδύνου για ΣΝ.<sup>61-63</sup> Οι Zhu et al, στηριζόμενοι στα αποτελέσματα από δύο μελέτες, μία συγχρονική και μία προοπτική (3 έτη μέσος όρος παρακολούθησης), συμπέραναν ότι η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί για ΣΝ (HR:1.12, 95%CI:0.81-1.54).<sup>64</sup> Άλλες εργασίες επίσης δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στον τίτλο των αντισωμάτων έναντι *H. pylori* και τον κίνδυνο για ΕΜ.<sup>65,66</sup> Οι Heider et al διαπίστωσαν ότι η αντι-*H. pylori* IgG οροθετικότητα δεν σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε μία περίοδο παρακολούθησης δέκα ετών (HR:1.09, 95%CI:0.81-1.46), ενώ μετά τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η ολική

χοληστερόλη και τα επίπεδα HDL, οι προκύπτουσες τιμές των HR και 95%CI ήταν 1.02 και 0.75-1.4 αντίστοιχα.<sup>67</sup>

Οι Coles et al, δε βρήκαν σχέση μεταξύ επιπέδων αντι-*H. pylori* IgG ορού και κινδύνου εμφάνισης ΣΝ ή ΑΕΕ.<sup>68</sup> Αυτή η έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στην ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη και τη ΣΝ προτάθηκε στη μελέτη των Schiele et al, οι οποίοι δεν επιβεβαίωσαν αυξημένο κίνδυνο επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική με μπαλόνι, σε ασθενείς με *H.pylori* λοίμωξη.<sup>69</sup> Μάλιστα η οροθετικότητα για *H. pylori* συσχετίστηκε με χαμηλότερη συχνότητα απόφραξης φλεβικού μοσχεύματος σε ασθενείς με ΣΝ που υποβλήθηκαν σε επέμβαση παράκαμψης (P=0.004).<sup>70</sup>

Όσον αφορά τη σχέση ΣΝ με CagA θετικά στελέχη, υπάρχουν αρκετές μελέτες κατά της άποψης αυτής. Το 1999 οι Koenig et al ανέφεραν παρόμοια ποσοστά CagA θετικών στελεχών σε ασθενείς με ΣΝ και υγιείς μάρτυρες (P=0.076).<sup>71</sup> Ένα χρόνο αργότερα τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από μία μελέτη 505 ασθενών με ΣΝ και 1025 μαρτύρων, OR για ΣΝ:1.1 (95%CI=0.71-1.71), κατά τη σύγκριση CagA οροθετικών και οροαρνητικών ατόμων.<sup>72</sup> Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της έρευνας των Murray et al, για τη σχέση μεταξύ CagA θετικών στελεχών και του κινδύνου ΕΜ (OR=1.16, 95%CI=0.79-1.7) μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, τον αριθμό αδερφών, το κάπνισμα και την κοινωνικοοικονομική τους κατάσταση<sup>73</sup>. Προοπτική μελέτη από τους



Stone et al δεν έδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ της αντι-CagA οροθετικότητας και του θανάτου από ΣΝ (OR=1.13, 95%CI=0.61-2.07) ή της επίπτωσης της ΣΝ (OR= 1.18, 95%CI=0.76-1.85).<sup>74</sup> Το παραπάνω αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε και από μία μελέτη 223 ασθενών με OEM και 223 υγιών μαρτύρων οι οποίοι παρακολούθηθηκαν σε σχέση με την αντι-CagA οροθετικότητα. Αντι- CagA αντισώματα βρέθηκαν σε 33.8% των ασθενών και σε 26.8% των μαρτύρων (OR: 1.4, 95%CI: 0.84-2.33).<sup>75</sup>

## **5. *H. Pylori* και διαταραχή των λιπιδίων**

### **5.1. Μελέτες υπέρ της υπόθεσης**

Το 1995 οι Murray et al διαπίστωσαν χαμηλότερα επίπεδα HDL σε *H.pylori* θετικές γυναίκες (P=0.006).<sup>76</sup> Παρόμοιες ήταν και οι παρατηρήσεις των Niemela et al, οι οποίοι βρήκαν ότι άτομα με *H. pylori* λοίμωξη εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα HDL, σε αντίθεση με τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων που ήταν υψηλότερη.<sup>77</sup> Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων βρέθηκαν και σε ομάδα 460 οροθετικών, τόσο για αντι-*H. pylori* IgG όσο και αντι-*H. pylori* IgA ανδρών με ταυτόχρονα υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης και χαμηλότερες τιμές του λόγου HDL/ολική χοληστερόλη. Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν

στατιστικώς σημαντικά και μετά από διόρθωση σε σχέση με την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος και την κοινωνική τάξη:  $p=0.0014$  για τα τριγλυκερίδια,  $P=0.003$  για την ολική χοληστερόλη και  $p=0.013$  για το λόγο HDL/ολική χοληστερόλη.<sup>78</sup> Σε μία άλλη μελέτη από τους Hoffmeister et al, η λοίμωξη από *H. pylori* συσχετιζόταν με χαμηλότερες τιμές HDL ( $P=0.002$ ), ένα χαμηλότερο λόγο HDL/ολ.χοληστερόλη ( $p=0.005$ ), χαμηλότερες συγκεντρώσεις απολιποπρωτεΐνης AI (ApoAI) ( $P=0.02$ ) και υψηλότερες συγκεντρώσεις ApoB ( $P=0.03$ ).<sup>79</sup> Η συσχέτιση της λοίμωξης από *H. pylori* με ένα τροποποιημένο προφίλ λιπιδίων αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική σε μία ομάδα διαβητικών ασθενών με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη και χαμηλότερα επίπεδα HDL ( $P<0.001$ ) αλλά υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $P<0.001$ ).<sup>80</sup> Σε μία άλλη μελέτη από τους deLuis et al η συγκέντρωση της HDL αυξήθηκε ενώ της λιποπρωτεΐνης α-Lp(a)- μειώθηκε, κατόπιν επιτυχούς εκρίζωσης του *H. pylori* σε ασθενείς με σακαχαρώδη διαβήτη τύπου I.<sup>81</sup>

Επιπλέον οι Majka et al παρατήρησαν υψηλότερες τιμές LDL και ολικής χοληστερόλης, πριν την εκρίζωση, σε άτομα με *H. pylori* λοίμωξη, που υποχώρησαν μετά την εκρίζωση.<sup>82</sup> Στατιστικά σημαντική αύξηση ( $P<0.001$ ) της HDL, της ApoAI και της ApoAII μετά από εκρίζωση, παρατηρήθηκε σε μία μελέτη των Schrnagl et al.<sup>83</sup> Αύξηση της HDL παρατηρήθηκε επίσης μετά την εκρίζωση του *H. pylori*, στη μελέτη των Kanbay et al.<sup>84</sup>

## 5.2. Μελέτες κατά της υπόθεσης

Όλες οι προηγούμενες μελέτες εμπλέκουν την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη στην πρόκληση ενός τροποποιημένου αθηρογόνου λιπιδαιμικού προφίλ, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει σε ΣΝ. Υπάρχουν ωστόσο έρευνες των οποίων τα ευρήματα δε στηρίζουν την υπόθεση μιας *H. pylori* επαγόμενης δυσλιπιδαιμίας. Οι Patel et al, δεν επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και επιπέδων ολικής χοληστερόλης ή τριγλυκεριδίων.<sup>85</sup> Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ *H. pylori* και επιπέδων λιπιδίων στον ορό, διαπιστώθηκε σε δύο ακόμη έρευνες.<sup>86,87</sup> Οι τρεις προαναφερθείσες μελέτες, συμπεριλήφθηκαν σε μετα-ανάλυση δεκαοκτώ μελετών, από τους Danesh et al<sup>88</sup> και τα αποτελέσματα που προέκυψαν δεν έδειξαν σχέση μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και των συγκεντρώσεων ολικής χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν και από τον Gillum, σε ομάδα ανδρών ηλικίας 40 - 74 ετών, σε σχέση με την HDL και τα τριγλυκερίδια.<sup>46</sup> Σε μία προοπτική μελέτη 618 Ιαπώνων ασθενών με OEM και 967 μαρτύρων, οι Kinjo et al δε διαπίστωσαν επίδραση της λοίμωξης στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης και της HDL,<sup>89</sup> ένα αποτέλεσμα που επιβεβαιώθηκε και από μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό.<sup>90</sup>

Οι μεταβολές στη συγκέντρωση των λιπιδίων του ορού μετά από την εκκρίωση του *H. pylori*, δεν επιβεβαιώθηκαν σε άλλες μελέτες. Οι Elizalde et al μελέτησαν ένα πληθυσμό 686 *H. pylori* θετικών ασθενών, σε σχέση με τα επίπεδα λιπιδίων. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη δεν επηρεάζει τα επίπεδα των λιπιδίων.<sup>91</sup> Οι μεταβολές στα επίπεδα τριγλυκεριδίων, HDL, LDL, ολικής χοληστερόλης παρέμειναν μη σημαντικές μετά από την εκκρίωση του *H.pylori* στη μελέτη των Lu et al,<sup>92</sup> εξασθενώντας την πιθανή συσχέτιση ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με λιπιδιακές μεταβολές.

## **6. *H. pylori* και δείκτες φλεγμονής**

### **6.1. Μελέτες με θετικά αποτελέσματα**

Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονώδης διεργασία που οδηγεί σε αθηροσκλήρωση, έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση *H. pylori* επαγόμενης ΣΝ. Η υπόθεση αυτή έχει κερδίσει έδαφος μετά τη δημοσίευση δεδομένων που αφορούν την εύρεση αυξημένων συγκεντρώσεων δεικτών φλεγμονής, ως αποτέλεσμα λοίμωξης από *H. pylori*. Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 6 (IL-6), παράγοντα νέκρωσης όγκου  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), IL-1b, IL-8 διαπιστώθηκαν στο γαστρικό βλεννογόνο σε πέντε διαφορετικές μελέτες.<sup>93-97</sup> Υψηλότερα

επίπεδα TNFα βρέθηκαν και στον ορό ασθενών με λοίμωξη από *H.pylori* στη μελέτη των Russo et al.<sup>98</sup> Επιπλέον τα επίπεδα των κυκλοφορούντων TNFα, IL-1b, IL-8 μειώθηκαν σημαντικά μετά από επιτυχή εκρίζωση, σε ομάδα ασθενών που είχε υποβληθεί σε αγγειοπλαστική με μπαλόνι<sup>99</sup>. Σε άλλη μελέτη βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντος TNFα , σε ασθενείς με *H. pylori* θετική, χρόνια γαστρίτιδα, τα οποία υποχώρησαν στα επίπεδα των *H. pylori* αρνητικών ασθενών, μετά την εκρίζωση του *H. pylori*.<sup>100</sup>

Στον ορό παιδιών με ενεργό ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη διαπιστώθηκε η παρουσία υψηλότερων του κανονικού επιπέδων διαλυτού αγγειακού μορίου κυτταρικής προσκόλλησης 1 (sVCAM-1),<sup>101</sup> που είναι ένα προσκολλητικό μόριο το οποίο έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση και τη βαρύτητα της ΣΝ.<sup>102</sup> Η σχέση *H. pylori* λοίμωξης και ΣΝ επίσης διερευνήθηκε με έμφαση στον αριθμό των λευκοκυττάρων (WBC) και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Οι Pieniazek et al διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα CRP σε ασθενείς με ΣΝ και ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.<sup>50</sup> Μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στον τίτλο αντι-*H. pylori* IgG και στα επίπεδα της CRP διαπιστώθηκε επίσης σε ομάδα ασθενών με ασταθή στηθάγχη, σε μελέτη των Hara et al,<sup>103</sup> ενώ στη μελέτη των Kanbay et al, τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν κατόπιν επιτυχούς εκρίζωσης του *H. pylori*.<sup>84</sup>

## 6.2. Μελέτες με αρνητικά αποτελέσματα

Υπάρχουν ωστόσο εργασίες οι οποίες δεν επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και των επιπέδων της CRP. Σε δύο μελέτες δεν αποδείχτηκε επίδραση της λοίμωξης στις τιμές της CRP.<sup>66,104</sup> Οι Brenner et al, βασισμένοι στα ευρήματά τους πρότειναν την έλλειψη σχέσης μεταξύ ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και των τιμών της CRP και των λευκοκυττάρων σε υγιείς ενήλικες.<sup>105</sup> Στη διαπίστωση αυτή κατέληξαν και άλλες μελέτες.<sup>70,106,107</sup> Έλλειψη συσχέτισης διαπίστωσαν και οι Singh et al σε μελέτη ασθενών με οξύ σύμβαμα ΣΝ και υγιών μαρτύρων, κατά την περίοδο παρακολούθησης : η παρουσία των CagA θετικών στελεχών δε συνδυαζόταν με αύξηση της CRP ή των λευκών αιμοσφαιρίων.<sup>52</sup> Οι Stone et al ανέφεραν ότι η θεραπεία ασθενών που είχαν υποστεί OEM ή υπέφεραν από ασταθή στηθάγχη, με αμοξυκιλλίνη, μετρονιδαζόλη και ομεπραζόλη οδήγησε σε αισθητή μείωση των επιπέδων της CRP αλλά το αποτέλεσμα αυτό αποδείχτηκε άσχετο με την *H.pylori* οροθετικότητα.<sup>74</sup> Επιπλέον οι Delanghe et al δε βρήκαν σχέση μεταξύ της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης και της CRP, του A αμυλοειδούς ορού ή της απτοσφαιρίνης ορού.<sup>108</sup> Τέλος στη Third National Health and Nutrition Examination Survey, διαπιστώθηκε ότι η *H. pylori* λοίμωξη δε συσχετίζεται με τη CRP ορού.<sup>46</sup>

## 7. Η επίδραση του *H. pylori* στους παράγοντες πήξης

### 7.1. Μελέτες με θετική επίδραση

Η υπόθεση ότι η λοίμωξη με *H. pylori* είναι δυνατό να επάγει αλλαγές στις παραμέτρους πήξης διερευνήθηκε σε αρκετές έρευνες σε σχέση με το ινωδογόνο, τα κλάσματα προθρομβίνης, τον αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου 1 (PAI-1), τον παράγοντα πήξης VII και τον παράγοντα von Willebrand (vWF). Οι Patel et al, διαπίστωσαν συσχέτιση ανάμεσα στην οροθετικότητα για *H. pylori* και τις συγκεντρώσεις του ινωδογόνου σε ασθενείς με ΣΝ.<sup>85</sup> Οι Basili et al ακόμη έδειξαν ότι ασθενείς με *H. pylori* θετική γαστρίτιδα είχαν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου σε σχέση με *H. pylori* αρνητικούς μάρτυρες ( $P=0.0004$ ).<sup>109</sup> Μάλιστα οι υψηλότερες τιμές ινωδογόνου υποχώρησαν σημαντικά κατόπιν θεραπείας με αντιβιοτικά σε μια μελέτη από τους Torgano et al.<sup>110</sup> Επιτυχής εκρίζωση του *H. pylori* οδήγησε σε μείωση των τιμών του ινωδογόνου σε δύο ξεχωριστές μελέτες σε ασθενείς με συμπτωματική ΣΝ<sup>111</sup> και ΑΕΕ<sup>112</sup> αντίστοιχα. Υπάρχουν ακόμη αναφορές για υψηλότερες τιμές των κλασμάτων προθρομβίνης 1+2 σε άτομα με *H. pylori* θετική γαστρίτιδα σε σχέση με εκείνα με *H. pylori* αρνητική γαστρίτιδα και *H. pylori* αρνητικούς υγιείς μάρτυρες ( $P<0.05$ ). Επιπλέον τα επίπεδα των κλασμάτων προθρομβίνης 1+2

υποχώρησαν αισθητά κατά τη διάρκεια των δύο μηνών που ακολούθησαν τη θεραπεία εκρίζωσης( $P=0.03$ ).<sup>100</sup> Οι Elizalde et al έδειξαν ότι η *H.pylori* λοίμωξη επάγει σε ποντικούς τη συσσώρευση αιμοπεταλίων.<sup>112</sup> Επιπλέον μετά από βλάβη στο ενδοθήλιο αρτηριολίων ποντικών, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλιακών εμβόλων στην υποομάδα των πειραματόζων με χρόνια *H. pylori* λοίμωξη σε σχέση με εκείνη των *H. pylori* αρνητικών.<sup>113</sup> Σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι ορισμένα στελέχη *H. pylori* προσδένουν τον vWF, επάγοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω αλληλεπίδρασης με την γλυκοζο-φωσφορο-ισομεράση b (GPIb).<sup>114</sup>

## 7.2. Μελέτες με αμφίβολη επίδραση

Σε άλλες μελέτες δεν κατέστη δυνατή η σύνδεση του *H. pylori* με καταστάσεις υπερπηκτικότητας. Οι Murray et al διαπίστωσαν ασθενή αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη λοίμωξη από *H. pylori* και τα επίπεδα του ινωδογόνου ( $P=0.02$ ),<sup>76</sup> ενώ οι Ossei-Gerning et al δεν επιβεβαίωσαν οποιαδήποτε σχέση μεταξύ της παρουσίας του *H. pylori* και των επιπέδων ινωδογόνου, PAI-1, vWF ή του παράγοντα VII στον ορό ασθενών που υπεβλήθησαν σε στεφανιογραφία.<sup>115</sup> Οι Wald et al επίσης απέτυχαν να αναδείξουν σημαντική διαφορά στη συγκέντρωση ινωδογόνου μεταξύ *H. pylori* θετικών και αρνητικών ατόμων.<sup>87</sup> Οι



Koenig et al επίσης δε διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* και των επιπέδων ινωδογόνου ή ιξώδους του πλάσματος.<sup>71</sup> Έλλειψη συσχέτισης διαπιστώθηκε για τα κλάσματα προθρομβίνης (prothrombin cleavage fragments) αλλά και για το ινωδογόνο στη μελέτη των Parente et al,<sup>116</sup> ενώ σε άλλες το ινωδογόνο δε φάνηκε να συσχετίζεται με τον τίτλο των αντι-*H. pylori* αντισωμάτων<sup>117</sup> ή με την παρουσία CagA θετικών στελεχών του *H. pylori*.<sup>52</sup> Η μείωση των επιπέδων ινωδογόνου μετά από εκρίζωση του *H. pylori* αμφισβητήθηκε από σειρά μελετών. Οι Schweeger et al δεν επιβεβαίωσαν μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου κατόπιν εκρίζωσης<sup>118</sup> ενώ οι Stone et al έδειξαν ότι η πτώση της συγκέντρωσης ινωδογόνου μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών ήταν ανεξάρτητη της *H. pylori* οροθετικότητας.<sup>74</sup> Οι Lu et al δεν ανέδειξαν οποιαδήποτε μεταβολή σε παράγοντες όπως ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA), PAI-1, ινωδογόνο και Δ-διμερή (D-Dimers) μετά από επιτυχή εκρίζωση σε άτομα με *H. pylori* θετική γαστρίτιδα.<sup>92</sup> Τέλος οι Elizalde et al διαπίστωσαν ότι η παρουσία του *H. pylori* αλλά και η εκρίζωσή του σε ασθενείς που εμφάνισαν στηθάγχη ή EM δεν συσχετιζόταν με σημαντικές μεταβολές σε δείκτες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων όπως η P-selectin ή στην έκφραση των CD62P, CD63 και CD41 στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων.<sup>119</sup>

## **8. *H.pylori* και ομοκυστεΐνη**

### **8.1. Η λοίμωξη από *H. pylori* επηρεάζει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης**

Η λοίμωξη από *H. pylori* είχε προταθεί ως γενεσιουργός αιτία αύξησης των επιπέδων ομοκυστεΐνης, μειώνοντας την απορρόφηση του φυλλικού οξέος<sup>120</sup> και της βιταμίνης B12.<sup>121</sup> Η υπόθεση αυτή κυρίως υποστηρίχτηκε από την εργασία των Tamura et al στην οποία υπάρχουν αναφορές για μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 (P=0.02), φυλλικού οξέος (P=0.046) αλλά και υψηλότερες τιμές ομοκυστεΐνης (P=0.01) σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη, σε σύγκριση με άτομα με αρνητική ιστολογική εξέταση για *H. pylori*.<sup>122</sup>

### **8.2. Η λοίμωξη από *H. pylori* δεν επηρεάζει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης**

Παρόλα αυτά η σχετική βιβλιογραφία στη συντριπτική της πλειοψηφία δε στηρίζει την παραπάνω υπόθεση. Τρεις ανεξάρτητες μελέτες δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα ομοκυστεΐνης ανάμεσα σε ασθενείς με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη και σε εκείνους χωρίς λοίμωξη (P=0.30, P=0.98, P=0.63 αντίστοιχα).<sup>72,123,124</sup> Το ίδιο ισχύει και για την εργασία των Leung et al οι οποίοι δεν παρατήρησαν σημαντική απόκλιση στη συγκέντρωση της

ομοκυστεΐνης στον ορό μεταξύ *H. pylori* θετικών και *H. pylori* αρνητικών ατόμων ( $P=0.16$ ), αλλά ούτε και κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή των επιπέδων της εν λόγω ουσίας μετά την επιτυχή εκκρίωση του *H. pylori*.<sup>125</sup> Τέλος οι Kowalski et al διαπίστωσαν, ότι η επιτυχής εκκρίωση του *H. pylori* δεν επιδρούσε στα επίπεδα ομοκυστεΐνης ασθενών που είχαν υποβληθεί σε στεφανιογραφία.<sup>99</sup>

## **9. Το *H. pylori* στις αθηρωματικές πλάκες**

### **9.1. Μελέτες που επιβεβαιώνουν την υπόθεση**

Η πιθανή εμπλοκή του *H. pylori* σε αθηρωματικές διεργασίες αποτέλεσε αντικείμενο ερευνητικής δραστηριότητας η οποία στόχευε στην ανίχνευση *H. pylori* DNA στις αθηρωματικές πλάκες, μέσω PCR. Οι Farsak et al μελέτησαν 46 αρτηριακά δείγματα από τμήματα με αθηρωματικές βλάβες καθώς και 39 δείγματα από υγιείς περιοχές της ανιούσας αορτής, τα οποία χρησίμευσαν ως δείγματα ελέγχου. *H. pylori* DNA βρέθηκε μέσω PCR σε 17 από τα 46 αθηρωματικά δείγματα και σε κανένα από τα δείγματα ελέγχου ( $P<0.001$ ).<sup>126</sup> Οι Kowalski et al σε δύο ξεχωριστές μελέτες ανέφεραν ότι 22 από τους 46 συνολικά ασθενείς με ΣΝ βρέθηκαν θετικοί για *H. pylori* DNA, σε υλικό από αθηρωματικές πλάκες, σε αντίθεση με τους 19 υγιείς μάρτυρες όπου δε διαπιστώθηκε η

ύπαρξη *H. pylori* DNA σε παρόμοιο υλικό. Επιπλέον σε 11 από τους 14 CagA θετικούς ασθενείς, στην ομάδα της ΣΝ, ανιχνεύθηκε το DNA του βακτηρίου ( $P=0.015$ ).<sup>99,127</sup> Συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία *H. pylori* DNA και προηγηθέντος OEM ( $P=0.008$ ) ή ασταθούς στηθάγχης ( $P<0.001$ ), στους ασθενείς με ΣΝ, ήταν ένα ακόμη από τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης.<sup>127</sup> Οι Ameriso et al διαπίστωσαν την ύπαρξη *H. pylori* DNA, μέσω PCR, σε 20 από τα 38 δείγματα αθηρωματικών πλακών που μελέτησαν, και κατέγραψαν ανοσοϊστοχημικές ενδείξεις ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε 10 από τις 20 θετικές για *H. pylori* DNA, πλάκες.<sup>128</sup> Σε μία άλλη ερευνητική προσπάθεια από τους Kaplan et al, *H. pylori* DNA ανιχνεύθηκε σε 9 από 52 συνολικά αθηρωματικά δείγματα από καρωτίδες, αλλά σε κανένα από τα μακροσκοπικά υγιή τμήματα του τοιχώματος της ανιούσας αορτής ( $P=0.003$ ).<sup>129</sup> Οι Rassu et al διαπίστωσαν την ύπαρξη *H. pylori* DNA σε 4 από τις 18 αθηρωματικές πλάκες που είχαν εκταμεί από διαφορετικές αρτηρίες<sup>130</sup> ενώ οι Adiloglu et al ανέφεραν ότι βρέθηκε DNA του βακτηρίου σε 3 από τα 14 αθηροσκληρωτικά δείγματα στεφανιαίων αρτηριών και σε 1 από τα 15 δείγματα έσω μαστικών αρτηριών, που χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες.<sup>131</sup>

## 9.2. Μελέτες που απορρίπτουν την υπόθεση

Εντούτοις υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες δεν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη γονιδιακού υλικού του *H. pylori* σε αθηρωματικές βλάβες. Οι Danesh et al, κατάφεραν να ανιχνεύσουν, μέσω PCR, *H. pylori* DNA μόνο σε 1 από τα 39 δείγματα καρωτιδικών αθηρωματικών πλακών.<sup>132</sup> Επίσης, DNA του βακτηρίου δεν ανευρέθηκε σε αθηρωματική πλάκα μετά ενδαρτηρεκτομή στα πλαίσια αορτοστεφανιαίας παράκαμψης στην εργασία των Sulewska et al.<sup>133</sup> Τέλος στη μελέτη των Kaklikkaya et al δε διαπιστώθηκε η ύπαρξη *H.pylori* DNA σε δείγματα αθηρωματικής πλάκας από 21 ασθενείς με αορτολαγόνια απόφραξη.<sup>134</sup>

## 10. Μηχανισμοί διασταυρούμενης αντίδρασης

### 10.1. Μελέτες που αναδεικνύουν θετική συσχέτιση

Στηριζόμενοι στην υπόθεση ότι μια ανοσολογική απόκριση κινητοποιημένη από την αναγνώριση αντιγονικών στόχων επί του *H.pylori*, οι οποίοι και ομοιάζουν με ενδογενή πρωτεϊνικά μόρια, είναι δυνατό να επάγει φαινόμενα διασταυρούμενης αντίδρασης, ορισμένοι ερευνητές στράφηκαν προς τη μελέτη των πρωτεϊνών θερμικού στρες

(heat shock proteins-hsps), οι οποίες είναι παρούσες και σε ανθρώπους. Η παρουσία αντισωμάτων έναντι της hsp60 αλλά και των αντίστοιχων αντι-μυκοβακτηριδιακών hsp65 (anti-mhsp65) έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με αθηροσκλήρωση στις καρωτιδικές<sup>135</sup> και στεφανιαίες αρτηρίες.<sup>136</sup> Σε μια διπλή τυφλή μελέτη όπου 100 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη τυχαιοποιήθηκαν ως προς τη λήψη σχήματος εκρίζωσης *H.pylori* ή placebo, διαπίστωσαν σημαντική μείωση στους τίτλους των αντισωμάτων έναντι hsp65, κατόπιν επιτυχούς εκρίζωσης ( $P=0.033$ )<sup>137</sup> ενώ άλλη μελέτη πέτυχε να συσχετίσει τα αυξημένα επίπεδα του διαλυτού, στον ορό, κλάσματος της hsp60, με την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.<sup>138</sup> Συσχέτιση διαπιστώθηκε και μεταξύ των αντισωμάτων έναντι mhsp65 και της οροθετικότητας για *H. pylori*, σε δύο διαφορετικές μελέτες.<sup>139,140</sup> Επιπλέον οι τίτλοι των αντισωμάτων έναντι mhsp65 φάνηκαν να συσχετίζονται με την *H. pylori* λοίμωξη ( $P=0.004$ ), αποτέλεσμα το οποίο παρέμεινε στατιστικά σημαντικό και κατόπιν διόρθωσης ως προς παράγοντες κινδύνου για ΣΝ και την οροθετικότητα για άλλα παθογόνα ( $OR:3.1$ ,  $95\%CI:1.4-6.6$ ).<sup>141</sup> Στην ίδια μελέτη, ενδιαφέρουσα είναι και η παρατήρηση ότι τα αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι mhsp65 συσχετίζονταν με σημαντική επασβέστωση των στεφανιαίων αγγείων ακόμη και μετά από διόρθωση ως προς παράγοντες κινδύνου για ΣΝ ( $P=0.037$ ). Τα αντι-CagA αντισώματα έχειδειχθεί ότι παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με το

κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα λείων μυικών κυττάρων τόσο από τον ομφάλιο λώρο όσο και από αθηροσκληρωτικά τμήματα αγγείων, όπως και με το κυτταρόπλασμα ινοβλαστόμορφων κυττάρων του έσω χιτώνα από αθηρωματικά τμήματα, καθώς και με τις κυτταρικές μεμβράνες ενδοθηλιακών κυττάρων. Μάλιστα τα αντι-CagA αντισώματα αναγνώρισαν, συνδεδεμένα με αυτά, δύο αντιγόνα υψηλού μοριακού βάρους, 160 και 180 kDa, τα οποία αντιστοιχούν σε λυσίνες (lysates) φυσιολογικών αλλά και αθηρωματικών αρτηριών.<sup>142</sup>

## **10.2. Μελέτες που αναδεικνύουν αρνητική συσχέτιση**

Ωστόσο σε μελέτη που συμπεριελάμβανε 312 ασθενείς και 479 μάρτυρες δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αντισωμάτων έναντι hsp60 και ΣΝ, κατόπιν διόρθωσης ως προς την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, το μορφωτικό επίπεδο, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και τα επιπέδα της HDL (OR=1.28, 95%CI:0.90-1.81).<sup>143</sup>

## 11. Άλλες μελέτες

Σύμφωνα με τη θεωρία της οξειδωτικής τροποποίησης για την αθηροσκλήρωση (oxidative modification hypothesis), η οξείδωση της LDL είναι ένα συμβάν που λαμβάνει χώρα σχετικά νωρίς στη διεργασία της αθηρογένεσης και η οξειδωμένη LDL (ox-LDL) συνεισφέρει στην όλη διαδικασία.<sup>144</sup> Την πιθανότητα εμπλοκής της λοίμωξης από το *H.pylori* στην επαγωγή τέτοιων οξειδωτικών μεταβολών διερεύνησαν οι Kayo et al, οι οποίοι δε διαπίστωσαν σχέση μεταξύ των επιπέδων της ox-LDL στο πλάσμα και της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο.<sup>145</sup> Δε συνέβη όμως το ίδιο στην μελέτη των Chang et al, οι οποίοι έδειξαν ότι η επιτυχής εκρίζωση του *H. pylori* οδήγησε σε σημαντική μείωση των επιπέδων ( $P<0.01$ ) της ενδοθηλίνης 1 (ET-1), ενός αγγειοσυσπαστικού παράγοντα που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και σε άνοδο των επιπέδων των νιτρωδών αγγειοδιασταλτικών παραγόντων του ενδοθηλίου ( $p<0.05$ ).<sup>146</sup> Η επαγόμενη από το *H. pylori* ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μελετήθηκε ακόμη από τους Prasad et al, οι οποίοι χρησιμοποίησαν την αγγειοδιασταλτική απόκριση των στεφανιαίων αρτηριών στην ακετυλοχολίνη (ACH) ως δείκτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους, η μικροαγγειακή και η επικαρδιακή αγγειοδιαστολή με ACH αποδείχτηκε



μικρότερη σε *H. pylori* οροθετικά άτομα, αγγίζοντας στατιστική σημαντικότητα όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία ( $P=0.002$ ).<sup>147</sup>

## Συμπεράσματα

Όπως προκύπτει από την παράθεση μιας σειράς μελετών που, αν και διαφορετικές ως προς τον υπό μελέτη παράγοντα κινδύνου, εντάσσονται όλες στο πεδίο έρευνας της σχέσης της λοίμωξης από *H. pylori* με τη ΣΝ, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Υπάρχουν ωστόσο δεδομένα τα οποία δεν είναι δυνατό να αγνοηθούν, όπως η παρουσία *H. pylori* DNA σε αθηρωματικές πλάκες, η παρουσία αντισωμάτων έναντι των hsps σε ασθενείς με ΣΝ, καθώς και η διασταυρούμενη αντίδραση τέτοιων αντισωμάτων με τμήματα αγγείων.

Σε αυτά θα πρέπει να προστεθεί και η άποψη των Rechcinski et al οι οποίοι στηριζόμενοι στα αποτελέσματα δύο διαφορετικών μελετών πρότειναν την εντατική χυμική ανοσολογική απάντηση έναντι των αντιγόνων του *H. pylori* ως γενεσιουργό αιτία της αθηροσκλήρωσης.<sup>148,149</sup> Η αυξημένη αυτή ανοσολογική απόκριση επιβεβαιώθηκε από τους Grebowska et al, οι οποίοι και ενέπλεξαν στη διεργασία, την προδιάθεση του ξενιστή να αντιδρά σε αντιγόνα τύπου Lewis (στο λιποπολυσακχαριδικό τοίχωμα του *H. pylori*), με αποτέλεσμα να προάγεται η σύνθεση IgG αντισώματων.<sup>150</sup> Ενδιαφέρον παρουσιάζει

και η παρατήρηση των Candore et al ότι μια συγκεκριμένη μεταλλαγή στο μόριο TLR4 (Toll-like receptor 4), έναν λιποπολυσακχαριδικό υποδοχέα που πυροδοτεί έμφυτη ανοσολογική απόκριση έναντι Gram αρνητικών βακτηρίων, εμφανίζεται σε χαμηλότερη συχνότητα σε άτομα που έχουν υποστεί OEM σε σχέση με υγιείς μάρτυρες.<sup>151</sup> Αυτός ο TLR4 ASP299GLY πολυμορφισμός συσχετίζεται με μια πιο αδύναμη ανοσοαπόκριση και με χαμηλότερα επίπεδα IL-6, γεγονός που σημαίνει ότι άτομα με αυτό τον πολυμορφισμό έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο.

Το συμπέρασμα που προκύπτει από αυτή την «ανασκόπηση» είναι ότι η εμπλοκή της λοίμωξης από *H. pylori* στην παθογένεση της ΣΝ είναι ένα ζήτημα που παραμένει πάντα επίκαιρο και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, ώστε να προσδιοριστεί ένας κοινά αποδεκτός μηχανισμός μιας *H. pylori* επαγόμενης αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## Εισαγωγή-Σκοπός της μελέτης

Η εμπλοκή του *H. pylori* στην επαγωγή μιας πληθώρας «αθηρογόνων» μεταβολών, μέσα από μελέτες που επικεντρώθηκαν σε διαφορετικούς παράγοντες και μηχανισμούς – επιδημιολογικά δεδομένα, δυσλιπιδαιμία, υπερπηκτικότητα, φλεγμονώδεις δείκτες, αυτοανοσία, ανίχνευση ελικοβακτηριδιακού DNA, αγγειακή συσπαστικότητα- επιβάλλει μια πολυσχιδή προσέγγιση στη διερεύνηση της σχέσης *H. pylori*-ΣΝ στον ελληνικό πληθυσμό.

Για το λόγο αυτό στόχοι της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός και η σύγκριση διαφορετικών παραμέτρων, που αφορούσαν:

- Συχνότητα *H. pylori* σε ασθενείς με ΣΝ
- Λιποπρωτεΐνες
- Δείκτες φλεγμονής
- Δείκτες εκτίμησης πηκτικότητας
- Παράγοντες που σχετίζονται με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης
- Πεπτίδια που εμπλέκονται στην ιστική αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου
- Παράγοντες που σχετίζονται με ανεπιθύμητη έκτοπη επασβέστωση

υπό το πρίσμα της ύπαρξης ή μη, τεκμηριωμένης λοίμωξης από *H. pylori*, σε τμήμα του Θεσσαλικού πληθυσμού.

Πέραν της επιδημιολογικής προσέγγισης καθώς και εκείνης προς την κατεύθυνση της αξιολόγησης τυχόν επίδρασης της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε κλασικότερους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ, εξετάστηκε και το ενδεχόμενο σχέσης μεταξύ *H. pylori* και των εξής ουσιών:

- Σερουλοπλασμίνη, μια πρωτεΐνη οξείας φάσης με ιδιαίτερη σημασία λόγω προστατευτικής δράσης από μια πλειάδα οξειδωτικών μεταβολών αλλά και λόγω συμμετοχής στην ομοίωση του χαλκού. Τόσο τα επίπεδά της όσο και εκείνα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και A αμυλοειδούς του ορού (SAA) έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ.<sup>152-155</sup>
- Παράγοντες συμπληρώματος C3 και C4, αυξημένα επίπεδα των οποίων έχουν συσχετισθεί με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, στα πρώτα στάδια (κυρίως στο πρώτο 24ωρο) και αμέσως μετά τη θρομβόλυση. Ωστόσο έχει αναφερθεί ότι η μείωση των επιπέδων τους, όπως παρατηρείται σε χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες, αποτελεί προάγγελο πιθανών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>156-159</sup>
- BNP ή B νατριουρητικό πεπτίδιο ή brain natriuretic peptide, το οποίο συντίθεται σε επίπεδο εγκεφάλου και κοιλιών της καρδιάς. Υπάρχει τεκμηριωμένη συσχέτισή του με μία εκτεταμένη ιστική αναδιαμόρφωση (remodelling), σε επίπεδο μυοκαρδιακού ιστού, ενώ θεωρείται και δείκτης εκτίμησης για την καρδιακή ανεπάρκεια. Τα αυξημένα επίπεδα TNF-α, IL-1 και ενθοθηλίνης 1

( παρόντα και σε άτομα με *H. pylori* λοίμωξη) έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνουν τη μεταγραφή και έκφραση του γονιδίου για το BNP.<sup>160,161</sup>

- Φετουΐνη Α (fetuin A, α2 Heremans Schmid glycoprotein), ένας συστηματικός αναστολέας της ανεπιθύμητης έκτοπης επασβέστωσης (calcification) των ιστών, ο οποίος συντίθεται στο ήπαρ, προσλαμβάνεται από τα λεία μυικά κύτταρα των αγγείων και έχει χαρακτηριστικά αρνητικής πρωτεΐνης οξείας φάσης.<sup>162</sup> Τα τελευταία έτη έχει μελετηθεί εκτεταμένα σε ουραιμικούς ασθενείς<sup>162</sup> και λιγότερο σε ασθενείς με ΣΝ,<sup>163,164</sup> μεταβολικό σύνδρομο,<sup>165,166</sup> κίρρωση,<sup>167,168</sup> ηπατοκυτταρικό καρκίνο<sup>17</sup> και ρευματοειδή αρθρίτιδα.<sup>169</sup> Στην περίπτωση της ΣΝ φαίνεται ότι τα μειωμένα επίπεδα φετουΐνης Α συσχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση κατά τη διάρκεια οξέων επεισοδίων.<sup>163</sup> Αντίθετα πριν την εκδήλωση ΣΝ, οι αυξημένες τιμές φετουΐνης Α συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση OEM αλλά και ΑΕΕ.<sup>164,170</sup> Σε πειραματικό επίπεδο έχει διαπιστωθεί ότι τα «άγρια» (wild) στελέχη του *H.pylori* δύνανται, δεσμεύοντας φετουΐνη, να αποφύγουν τη φαγοκυττάρωση.<sup>171</sup> Απεικονιστικά, ο προσδιορισμός της επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών (calcium score), μέσω υπολογιστικής τομογραφίας δέσμης ηλεκτρονίων συσχετίστηκε με την οροθετικότητα για

*Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.*<sup>141</sup> Είναι πιθανό, ευρισκόμενα σε μια εν δυνάμει «πηγή» προστατευτικής για αυτά ουσίας, να τη δεσμεύουν προκαλώντας μείωση των κυκλοφορούντων στον ορό επιπέδων της. Επιπλέον μια χρόνια εμμένουσα ελικοβακτηριδιακή φλεγμονή θα μπορούσε να περιορίσει τη σύνθεση της συγκεκριμένης αρνητικής πρωτεΐνης οξείας φάσης. Το επακόλουθο και στις δύο περιπτώσεις θα μπορούσε να είναι η μειωμένη άμυνα των στεφανιαίων αγγείων έναντι της επιβλαβούς επασβέστωσης. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν και μία νέα μεταβολική δράση για τη φετουΐνη Α, την επαγωγή, σε αυξημένα επίπεδα, αντίστασης στην ινσουλίνη, ιδίως σε φλεγμονώδες υπόβαθρο. Οι παρατηρήσεις αυτές προέρχονται τόσο από μελέτες σε ζώα όσο και σε ανθρώπους και όλες πλέον υπογραμμίζουν το ρόλο της στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη.<sup>172-174</sup> Καθίσταται επομένως φανερό ότι πολυπλοκότερες συσχετίσεις δεν μπορούν να αποκλειστούν.

## 1. Υλικό και Μέθοδος

### 1.1. Πληθυσμός

Στη μελέτη εντάχθηκαν άτομα που παρακολουθήθηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία και στο Ενδοσκοπικό τμήμα της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, οι νοσηλευόμενοι στην ίδια κλινική καθώς και ασθενείς της Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Τα τελευταία ήταν:

- Η ύπαρξη διαγνωσμένης ΣΝ (σταθερή/ασταθής στηθάγχη, ΕΜ) ή η επιβεβαιωμένη απουσία της
- Η τεκμηριωμένη λοίμωξη από *H. pylori* ή η επιβεβαιωμένη απουσία της
- Η προφορική συγκατάθεση για ένταξη στο πρωτόκολλο
- Η απουσία συνύπαρξης «συγχυτικών» παραγόντων-νοσημάτων που θα μπορούσαν να μεταβάλλουν τα επίπεδα των μετρούμενων ουσιών

Ως τέτοιοι συγχυτικοί παράγοντες ορίστηκαν:

1. Συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα
2. Χολοστατικά νοσήματα
3. Ηπατική ανεπάρκεια



4. Οξεία/Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
5. Νεφρωσικό σύνδρομο
6. Θυρεοειδοπάθεια
7. Νεοπλασία
8. Τραύμα
9. Κατάθλιψη
10. Καρδιογενές shock

Άτομα με οποιαδήποτε από τις παραπάνω παθήσεις αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά καταγράφηκαν 248 Θεσσαλοί (-ές) οι οποίοι και ταξινομήθηκαν με βάση την παρουσία ή απουσία ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης σε δύο ομάδες:

ΟΜΑΔΑ Α : οροθετικών για *H. pylori*

ΟΜΑΔΑ Β : οροαρνητικών για *H. pylori*

Με βάση την ύπαρξη ή μη ΣΝ αλλά και την παρουσία ή απουσία *H. pylori* λοίμωξης χωρίστηκαν σε τέσσερις υποομάδες:

ΥΠΟΟΜΑΔΑ 1 : ασθενείς με ΣΝ και ταυτόχρονη *H. pylori* λοίμωξη

ΥΠΟΟΜΑΔΑ 2 : ασθενείς μόνο με ΣΝ

ΥΠΟΟΜΑΔΑ 3 : άτομα μόνο με *H. pylori* λοίμωξη

ΥΠΟΟΜΑΔΑ 4 : άτομα χωρίς ΣΝ αλλά και χωρίς λοίμωξη από *H. pylori*

Τα χαρακτηριστικά των ατόμων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη απεικονίζονται στον Πίνακα 8.

Ο ακριβής αριθμός των μετρούμενων τιμών παρατίθεται χωριστά ανά ενότητα και αυτό γιατί ενίοτε λόγω κακής ποιότητας συγκεκριμένου δείγματος ή ανεπαρκούς ποσότητας καθώς και λήψης αγωγής που επηρεάζει τα επίπεδα της μετρούμενης ουσίας, δεν πραγματοποιήθηκαν όλοι οι προσδιορισμοί στο σύνολο των 248 ασθενών.

### Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης

Ηλικία (mean $\pm$ SD)	64 $\pm$ 14 έτη
Άνδρες	189
Γυναίκες	61
BMI	26 $\pm$ 4,2 kg/m <sup>2</sup>
Κάπνισμα	
Ναι	133
Όχι	115
Άσκηση	
Ναι	90
Όχι	158
Σακχαρώδης Διαβήτης	73
Αρτηριακή Υπέρταση	155
Οικ/κό Ιστορικό ΣΝ	78

Mean: μέσος όρος

SD: στατιστική απόκλιση

## 1.2. Μέθοδοι

Σε όσα άτομα πληρούνταν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ακολουθήθηκε η παρακάτω διαδικασία.

Αρχικά, ελήφθη λεπτομερές ιστορικό που σκοπό είχε την καταγραφή του φύλου, της ηλικίας, του ύψους, του βάρους και της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης για την διασφάλιση της ομοιογένειας των συγκρινόμενων ομάδων και την επιλογή ενός κατάλληλου στατιστικά δείγματος. Καταγράφηκαν οι συνήθειες των ατόμων όσον αφορά το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και την άσκησή τους, αλλά και η ύπαρξη παραγόντων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Στο ατομικό αναμνηστικό καταγράφηκαν η νόσηση από στεφανιαία νόσο (σταθερή και ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου) αλλά και συμπτώματα που την υποδηλώνουν καθώς και διαγνωστικές (π.χ. στεφανιογραφία) και θεραπευτικές ενέργειες (π.χ. αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Στοιχεία, όπως η ύπαρξη αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού, δυσπεπτικών ενοχλημάτων, πεπτικού έλκους, γαστρίτιδας ή/και κακοήθων νεοπλασμάτων του στομάχου, που υποδηλώνουν πιθανή λοίμωξη από *H. Pylori* ή πιστοποιημένη (θετικό urea breath test, θετικό CLO test, ύπαρξη θετικών τίτλων αντισωμάτων anti-*H.pylori* IgA/IgG,

θεραπεία εκρίζωσης) λοίμωξη από αυτό καταγράφηκαν λεπτομερώς. Δεν παραλήφθηκε η καταγραφή τυχόν άλλων καρδιολογικών και γαστρεντερολογικών προβλημάτων. Τα υπόλοιπα στοιχεία του ατομικού αναμνηστικού αφορούσαν την ύπαρξη συνυπαρχουσών νόσων για την εξακρίβωση της τήρησης των κριτηρίων αποκλεισμού. Όσον αφορά το οικογενειακό ιστορικό τους, έμφαση δόθηκε στην ύπαρξη συγγενών με καρδιολογικά ή/και γαστρεντερολογικά προβλήματα. Επιμελώς σημειώθηκε η θεραπευτική αγωγή που ακολουθούσαν οι ασθενείς, ταξινομημένη στις ακόλουθες κατηγορίες: φάρμακα πεπτικού (PPIs, H<sub>2</sub> ανταγωνιστές, σουκραλφάτη, χηλικό βισμούθιο, αντιόξινα, προσταγλανδίνες, θεραπεία εκρίζωσης *H. pylori*), καρδιολογικά φάρμακα (νιτρώδη, ανταγωνιστές ασβεστίου, αναστολείς των α-,β- αδρενεργικών υποδοχέων, ανταγωνιστές υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, αντιπηκτικά, ασπιρίνη, αντιαιμοπεταλιακά), αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, αντιδιαβητική αγωγή, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) και άλλα φαρμάκα.

Εν συνεχεία, ακολούθησε η κλινική εξέταση όλων των συστημάτων προς χάριν πληρότητας των δεδομένων. Κατόπιν, πραγματοποιήθηκε αιμοληψία με φλεβοκέντηση, αφού πρώτα είχε διασφαλιστεί ότι είχε προηγηθεί 12ωρη νηστεία και ότι το αίμα λαμβανόταν πρωινές ώρες (8:00-10:00). Η ληφθείσα ποσότητα, περίπου 20ml, διαμοιράστηκε σε φιαλίδια περιέχοντα άλας κιτρικού νατρίου (για την εξέταση των

αιμοστατικών παραγόντων), EDTA (για την εξέταση της γενικής αίματος) καθώς και φιαλίδια μη περιέχοντα πρόσθετη ουσία/«ξηρό» (λοιπή βιοχημική / ορολογική ανάλυση) .

Ακολούθως πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρωση στα 3500g για 5min και ο ορός φυλάχθηκε σε θερμοκρασία -25°C μέχρι την ανάλυσή του. Τα ανωτέρω δείγματα χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό:

- γενικής εξέτασης αίματος: ερυθρά αιμοσφαίρια, αιματοκρίτης(Ht), αιμοσφαιρίνη (Hb), μέσος όγκος ερυθρών (MCV), μέση πυκνότητα ερυθρών (MCH), λευκά αιμοσφαίρια και τύπος αυτών, αιμοπετάλια, μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV).
- βιοχημικού ελέγχου: ολική χοληστερόλη, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), τριγλυκερίδια, γλυκόζη, γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), αλκαλική φωσφατάση (ALP), γ- γλουταμινοτρανσφεράση (γGT), αμινοτρανσφεράσες (AST, ALT), κρεατινική φωσφοκινάση (CPK), μυοκαρδιακό κλάσμα της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CK-MB), Β νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP), βιταμίνη B12, φυλλικό οξύ, αλβουμίνη, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ολική χολερυθρίνη, έμμεση χολερυθρίνη, κάλιο ( $K^+$ ), νάτριο ( $Na^+$ ), ολικό ασβέστιο ( $Ca^{++}$ ), φώσφορος ( $P^{+++}$ ).

- πηκτικού μηχανισμού: χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), χρόνος προθρομβίνης (PT), INR, ινωδογόνο, Δ-διμερή (D-dimers).
- θυρεοειδικού ορμονικού προφίλ: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH), ελεύθερη τριωδοθυρονίνη (FT3), ελεύθερη θυροξίνη (FT4).
- δεικτών φλεγμονής: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), Α αμυλοειδές ορού (SAA), σερουλοπλασμίνη, παράγοντες συμπληρώματος 3 και 4 (C3, C4).
- ορολογικού ελέγχου για *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* (ανοσοσφαιρίνες G και A κατά του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού*). Ο ποσοτικός προσδιορισμός της συγκέντρωσης στον ορό του αίματος των ανοσοσφαιρινών έναντι του *Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού* πραγματοποιήθηκε στο Ανοσολογικό τμήμα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας. Χρησιμοποιήθηκε η ενζυμική ανοσοπροσροφητική μέθοδος προσδιορισμού ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) δεύτερης γενιάς. Περιληπτικά η τεχνική που ακολουθήθηκε ήταν η εξής: επίστρωση πλακών με το αντίστοιχο αντιγόνο, προσθήκη ορού από το δείγμα και ακόλουθη συγκόλληση των ανθρώπινων ανοσοσφαιρινών με το αντιγόνο, προσθήκη αντισωμάτων IgA ή IgG συζευγμένων με αλκαλική φωσφατάση και ακόλουθη αντίδραση με το παραπάνω

σύμπλεγμα, προσθήκη υποστρώματος και δημιουργία έγχρωμου παραγώγου και τέλος η μέτρηση της οπτικής πυκνότητας. Η ένταση του χρώματος είναι ανάλογη της συγκέντρωσης των εξειδικευμένων αντισωμάτων, η οποία και προσδιορίζεται φωτομετρικά. Οι τιμές αναφοράς των ανοσοσφαιρινών A και G ήταν ως εξής: Θετικό θεωρήθηκε το αποτέλεσμα όταν η συγκέντρωση των αντισωμάτων ήταν μεγαλύτερη από 11 IU/ml, οριακό όταν οι τιμές ανήκαν στο διάστημα ανάμεσα στα 9 έως και 11 IU/ml ενώ αρνητικές όταν ήταν μικρότερες του 9 IU/ml.

- Μετρήση φετουΐνης A. Τα επίπεδα της φετουΐνης A προσδιορίστηκαν με ELISA και η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν παρόμοια με εκείνη που περιγράφεται πιο πάνω για τις ανοσοσφαιρίνες έναντι Ελικοβακτηριδίου. Για την ELISA έγινε χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου kit ανθρώπινης φετουΐνης A (BioSource Europe SA, Belgium).
- Προσδιορισμός των πολυμορφισμών της ρεδουκτάσης του μεθυλιωμένου τετραϋδροφυλλικού οξέος (MTHFR), ενός ενζύμου που εμπλέκεται στη βιοσύνθεση της ομοκυστεΐνης. Οι MTHFR γονιδιακοί πολυμορφισμοί που ταυτοποιήθηκαν ήταν οι C677T και A1298C. Ο προσδιορισμός τους πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο του τμήματος Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε

περιελάμβανε τεχνικές απομόνωσης (Magtration 12GC/ Precision System Science Co, Ltd), ενίσχυσης και υβριδισμού γονιδιώματος μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction ή PCR/GenoType MTHFR3.0 molecular, Hein Lifescience, Gmbh, Germany).

Τα παραπάνω στοιχεία μελετήθηκαν για τους ακόλουθους λόγους:

- Με τη γενική εξέταση αίματος ελέγχθηκε η παρουσία ή απουσία φλεγμονής καθώς και οι αιμοπεταλιακοί δείκτες.
- Με το βιοχημικό έλεγχο πιστοποιήθηκε η παρουσία ή απουσία νεφρικής ή ηπατικής διαταραχής, χολόστασης, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, ηλεκτρολυτικής διαταραχής, έλλειψης βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος.
- Με τον έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού επιχειρήθηκε η ανίχνευση διαταραγμένης ισορροπίας προς την κατεύθυνση της υπερπηκτικότητας.
- Με τον έλεγχο των ορμονών πιστοποιήθηκε ο ευθυρεοειδισμός (κριτήριο συμμετοχής στη μελέτη).
- Με τον έλεγχο των αντισωμάτων κρίθηκε η οροθετικότητα των ατόμων με βάση την οποία κατατάχθηκαν στις αντίστοιχες ομάδες της μελέτης.



- Με τη βοήθεια αυτόματου αναλυτή τύπου Triage προσδιορίστηκαν τα επίπεδα BNP.
- Με τον προσδιορισμό των μεταλλαγμένων MTHFR αλληλίων CT677 και AC1298 και των τιμών της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος ελέγχθηκαν οι παράγοντες που επιδρούν στα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Ειδικά για τις τελευταίες, όπως ήδη αναφέρθηκε στο γενικό μέρος του παρόντος συγγράμματος, υπήρξε η υπόθεση ότι το *H. pylori* θα μπορούσε να επηρεάσει την απορρόφησή τους.
- Με τον προσδιορισμό των δεικτών φλεγμονής ελέγχθηκε η παρουσία λανθάνουσας φλεγμονής.
- Με τη μέτρηση της φετουΐνης Α διερευνήθηκε η συσχέτιση του *H.pylori* με τη διεργασία της έκτοπης επασβέστωσης στα στεφανιαία αγγεία ή με αθηρογόνες μεταβολικές εκτροπές.

Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ελήφθη υπόψη η πιθανή λήψη φαρμάκων που θα μπορούσαν να αλλοιώσουν τις μετρήσεις. Όσοι από αυτούς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν αποτελέσματα που αποτελούσαν με τα κριτήρια αποκλεισμού δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

### 1.3. Στατιστική ανάλυση

Η προτυποποίηση των ασθενών-μαρτύρων έγινε ως προς το φύλο, την ηλικία, το Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), το κοινωνικοοικονομικό τους επίπεδο, το κάπνισμα, την άσκηση και το οικογενειακό τους ιστορικό για ΣΝ ως εξής:

- Η προτυποποίηση ως προς το φύλο έγινε σε αναλογία 1:1
- Η προτυποποίηση ως προς την ηλικία έγινε με απόκλιση  $\pm 3$  έτη
- Η προτυποποίηση ως προς το BMI  $\pm 2\text{kg/m}^2$
- Η προτυποποίηση ως προς το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο έγινε σε αναλογία 1:1
- Η προτυποποίηση ως προς το κάπνισμα έγινε σε αναλογία 1:1
- Η προτυποποίηση ως προς την άσκηση έγινε σε αναλογία 1:1
- Η προτυποποίηση ως προς το οικογενειακό ιστορικό για ΣΝ έγινε σε αναλογία 1:1

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του προγράμματος Graph Pad Prism 4.0 για Windows XP. Τα αποτελέσματα, σύμφωνα με το Normality test πληρούσαν όλα τα κριτήρια της κανονικής κατανομής και εκφράστηκαν ως mean  $\pm$  SD (μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση) ή mean  $\pm$  SEM (μέση τιμή στατιστικού σφάλματος). Η στατιστική σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των τιμών

προσδιορίστηκε με τη βοήθεια της δοκιμασίας Student's t-test (η σύγκριση τιμών δεν γινόταν κατά ζεύγη-unpaired). Σύγκριση μεταξύ ποσοστών έγινε με χρήση του  $\chi^2$ . Διαφορές με τιμή P μικρότερη του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές, ενώ αυτές με τιμή P μικρότερη του 0,1 θεωρήθηκαν ότι παρουσιάζουν στατιστική τάση (trend). Για τη διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ παραμέτρων χρησιμοποιήθηκαν αναλύσεις γραμμικής συσχέτισης (linear regression) και το Pearson's rank test.

Επισημαίνεται ότι στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων για τα επίπεδα των λιπιδίων δε λήφθηκαν υπόψη οι τιμές των ατόμων που λάμβαναν αντιλιπιδαιμική αγωγή. Ακόμη εξαιρέθηκαν από τον υπολογισμό των παραμέτρων πήξης όσα άτομα ελάμβαναν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα για οποιονδήποτε λόγο. Αυτά τα κριτήρια αποκλεισμού τηρήθηκαν για τη διασφάλιση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων.

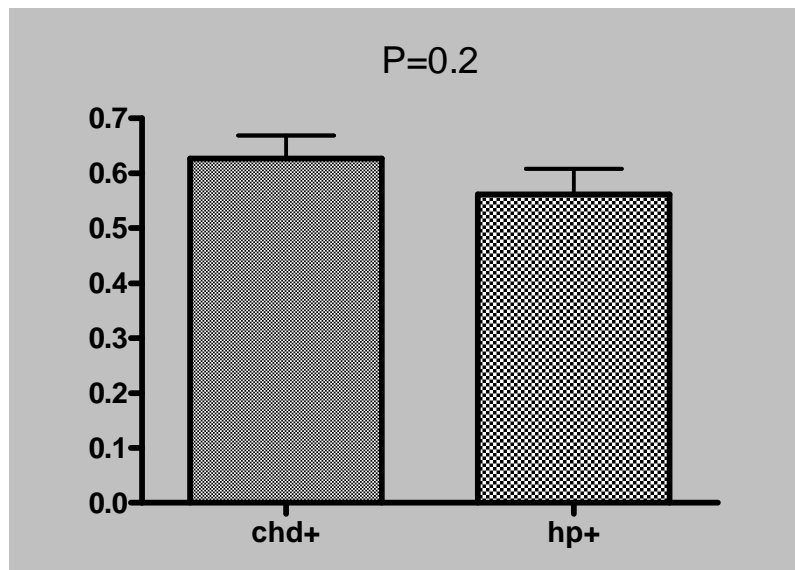
Διευκρινίζεται ότι τα άτομα που είχαν τίτλο αντισωμάτων IgG  $\pm$  IgA, που ενέπιπτε στην «γκρίζα» διαγνωστικά ζώνη, είχαν επιβεβαιωμένη ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη με άλλη μέθοδο (CLO test, urea breath test) και ως εκ τούτου ταξινομήθηκαν ως οροθετικοί.

## **2. Αποτελέσματα**

## **2.1. Επιπολασμός της λοίμωξης από *H. pylori* στο δείγμα ασθενών με ΣΝ. Σύγκριση με δείγμα υγιούς πληθυσμού**

Για τον προσδιορισμό του επιπολασμού της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης στους ασθενείς με ΣΝ αξιοποιήθηκαν οι τίτλοι αντισωμάτων έναντι *H. pylori*, που ήταν διαθέσιμοι σε συνολικά 134 ασθενείς με ΣΝ. Από αυτούς οροθετικότητα για *H. pylori* καταγράφηκε σε 84 ενώ ο αριθμός των οροαρνητικών ασθενών δεν ξεπερνούσε τους 50. Στις υποομάδες των ατόμων χωρίς ΣΝ οροθετικότητα καταγράφηκε σε 64 άτομα έναντι 50 οροαρνητικών. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε τις συσχετίσεις που αναλύονται πιο κάτω.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1, το ποσοστό των οροθετικών ατόμων στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΝ είναι μεγαλύτερο από ότι το αντίστοιχο στον υγιή πληθυσμό της μελέτης. Η παρατηρούμενη διαφορά, ωστόσο, δεν αγγίζει τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ( $P=0.2$ ).



**Σχήμα 1.** Ποσοστό οροθετικών ατόμων στον πληθυσμό των ασθενών με ΣΝ και των κατά τα άλλα υγιών ατόμων (chd+: οροθετικοί ασθενείς με ΣΝ, hp+: οροθετικά άτομα χωρίς ΣΝ).

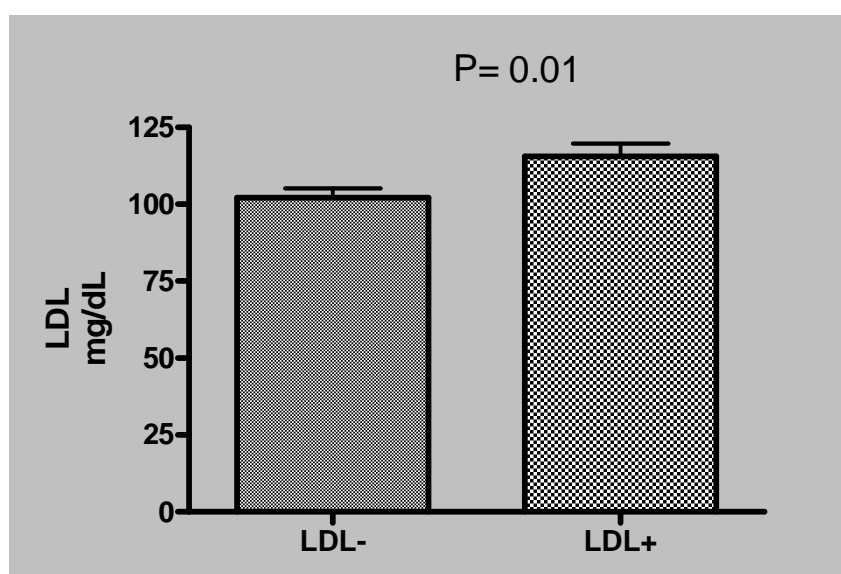
## 2.2. Διερεύνηση της επίδρασης της *H. pylori* λοίμωξης στα επίπεδα λιπιδίων ορού

Για τον έλεγχο της πιθανής επίδρασης της λοίμωξης από *H. pylori* στο προφίλ λιπιδίων, προσδιορίστηκαν και συγκρίθηκαν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL και τριγλυκεριδίων μεταξύ οροθετικών και οροαρνητικών ατόμων.

Στα οροθετικά άτομα η ολική χοληστερόλη (mean  $\pm$  SEM) ήταν  $183.6 \pm 5.049\text{mg/dL}$  ενώ στα οροαρνητικά  $177.1 \pm 4.105\text{mg/dL}$ . Αν και φαινομενικά οι οροθετικός πληθυσμός παρουσίαζε υψηλότερα επίπεδα

ολικής χοληστερόλης σε σχέση με τον αντίστοιχο οροαρνητικό, η διαφορά μεταξύ τους δεν αποδείχτηκε στατιστικά σημαντική ( $P=0.32$ ).

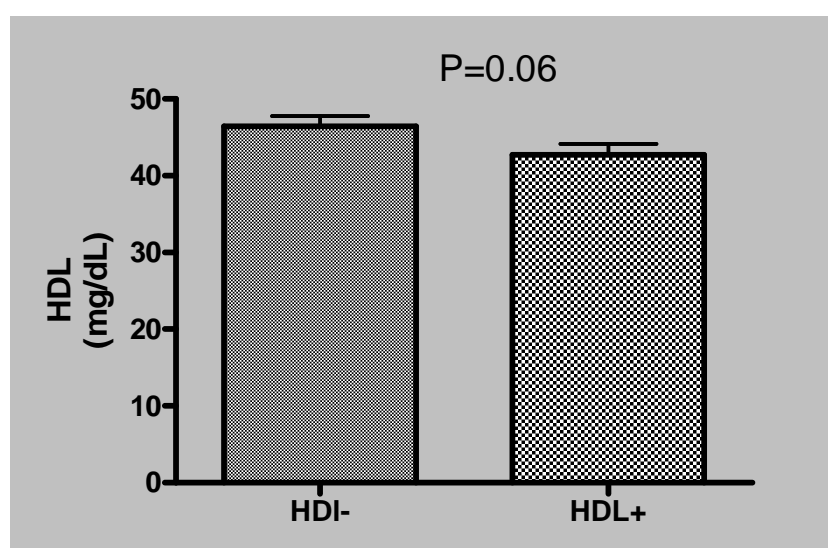
Η σύγκριση των επιπέδων της LDL (mean  $\pm$  SEM) ανάμεσα σε άτομα με ή χωρίς ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη, από την άλλη, οδήγησε στην εντόπιση μιας στατιστικά σημαντικής διαφοράς (Σχήμα 2). Στην ομάδα των οροθετικών ατόμων η LDL προσδιορίστηκε στα  $115.6 \pm 4.157\text{mg/dL}$  ενώ σε εκείνη των οροαρνητικών στα  $102.2 \pm 2.991\text{mg/dL}$  ( $P=0.01$ ).



**Σχήμα 2.** Διαφορά επιπέδων LDL μεταξύ οροθετικών (LDL+) και οροαρνητικών (LDL-) ατόμων.

Αναφορικά με τα επίπεδα HDL (mean  $\pm$  SEM) οι συγκεντρώσεις ήταν  $46.44 \pm 1.349\text{mg/dL}$  και  $42.72 \pm 1.414\text{mg/dL}$  στον οροαρνητικό και οροθετικό πληθυσμό αντίστοιχα. Όπως προέκυψε κατά τη στατιστική

επεξεργασία, τα χαμηλότερα επίπεδα HDL των οροθετικών ατόμων δε διέφεραν από τα αντίστοιχα των οροαρνητικών σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $P=0.06$ ), ήταν ωστόσο μικρότερα της τιμής 0.1, υποδηλώνοντας την ύπαρξη στατιστικής τάσης (trend) (Σχήμα 3).



**Σχήμα 3.** Επίπεδα HDL σε οροαρνητικά (HDL-) και οροθετικά (HDL+) άτομα.

Για τα τριγλυκερίδια οι καταγραφόμενες τιμές ( $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ) ήταν  $139.9 \pm 7.073\text{mg/dL}$  και  $128.0 \pm 7.708\text{mg/dL}$  για οροθετικούς και οροαρνητικούς αντίστοιχα. Μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά, ως προς τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ( $P=0.26$ ).

### 2.3. H. pylori λοίμωξη και παράμετροι πήξης

Η διερεύνηση για τη σχέση H. pylori και ΣΝ επεκτάθηκε και προς την κατεύθυνση της πηκτικότητας μέσα από τον προσδιορισμό του αριθμού των αιμοπεταλίων, του MPV (mean platelet volume-μέσος όγκος αιμοπεταλίων), των επιπέδων ινωδογόνου και των αντίστοιχων των D-dimers.

Για τα αιμοπετάλια, οι τιμές (mean  $\pm$  SEM) οροθετικών – οροαρνητικών ήταν  $218000 \pm 18000/\mu\text{L}$  και  $217000 \pm 16500/\mu\text{L}$  αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Μη στατιστικά σημαντική παρέμεινε η διαφορά και κατά τη σύγκριση μεταξύ υποομάδων 1-2 αλλά και ανάμεσα στις υποομάδες 3-4 ( $P>0.1$  σε όλες τις περιπτώσεις).

Παρομοίως η σύγκριση των τιμών MPV μεταξύ ομάδων και υποομάδων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Στην περίπτωση του ινωδογόνου η σύγκριση των επιπέδων ανάμεσα σε ομάδες και υποομάδες δεν οδήγησε στην καταγραφή στατιστικής σημαντικότητας ή τάσης ( $P>0.1$ ).

Τέλος κατά τη σύγκριση των επιπέδων D-dimers μεταξύ ομάδων και υποομάδων δεν εμφανίστηκε διαφορά που να εμπίπτει εντός των ορίων της στατιστικής σημαντικότητας.



## 2.4. *H. pylori* και δείκτες φλεγμονής

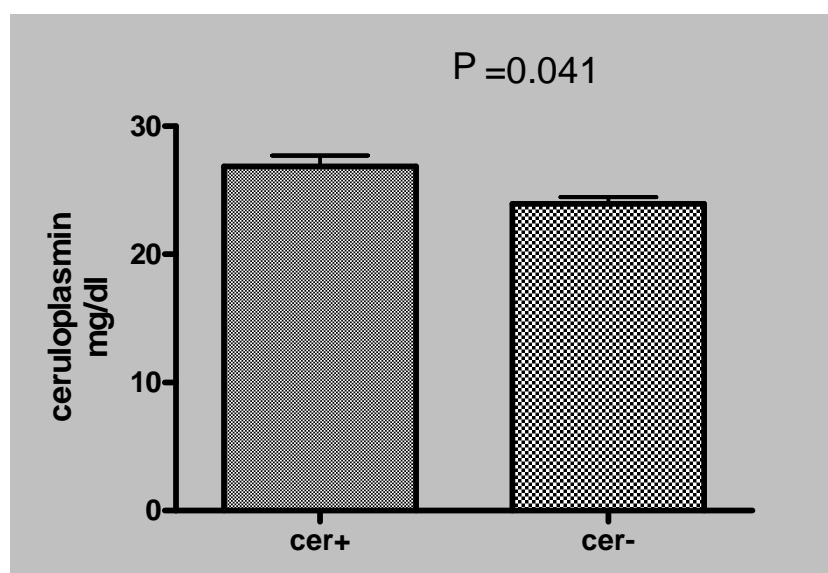
Όπως ήδη αναφέρθηκε ορισμένοι φλεγμονώδεις δείκτες έχουν συνδεθεί με την παθογένεια και εμφάνιση ΣΝ αποτελώντας παράλληλα και προγνωστικούς δείκτες για την εξέλιξη οξέων συμβαμάτων.

Ανάμεσα σε αυτές διακρίνουμε τη CRP, το SAA, τη σερουλοπλασμίνη, τους παράγοντες συμπληρώματος C3 και C4 ενώ χρήσιμη παράμετρο αποτελεί και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων. Όλες οι προαναφερθείσες παράμετροι συγκρίθηκαν μεταξύ 102 οροαρνητικών και 114 οροθετικών ατόμων.

Τα επίπεδα της CRP (mean  $\pm$  SEM) υπολογίστηκαν σε  $1.232 \pm 0.2075\text{mg/dL}$  και  $1.416 \pm 0.1649\text{mg/dL}$  για τα οροαρνητικά και οροθετικά άτομα αντίστοιχα. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν μη στατιστικά σημαντική ( $P=0.45$ ) ενώ παρόμοιο ήταν και το αποτέλεσμα κατά τη σύγκριση των υποομάδων.

Η συγκέντρωση του SAA (mean  $\pm$  SEM) υπολογίστηκε σε  $4.788 \pm 0.8723\text{mg/dL}$  στην ομάδα Β και  $5.999 \pm 1.088\text{mg/dL}$  στην ομάδα Α. Ωστόσο η παρατηρούμενη διαφορά υπέρ των οροθετικών δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $P=0.386$ ). Κατά την περαιτέρω ανάλυση των διαφορών μεταξύ υποομάδων δεν προέκυψαν αποτελέσματα στατιστικά σημαντικά.

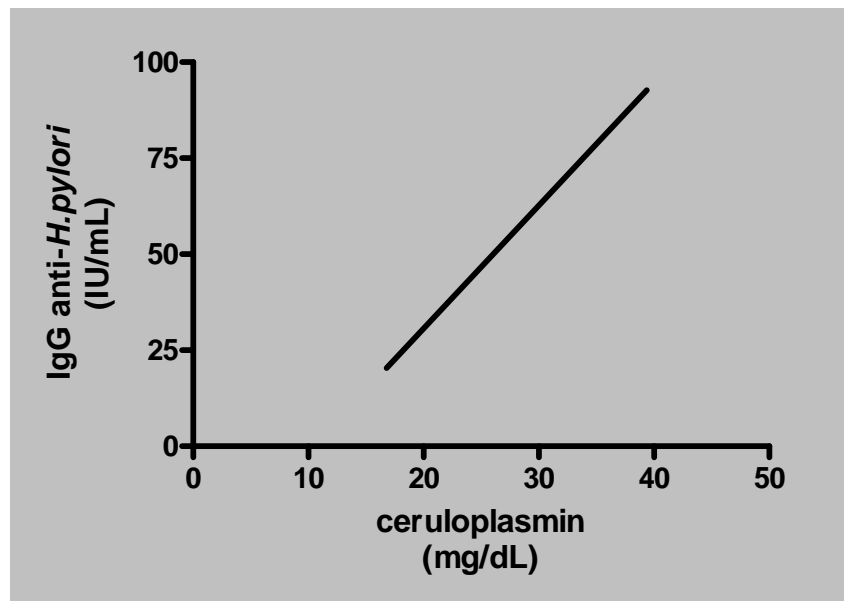
Σε αντίθεση με τους προηγούμενους δείκτες, στην περίπτωση της σερουλοπλασμίνης καταγράφηκαν διαφορές με στατιστική σημασία. Στην ομάδα Α τα επίπεδα της σερουλοπλασμίνης υπολογίστηκαν σε  $26.82 \pm 0.5181\text{mg/dL}$  ενώ στην Β σε  $25.36 \pm 0.4866\text{mg/dL}$ . Η μέση τιμή της σερουλοπλασμίνης ήταν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $P < 0.5$ ) μεγαλύτερη σε οροθετικά άτομα σε σύγκριση με εκείνη των οροαρνητικών.



**Σχήμα 4.** Επίπεδα σερουλοπλασμίνης σε οροθετικά (cer+) και οροαρνητικά (cer-) άτομα.

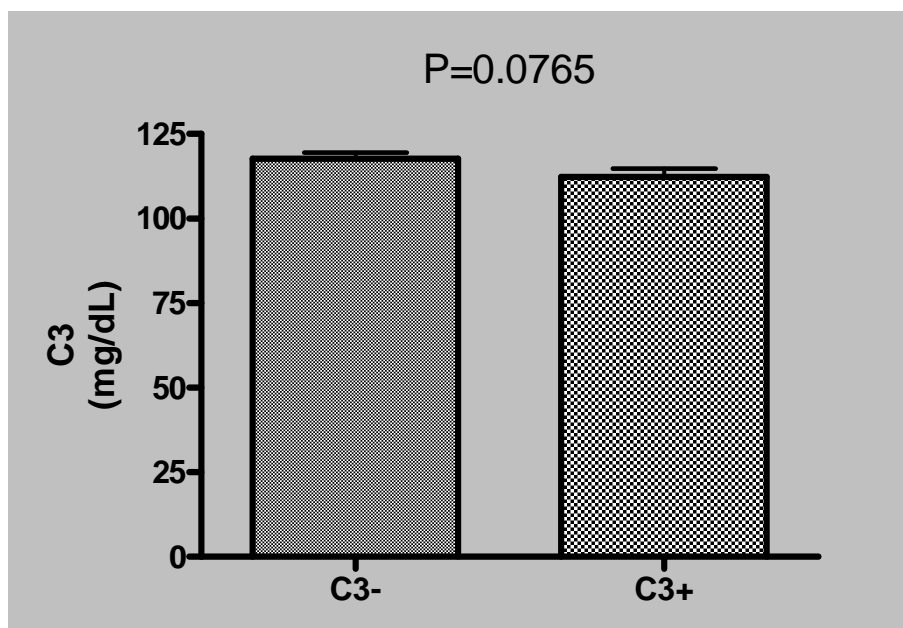
Προκειμένου να διερευνηθεί η ύπαρξη σχέσης μεταξύ του τίτλου των αντισωμάτων έναντι *Ελικοβακτηριδίου* και επιπέδων σερουλοπλασμίνης, χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση κατά Pearson, οπότε και διαπιστώθηκε συσχέτιση με  $r=0.326$ ,  $P=0.0007$ , στην περίπτωση των IgG αντισωμάτων,

όχι όμως και των IgA ( $r=0.1$ ,  $P=0.3$ ). Επιπλέον, ο βαθμός της οροθετικότητας για IgG anti-*H.pylori* αντισώματα παρουσίασε θετική συσχέτιση με τη συγκέντρωση σερουλοπλασμίνης ( $r=0.33$ ,  $P=0.016$ ) (Σχήμα 5).



**Σχήμα 5.** Η γραμμική σχέση των επιπέδων σερουλοπλασμίνης με τον τίτλο των IgG αντισωμάτων έναντι *H.pylori*.

Κατά τη σύγκριση των συγκεντρώσεων του παράγοντα C3 μεταξύ οροθετικών ( $112.4 \pm 2.341\text{mg/dL}$ ) και οροαρνητικών ( $117.7 \pm 1.793\text{mg/dL}$ ) ατόμων προέκυψε ότι υπήρχε μια τάση ( $P=0.0765$ ) των πρώτων να εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα C3 (Σχήμα 6). Η ανάλυση των υποομάδων ανέδειξε παρομοια τάση μεταξύ των υποομάδων 1-2 ( $0.05 < P < 0.1$ ) όχι όμως και μεταξύ των 3-4 ( $P > 0.1$ ).



**Σχήμα 6.** Συγκέντρωση παράγοντα C3 του συμπληρώματος σε οροαρνητικό (C3-) και οροθετικό (C3+) πληθυσμό.

Τα ευρήματα που καταγράφηκαν για τον παράγοντα C3 δεν διαπιστώθηκαν κατά την αντιπαράβολή των επιπέδων του παράγοντα C4, ο οποίος δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις ( $P > 0.1$ ), μεταξύ ομάδων Α και Β ή ανάμεσα στις υποομάδες.

Δίχως να αναδείξει σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδων και υποομάδων η καταμέτρηση και σύγκριση των λευκών αιμοσφαιρίων (white blood cell count) ήταν και ο τελευταίος δείκτης φλεγμονής του οποίου η πιθανή σχέση με την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη εξετάστηκε.

## 2.5. *H. pylori* και παράγοντες με επίδραση στα επίπεδα ομοκυστεΐνης

Το φυλλικό οξύ, βιταμίνες του συμπλέγματος Β όπως η Β12 αλλά και οι MTHFR γονιδιακοί πολυμορφισμοί είναι παράγοντες με επιβεβαιωμένη επίδραση στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, ουσίας με εξέχοντα ρόλο στην παθογένεια της ΣΝ. Για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης οι παράγοντες αυτοί προσδιορίστηκαν σε συνολικά 207 άτομα.

Εστιάζοντας αρχικά στη βιταμίνη Β12 και συγκρίνοντας τις μετρούμενες τιμές ανάμεσα σε ομάδες και υποομάδες δεν διαπιστώθηκε διαφορά εντός των ορίων της στατιστικής σημαντικότητας ( $0.85 > P > 0.63$  σε όλες τις περιπτώσεις).

Παρομοίως κατά την αντιπαραβολή των επιπέδων του φυλλικού οξέος μεταξύ οροθετικών-οροαρνητικών ατόμων ( $7.834 \pm 0.2974 \text{ ng/mL}$  και  $8.762 \pm 0.7095 \text{ ng/mL}$  αντίστοιχα) οι παρατηρούμενες διαφορές δεν άγγιξαν ούτε καν τη στατιστική τάση ( $P > 0.1$ ).

Τέλος κατά τη συγκριτική ανάλυση της εμφάνισης των γονιδιακών πολυμορφισμών διαπιστώθηκε τόσο για τον *CT677* όσο και για τον *AC1298* παρόμοια συχνότητα εμφάνισης μεταξύ οροθετικών-οροαρνητικών και μεταξύ υποομάδων αλλά και παραπλήσια συχνότητα ομοζυγωτών για τα συγκεκριμένα αλληλίου ( $P > 0.1$  σε όλες τις περιπτώσεις).

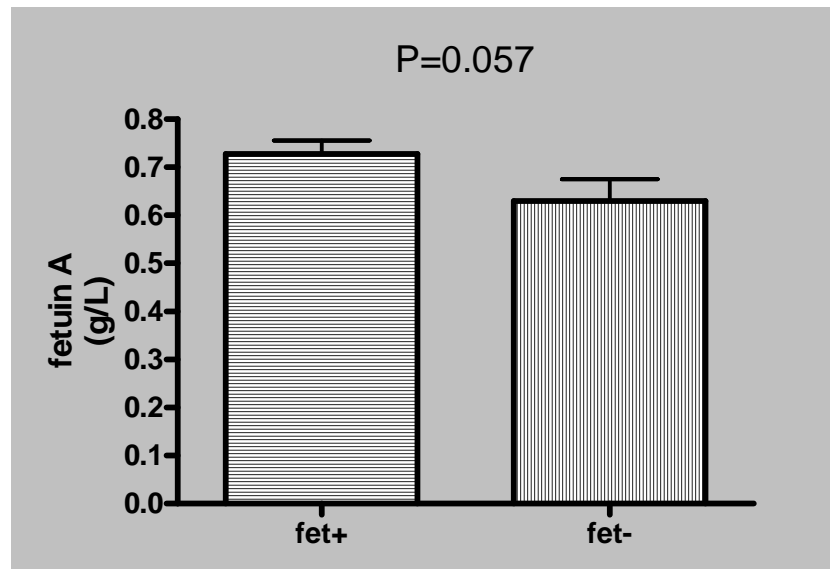
## **2.6. *H. pylori* λοίμωξη σε σχέση με τα επίπεδα του BNP.**

Συνολικά 167 άτομα συγκρίθηκαν ως προς τα επίπεδα BNP σε ολικό αίμα με βάση την οροθετικότητα για *ελικοβακτηρίδιο*. Αν και φαινομενικά υπήρχε μια διαφορά τόσο μεταξύ οροθετικών ( $92.74 \pm 9.748 \text{pg/mL}$ ) και οροαρνητικών ( $79.23 \pm 8.669 \text{pg/mL}$ ) ατόμων, παρόλα αυτά δεν άγγιξε στατιστικά σημαντικά επίπεδα ή τάση ( $P \approx 0.3$ ). Παρόμοιο ήταν το αποτέλεσμα κατά τη σύγκριση υποομάδων ( $P > 0.1$ ).

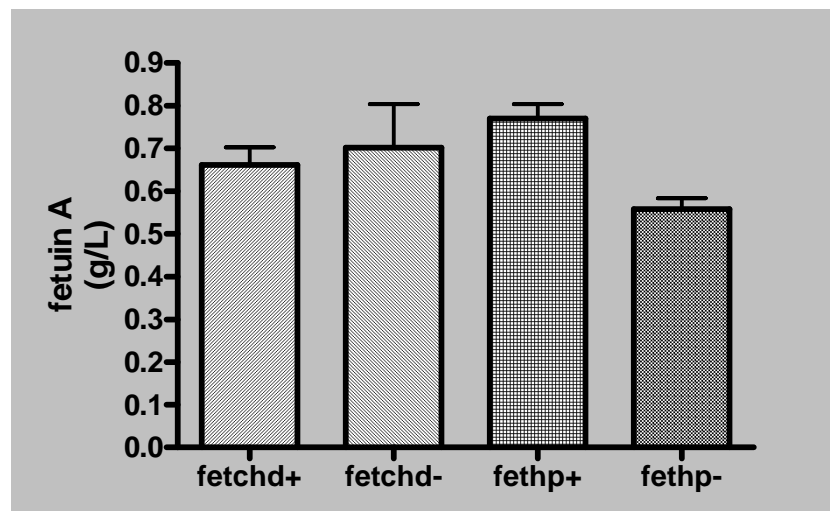
## **2.7 Η επίδραση της *H. pylori* λοίμωξης στα επίπεδα της φετουΐνης A.**

Τα επίπεδα φετουΐνης A προσδιορίστηκαν σε 120 συνολικά άτομα (30 από κάθε υποομάδα). Κατά τη σύγκριση των επιπέδων της φετουΐνης A ορού μεταξύ οροθετικών και οροαρνητικών ομάδων (A, B) προέκυψε μια τάση των οροθετικών για υψηλότερες συγκεντρώσεις φετουΐνης ( $0.7276 \pm 0.02776 \text{g/L}$ ) σε σχέση με τα οροαρνητικά άτομα ( $0.6294 \pm 0.04544 \text{g/L}$ ) ( $P = 0.057$ ). Ωστόσο κατά τη σύγκριση μεταξύ υποομάδων διαπιστώθηκε ότι οι οροθετικοί και οι οροαρνητικοί ασθενείς με ΣΝ είχαν παρόμοια επίπεδα φετουΐνης A ( $0.6615 \pm 0.04109 \text{g/L}$  και  $0.7014 \pm 0.1025 \text{g/L}$  αντίστοιχα) ενώ στις υποομάδες χωρίς ΣΝ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα σε οροθετικά και οροαρνητικά άτομα ( $0.7702 \pm 0.03357 \text{g/L}$  και  $0.5575 \pm 0.02563 \text{g/L}$  αντίστοιχα,  $P = 0.0005$ ).

Τα πιο πάνω αποτελέσματα συνοψίζονται και αποδίδονται γραφικά στα ραβδογράμματα των σχημάτων 7 και 8.



**Σχήμα 7.** Η διαφορά των επιπέδων της φετουΐνης Α μεταξύ οροθετικών και οροαρνητικών ατόμων.



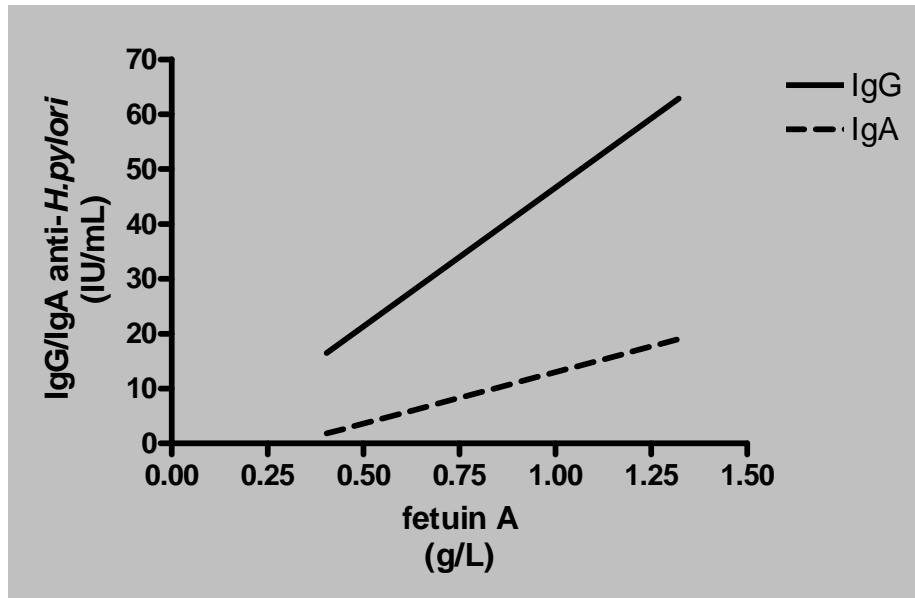
**Σχήμα 8.** Συγκριτική απεικόνιση των επιπέδων φετουΐνης Α σε άτομα οροθετικά με ή χωρίς ΣΝ (fetchd+ και fethp+ αντίστοιχα) και οροαρνητικά με ή χωρίς ΣΝ (fetchd- και fethp- αντίστοιχα).

Με βάση την παρατήρηση ότι οροθετικά άτομα εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα φετουΐνης Α σε σχέση με τα αντίστοιχα οροαρνητικά, θεωρήθηκε σκόπιμη η εξέταση της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της μετρούμενης ουσίας και του βαθμού της οροθετικότητας. Πραγματικά διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων φετουΐνης Α και τίτλου IgG ( $P=0.047$ ,  $r=0.249$ ) και IgA ( $P=0.001$ ,  $r=0.395$ ) αντισωμάτων έναντι *H. pylori* στις υποομάδες 3 και 4-άτομα χωρίς ΣΝ. Συνολικά σε οροθετικά και οροαρνητικά άτομα η αντίστοιχη σχέση, όπως εκφράζεται μέσα από την ανάλυση κατά Pearson είναι η εξής:  $P=0.1$ ,  $r=0.142$  και  $P=0.008$ ,  $r=0.3$  αντίστοιχα για τα IgG και IgA αντισώματα. Η γραφική απεικόνιση της γραμμικής σχέσης -linear regression- των τιμών της φετουΐνης Α με τους τίτλους των αντισωμάτων έναντι *H. pylori*, στην περίπτωση των υποομάδων 3 και 4-όπου και η τιμή του  $r$  είναι πιο σημαντική- φαίνεται στο Σχήμα 9.

Λόγω της ύπαρξης μιας «μεταβολικής» συνιστώσας στη δράση της φετουΐνης, διερευνήθηκε ο βαθμός συσχέτισής της με λιπίδια, χωρίς ωστόσο να αναδειχτούν σημαντικές συσχετίσεις ( $r<0.15$ ,  $P>0.1$  σε όλες τις περιπτώσεις). Η σχέση της με παράγοντες όπως η σερουλοπλασμίνη και ο παράγων C3 του συμπληρώματος, οι οποίοι συνδέονται με την οροθετικότητα για *H.pylori* στην παρούσα μελέτη, επίσης εξετάστηκε. Από τη στατιστική ανάλυση προέκυψε ότι μόνο τα επίπεδα σερουλοπλασμίνης σχετίζονταν με τα αντίστοιχα της φετουΐνης Α με



$r=0.29$ ,  $P=0.0024$ , στο σύνολο των 120 ατόμων με διαθέσιμες τιμές φετουΐνης Α.



**Σχήμα 9.** Γραμμική συσχέτιση των επιπέδων φετουΐνης Α και των τίτλων IgG και IgA αντισωμάτων έναντι *H. pylori* σε άτομα χωρίς ΣΝ.

### 3. Συμπεράσματα

Οι μικροοργανισμοί, ως πανταχού παρούσες οντότητες, διαδραματίζουν διαχρονικά σημαίνοντα ρόλο στον κύκλο ζωής του ανθρώπινου είδους. Η αλληλεπίδραση του ιδιαίτερου για κάθε άνθρωπο γενετικού υπόβαθρου με μια σωρεία μικροβίων επηρέασε και επηρεάζει τη νόσηση, την αντίσταση-ανθεκτικότητα ή και επιρρέπεια σε παθολογικές καταστάσεις, ακόμη και εκείνες τις διαδικασίες γήρανσης έως την κατάληξη, το

θάνατο.<sup>175</sup> Τόσο η «ενοχοποίηση» όλο και περισσότερων μικροοργανισμών για πληθώρα νοσημάτων όσο και η διαρκώς αυξανόμενη γνώση και κατανόηση των μηχανισμών μέσα από τους οποίους ευοδώνεται η βλαπτική αυτή επίδραση, οδήγησαν στην εμπλοκή και του *Helicobacter pylori* σε παθολογικές καταστάσεις, ανάμεσά τους και τη ΣΝ (Πίνακας 3 Γενικού Μέρους).<sup>36</sup>

Λόγω της ύπαρξης μελετών με αντιφατικά αποτελέσματα, κρίθηκε σκόπιμη η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ *H. pylori* και ΣΝ σε τμήμα του ελληνικού πληθυσμού. Τα αποτελέσματα της ερευνητικής αυτής προσέγγισης, όπως αυτά παρατέθηκαν στην αντίστοιχη ενότητα του Ειδικού Μέρους, ανέδειξαν μια σειρά από ενδιαφέρουσες συσχετίσεις:

1. Διαπιστώθηκε μια αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από *H. pylori* σε ασθενείς με ΣΝ, η οποία όμως δε διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό από εκείνη σε δείγμα υγιού πληθυσμού. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ένταξη στη μελέτη περισσότερων ατόμων πιθανά να οδηγούσε στην εμφάνιση σημαντικότητας ή έστω στατιστικής τάσης, έχοντας ως δεδομένο ότι η τιμή του P πλησίαζε το όριο του 0.1.
2. Η παρουσία του *H. pylori* βρέθηκε να συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα LDL, αφού τα θετικά για το βακτήριο άτομα εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα LDL επίπεδα σε σχέση με τα αντίστοιχα αρνητικά. Η παρατηρούμενη διαφορά πιθανώς

εξηγείται από την επαγόμενη από το *Ελικοβακτηρίδιο* χρόνια εμμένουσα λανθάνουσα φλεγμονή, μια διεργασία που έχει συσχετισθεί με λιπιδαιμικές μεταβολές που ρέπουν προς τη δυσλιπιδαιμία. Στα πλαίσια των ίδιων μεταβολών είναι δυνατό να εξηγηθεί και η «τάση» των ατόμων με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη να εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα της προστατευτικής HDL. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη δεν κατέστη δυνατή η καταγραφή στατιστικής σημαντικότητας, γεγονός το οποίο θα πρέπει να αποδοθεί στην ανάγκη ένταξης περισσότερων ατόμων στο πρωτόκολλο.

3. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει η καταγραφή σημαντικά υψηλότερων επιπέδων σερουλοπλασμίνης σε άτομα με *H. pylori* λοίμωξη, σε σχέση με εκείνα όπου η λοίμωξη ήταν απύσχα. Η θετική συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* και σερουλοπλασμίνης ενισχύεται στην παρούσα μελέτη και από τη διαπίστωση μιας ευθέως ανάλογης σχέσης μεταξύ του βαθμού της οροθετικότητας και των επιπέδων σερουλοπλασμίνης. Η σερουλοπλασμίνη, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, είναι ευαίσθητη στις μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στα πλαίσια προ- και φλεγμονωδών αποκρίσεων και έχουν ως συνέπεια την αυξημένη σύνθεσή της. Παράλληλα συμμετέχει σε οξειδωτικά μονοπάτια όπου εμφανίζει τόσο οξειδωτικό όσο και αντιοξειδωτικό «δυναμικό».<sup>155</sup> Δεν είναι

λοιπόν περίεργο το ότι έχει συσχετισθεί με την παθογένεια της ΣΝ,<sup>153,154</sup> καθότι τα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα κατά την αθηρογένεση και εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, έχουν και έντονα οξειδωτικό χαρακτήρα.<sup>177</sup> Επομένως τα αυξημένα επίπεδα της αφ' ενός εκφράζουν τη χρόνια ελικοβακτηριδιακή φλεγμονή, ταυτόχρονα όμως μαρτυρούν και την ενεργοποίηση από αυτή, οξειδωτικών μεταβολών<sup>178</sup> που απαιτούν την ενίσχυση μιας «εκκαθαριστικής» των ελεύθερων ριζών διεργασίας, η οποία εν μέρει διεκπεραιώνεται με την ενεργό συμμετοχή της σερουλοπλασμίνης.

4. Μια άλλη παρατήρηση που εμπίπτει στο πεδίο των φλεγμονωδών αποκρίσεων είναι και η «τάση» παρουσίας μειωμένων επιπέδων του παράγοντα C3 του συμπληρώματος σε άτομα με *H. pylori* λοίμωξη. Η διαφορά αυτή μεταξύ οροθετικών-οροαρνητικών ατόμων υποδηλώνει μια ενεργοποίηση του συμπληρώματος με επακόλουθη κατανάλωσή του, στην πρώτη περίπτωση. Αν και αυξημένα επίπεδα C3 είναι παρόντα σε ασθενείς με ΣΝ, ιδίως κατά τη διάρκεια οξέων συμβαμάτων, ο ίδιος ο παράγοντας C3 φαίνεται να έχει αντιαθηρωματικές ιδιότητες.<sup>156-159</sup> Με βάση τις πιο πάνω παρατηρήσεις φαίνεται δυνατό η ελικοβακτηριδιακή φλεγμονή να οδηγεί σε μείωση/κατανάλωση ενός δυνητικά προστατευτικού για ΣΝ παράγοντα. Ωστόσο θα πρέπει να σημειωθεί ότι στον

πληθυσμό των 248 ατόμων της μελέτης δεν κατέστη δυνατή η εμφάνιση στατιστικής σημαντικότητας, παρά μόνο στατιστικής τάσης.

5. Η τελευταία, οπωσδήποτε όχι όμως λιγότερο σημαντική, παρατήρηση αφορά τη συγκέντρωση της φετουΐνης A στον ορό ατόμων με λοίμωξη από *H. pylori*. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης, τα επίπεδά της αποδείχτηκαν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα αντίστοιχα των ατόμων, όπου η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη ήταν απύσχα. Παράλληλα διαπιστώθηκε μια ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ του βαθμού οροθετικότητας και των τιμών της φετουΐνης A. Είναι πιθανό η χρόνια εμμένουσα ελικοβακτηριδιακή φλεγμονή να επάγει μια αύξηση των επιπέδων της φετουΐνης, οδηγώντας έτσι στην άσκηση δυσμενών μεταβολικών δράσεων.<sup>172-174</sup> Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι δε διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ φετουΐνης και δυσλιπιδαιμίας στην παρούσα μελέτη. Επιπλέον οι υπό μελέτη ομάδες ήταν «σταθμισμένες» ως προς το ΣΔ. Όσον αφορά τη μη επιβεβαίωση της αντίστοιχης σχέσης στις υποομάδες με ΣΝ, αυτό πιθανά οφείλεται στην μείωση της φετουΐνης A κάτω από την επίδραση των οξέων ισχαιμικών συμβαμάτων και τη διακύμανσή της κατά τη μετεμφραγματική περίοδο.<sup>163</sup> Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί η θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης της φετουΐνης A με εκείνη

της σερουλοπλασμίνης. Η συγκεκριμένη παρατήρηση πιθανά υποδεικνύει τις *H.pylori*-επαγόμενες οξειδωτικές διαταραχές ως υπεύθυνες για την αύξηση της πρώτης, χωρίς ωστόσο να μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη και μιας άγνωστης αντιοξειδωτικής δράσης της ίδιας της φετουΐνης.

Συμπερασματικά, λοιπόν, φαίνεται ότι η χρόνια εμμένουσα λοίμωξη από το *Helicobacter pylori* πυροδοτεί και συντηρεί μια χρόνια λανθάνουσα φλεγμονή, η οποία και επάγει με τη σειρά της μια πλειάδα «αθηρογόνων» μεταβολών. Η πολύπλευρη αυτή συνεισφορά στην ενίσχυση της αθηρωματικής διεργασίας που σταδιακά οδηγεί στην εμφάνιση ΣΝ, δεν αποτελεί έκπληξη. Άλλωστε οι μικροοργανισμοί εμφανίζουν το ίδιο πολυδιάστατο δυναμικό σε όλες τις βιολογικές διαδικασίες όπου εμπλέκονται, από την προσβολή των ξενιστών και την πρόκληση νόσου, έως τον πολλαπλασιασμό και τη θανάτωσή τους. Επομένως αν αποδεχτούμε ότι η φυσιολογική διαδικασία γήρανσης περιλαμβάνει και αυτή τη χρόνια εξελικτική πορεία της αθηρωμάτωσης των αγγείων, με τα επακόλουθά της, είμαστε αναγκασμένοι να αποδεχτούμε ότι μια από τις συνιστώσες της είναι και η λοίμωξη από *Helicobacter pylori*.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

**Εισαγωγή:** Το *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ένα Gram-αρνητικό, σπειροειδές, μικροαερόφιλο βακτήριο έχει συσχετισθεί με ποικίλες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης και της αθηροσκλήρυνσης. Τα αποτελέσματα ωστόσο που προκύπτουν από τις σχετικές μελέτες είναι αντικρουόμενα.

**Σκοπός&Μέθοδοι:** Σκοπός της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της συχνότητας της λοίμωξης από *H. pylori* σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ), καθώς και η διερεύνηση της επίδρασης της λοίμωξης στα λιπίδια, στην πήξη, στους δείκτες φλεγμονής, καθώς και σε ουσίες - παραμέτρους που σχετίζονται με μυοκαρδιακή αναδιάταξη (remodelling) αλλά και εκείνες που επηρεάζουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης.

Οι τίτλοι IgG και IgA αντισωμάτων προσδιορίστηκαν σε 248 άτομα (134 ασθενείς με ΣΝ και 114 κατά τα λοιπά υγιή άτομα μέσω ELISA. Άτομα που έπασχαν από συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα, κακοήθεια, νεφρική ανεπάρκεια, χολοστατικά σύνδρομα, νοσήματα θυρεοειδούς αδένος, κατάθλιψη ή ήταν υπό αγωγή που θα μπορούσε να μεταβάλει τα επίπεδα των μετρούμενων ουσιών, αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Με βάση την οροθετικότητα οι μετέχοντες ταξινομήθηκαν σε ομάδες *H.pylori*-οροθετικές και οροαρνητικές, προτυποποιημένες ως προς το φύλο, ηλικία, δείκτη μάζας σώματος, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα. Λιπίδια, τριγλυκερίδια, παράμετροι πήξης, δείκτες φλεγμονής, καθώς και

BNP αλλά και η φετουΐνη A, προσδιορίστηκαν σε όλους τους μετέχοντες στην μελέτη (εκφρασμένες ως μέση τιμή  $\pm$  SEM).

**Αποτελέσματα:** Υψηλότερα επίπεδα LDL καταγράφηκαν σε οροθετικά ( $115.6 \pm 4.157\text{mg/dL}$ ) σε σχέση με οροαρνητικά ( $102.2 \pm 2.991\text{mg/dL}$ ) άτομα ( $P < 0.01$ ). Επιπλέον, *H.pylori*-θετικοί ασθενείς εμφάνισαν στατιστική τάση για χαμηλότερα επίπεδα HDL ( $46.44 \pm 1.349\text{mg/dL}$ ) σε σύγκριση με τους *H. pylori*-αρνητικούς ( $42.72 \pm 1.414\text{mg/dL}$ ) ( $P = 0.06$ ). Αυξημένες τιμές για τη σερουλοπλασμίνη παρατηρήθηκαν σε οροθετικά ( $26.82 \pm 0.5181\text{mg/dL}$ ) σε σχέση με οροαρνητικά άτομα ( $25.36 \pm 0.4866\text{mg/dL}$ ) ( $P = 0.041$ ). Μάλιστα, οι αυξημένες αυτές τιμές συσχετιζόνταν γραμμικά με τον τίτλο των IgG αντισωμάτων έναντι *H.pylori* ( $r = 0.326$ ,  $P = 0.0007$ ). Στην ομάδα των οροθετικών ασθενών σημειώθηκε επίσης μια τάση για χαμηλότερα επίπεδα του C3 παράγοντα του συμπληρώματος ( $112.4 \pm 2.341\text{mg/dL}$ ) κατά τη σύγκριση με εκείνα των οροαρνητικών ( $117.7 \pm 1.793\text{mg/dL}$ ) ( $P = 0.076$ ). Τέλος η οροθετικότητα για *H. pylori* συνδέθηκε ποιοτικά αλλά και ποσοτικά (τίτλοι IgG και IgA αντισωμάτων κατά *H. pylori*) με αυξημένα επίπεδα φετουΐνης A ( $0.7702 \pm 0.03357\text{g/L}$  σε οροθετικούς και  $0.5575 \pm 0.02563\text{g/L}$  σε οροαρνητικούς χωρίς ΣΝ αντίστοιχα,  $P = 0.0005$ ) ( $P = 0.047$ ,  $r = 0.249$  για τα IgG και  $P = 0.001$ ,  $r = 0.395$  για τα IgA).

**Συμπεράσματα:** Οι μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων είναι ενδεικτικές μιας επαγόμενης από το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού*



δυσλιπιδαιμίας. Παράλληλα, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η αύξηση της συγκέντρωσης της σερούλοπλασμίνης υποδηλώνουν μια φλεγμονώδη, οξειδωτική διαταραχή. Η αύξηση της φετουΐνης Α αναδεικνύει μια μεταβολική διαταραχή σχετιζόμενη με αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αναδεικνύουν το ρόλο της λοίμωξης από το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* ως προδιαθεσικού παράγοντα για την εξέλιξη μιας πολυπαραγοντικής αθηροσκληρυντικής διεργασίας.

## SUMMARY

**Introduction:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), a Gram-negative, spiral, microaerophilic bacterium, has been associated with a variety of intestinal and extraintestinal disorders, including atherosclerosis. The results, however, originating from related studies are controversial.

**Objective& Methods:** The objectives of the study were to determine the frequency of *H. pylori* infection among IHD patients and otherwise healthy individuals and examine the effect of the infection on lipids, coagulation, inflammatory indices and determinants of homocysteine levels.

IgG and IgA antibody titres against *H. pylori* were calculated in 248 individuals (134 IHD patients and 114 subjects, all meeting inclusion criteria) by means of an enzyme-linked immunosorbent assay. In order to eliminate confounding factors, subjects exhibiting systemic inflammatory disorders, malignancies, renal insufficiency, cholestasis, thyroid diseases, depression or were under medication that could alter the levels of the tested parameters, were excluded from the study. Based on serology, the study participants were classified into *H. pylori*-seropositive and seronegative sex, age, body mass index, diabetes mellitus and smoking-matched subgroups. Lipids -total cholesterol, low and high density lipoproteins (LDL, HDL) and triglycerides- coagulation parameters – platelet count, mean platelet volume, prothrombin time, active partial

prothrombin time, fibrinogen and D-dimers- inflammatory indices – white blood cell count, C reactive protein, serum amyloid A, ceruloplasmin, complement factors C3 and C4- as well as BNP and fetuin A were determined in all study participants (expressed as mean  $\pm$  SEM).

**Results:** Higher levels of LDL were recorded in seropositive ( $115.6 \pm 4.157\text{mg/dL}$ ) compared to seronegative individuals ( $102.2 \pm 2.991\text{mg/dL}$ ) ( $P < 0.01$ ). Moreover, *H. pylori* seropositive subjects tended to exhibit lower HDL levels ( $46.44 \pm 1.349\text{mg/dL}$ ) as compared to those found in the seronegative group ( $42.72 \pm 1.414\text{mg/dL}$ ), although this difference reached only a statistical trend ( $P = 0.06$ ). An upregulation of ceruloplasmin became evident in the seropositive ( $26.82 \pm 0.5181\text{mg/dL}$ ) compared to the seronegative ( $25.36 \pm 0.4866\text{mg/dL}$ ) participants ( $P = 0.041$ ). Moreover, these elevated ceruloplasmin concentrations correlated with anti-*H.pylori* IgG titer ( $r = 0.326$ ,  $P = 0.0007$ ).

Subjects with a positive serology for *H. pylori* tended to exhibit lower C3 levels ( $112.4 \pm 2.341\text{mg/dL}$ ) compared to those with a negative serology ( $117.7 \pm 1.793\text{mg/dL}$ ) ( $P = 0.076$ ). As far as fetuin A levels are concerned, a positive qualitative and quantitative (IgG and IgA titers) link with seropositivity was recorded:  $0.7702 \pm 0.03357\text{g/L}$  in seropositive and  $0.5575 \pm 0.02563\text{g/L}$  in seronegative individuals without IHD ( $P = 0.0005$ ), along with a  $P = 0.047$ ,  $r = 0.249$  for IgG and a  $P = 0.001$ ,  $r = 0.395$  for IgA antibodies.

**Conclusion:** While the changes in the levels of lipids are suggestive of an *H. pylori*-induced dyslipidemic background, complement activation and the upregulation of ceruloplasmin are indicative of an associated inflammatory, oxidative disequilibrium. The upregulation of fetuin A, on the other hand, suggests the induction of a metabolic dysregulation, that of insulin resistance. Conclusively, our results show that *H. pylori* infection may predispose to atherosclerosis by sustaining a multivariate atherogenic condition.

## Βιβλιογραφία

1. Osler W. Diseases of the arteries. In: Osler W, McCrae T, eds. Modern Medicine: Its Theory and Practice in Original Contributions by Americans and Foreign Authors (vol. 4), Lea & Febiger, Philadelphia, 1908:426–47
2. Neito FJ. Infection and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis. *Am J Epidemiol* 1998, 148:937–947
3. Gibbon RV. Germs, Dr Billings, and the theory of focal infection. *Clin Infect Dis* 1998, 27:627–633
4. Sohal RS, Burch GE, Chu KC, et al. Ultrastructural changes in cardiac capillaries of Coxsackie virus B4 infected mice. *Lab Invest* 1968, 19:399–405
5. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R. Herpes viridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988, 130:71–79
6. Lemstrom K, Koskinen P, Krogerus L, et al. Cytomegalovirus antigen expression, endothelial cell proliferation, and intimal thickening in rat cardiac allografts after cytomegalovirus infection. *Circulation* 1995, 92:2594–2604
7. Kuo CC, Shor A, Campbell LA. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J InfectDis* 1993, 167:841–849

8. Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* TWAR in human coronary atherectomy tissues. *J Infect Dis* 1995, 172:585–588
9. Kuo CC, Grayston JT, Campell LA, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15–34 years old). *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:6911–6914
10. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27:1555–1561
11. Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1996, 125:979–982
12. Gattone M, Iacoviello L, Colombo M, et al. *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 2001, 142:633–640
13. Beck J, Garcia R, Heiss G. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996, 67(Suppl 10):1123–1137

14. Luis-Delgado O, Echevarria-Garcia JJ, Berini-Aytes L, et al. Periodontitis as a risk factor in patients with ischaemic heart disease. *Med Oral* 2004, 9:125–137
15. Andersen LP. New *Helicobacter* species in humans. *Dig Dis* 2001;19:112-5
16. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006;38:407-17
17. Peng NJ, Lai KH, Lo GH, et al. Comparison of noninvasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Med Princ Pract* 2009;18:57-61
18. Vakil N. *H.pylori* treatment: New wine in Old Bottles? *Am J Gastroenterol* 2009;104:26-30
19. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991, 338:1175–1176
20. Steinbach G, Ford R, Guber G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999, 131:88–95
21. Correa P, Fox J, Fontham E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990, 66:2569–2574

22. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991, 302:1302–1305
23. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Apoptosis and autoimmunity as proposed pathogenetic links between *Helicobacter pylori* infection and idiopathic achalasia. *Med Hypotheses* 2004, 63:624–629
24. Konturek PC, Karczewska E, Dieterich W, et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3682–3683
25. Mizuno S, Morita Y, Inui T, Asakawa et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer* 2005, 117:1058–1059
26. Chen W, Li D, Cannan RJ, Stubbs RS. Common presence of *Helicobacter* DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls. *Dig Liver Dis* 2003, 35:237–243
27. Farshad Sh, Alborzi A, Malek Hosseini SA, et al. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in Iranian patients with gallstones. *Epidemiol Infect* 2004, 132:1185–1189



28. Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, et al. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000, 38:1072–1076
29. Pakodi F, Abdel-Salam OM, Debrececi A, et al. *Helicobacter pylori*. One bacterium and a broad spectrum of human disease! An overview. *J Physiol Paris* 2000, 94:139-152
30. Elkind MS, Cole JW. Do common infections cause stroke? *Semin Neurol* 2006, 26:88–99
31. Ηλιοδρομίτης Ε, Τρυποσκιάδης Φ, Λουρίδας Γ. Στεφανιαία Νόσος. Στο: Τρυποσκιάδης Φ. Καρδιολογία. 1<sup>η</sup> Έκδοση. Αθήνα: Λαγός Δ 2003:269
32. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74
33. Zhou J, Chew M, Ravn HB, et al. Plaque pathology and coronary thrombosis in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:3-11

34. Ηλιοδρομίτης Ε, Τρυποστιάδης Φ, Λουρίδας Γ. Στεφανιαία Νόσος. Στο: Τρυποστιάδης Φ. Καρδιολογία. 1<sup>η</sup> Έκδοση. Αθήνα: Λαγός Δ 2003:282-368
35. Naghavi M. Preventive Cardiology: the SHAPE of the Future. *Herz* 2007;32:356-61
36. Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. A review of the postulated mechanisms concerning the association of *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease. *Helicobacter* 2007;12:287-297
37. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994, 71:43–79
38. Danesh J, Wong Y, Ward M, et al. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999, 81:245–247
39. Pellicano R, Mazzarello MG, Morelloni S, et al. Acute myocardial infarction and *Helicobacter pylori* seropositivity. *Int J Clin Lab Res* 1999, 29:141–144
40. Danesh J, Youngman L, Clark S, et al. *Helicobacter pylori* infection and early onset myocardial infarction: case control and sibling pairs study. *BMJ* 1999, 319:1157–1162

41. Kahan T, Lundman P, Olsson G, et al. Greater than normal prevalence of seropositivity for *Helicobacter pylori* among patients who have suffered myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2000, 11:62–64
42. Fraser AG, Scragg RK, Cox B, et al. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* and myocardial infarction. *Intern Med J* 2003, 33:267–272
43. Alkout AM, Ramsay EJ, Mackenzie DA, et al. Quantitative assessment of IgG antibodies to *Helicobacter pylori* and outcome of ischaemic heart disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000, 29:271–274
44. Pellicano R, Mazzarello MG, Morelloni S, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with unstable angina. *J Cardiovasc Surg* 2003, 44:605–609
45. Fischbacher CM, Blackwell CC, Bhopal R, et al. Serological evidence of *Helicobacter pylori* infection in UK South Asian and European populations: implications for gastric cancer and coronary heart disease. *J Infect* 2004, 48:168–174
46. 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

47. Vijayvergiya R, Agarwal N, Bahl A, et al. Association of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* infection with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2006, 107:428–429
48. Gunn M, Stephens JC, Thomson JR, et al. Significant association of CagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000, 84:267–271
49. Pasceri V, Cammarotta G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischaemic heart disease. *Circulation* 1998, 97:1675–1679
50. Pieniazek P, Karczewska E, Duda A, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. *J Physiol Pharmacol* 1999, 50:743–751
51. Kowalski M, Konturek PC, Pieniazek P, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. *Dig Liver Dis* 2001, 33:222–229
52. Singh RK, McMahon AD, Patel H, et al. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Heart* 2002, 88:43–46

53. Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999, 138:434–437
54. McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE, et al. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in the North Glasgow MONICA population. *Eur Heart J* 1997, 18:1257–1260
55. Osewaarde JM, Feskens EJ, De Vries A, et al. *Chlamydia pneumoniae* is a risk factor for coronary heart disease symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998, 120:93–99
56. Al-Nozha MM, Khalil MZ, Al-Mofleh IA, et al. Lack of association of coronary artery disease with *H. pylori* infection. *Saudi Med J* 2003, 24:1370–1373
57. Kanbay M, Gur G, Yucel M, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:2071–2074
58. Basili S, Vieri M, Di Lecce VN, et al. Association between histological diagnosis of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: results of a retrospective study. *Clin Ter* 1998, 149:413–417

59. Bielanski W. Epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection and extragastrointestinal disorders in Polish population. *J Physiol Pharmacol* 1999, 50:723–733
60. Quinn MJ, Foley JB, Mulvihill NT, et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999, 83:1664–1666
61. Tsai CJ, Huang TY. Relation of *Helicobacter pylori* infection and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2000, 45:1227–1232
62. Carlsson J, Miketic S, Brom J, et al. Prior cytomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae* or *Helicobacter pylori* infection and the risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2000, 73:165–171
63. Stollberger C, Molzer G, Finsterer J. Seroprevalence of antibodies to microorganisms known to cause arterial and myocardial damage in patients with or without coronary stenosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001, 8:997–1002
64. Zhu J, Quyyumi AA, Muhlestein JB, et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease and frequency of acute myocardial infarction or death. *Am J Cardiol* 2002, 89:155–158

65. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101:252–257
66. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, et al. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Intern Med* 2001;135:184–188
67. Haider AW, Wilson PW, Larson MG, et al. The association of seropositivity to *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:1408–1413
68. Coles KA, Knuiman MW, Plant AJ, Riley et al. A prospective study of infection and cardiovascular diseases: the Busselton Health Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003, 10:278–282
69. Schiele F, Batur MK, Seronde MF, et al. Cytomegalovirus, *Chlamydia pneumoniae*, and *Helicobacter pylori* IgG antibodies and restenosis after stent implantation: an angiographic and intravascular ultrasound study. *Heart* 2001, 85:304–311
70. Linnell V, Pasternack R, Karjalainen J, et al. Seropositivity for *Helicobacter pylori* antibodies is associated with lower occurrence of venous bypass graft occlusion. *Scand J Infect Dis* 2004, 36:601–603

71. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, et al. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999, 100:2326–2331
72. Whincup P, Danesh J, Walker M, et al. Prospective study of potentially virulent strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease in middle-aged men. *Circulation* 2000, 101:1647–1652
73. Murray LJ, Bamford KB, Kee F, et al. Infection with virulent strains of *Helicobacter pylori* is not associated with ischaemic heart disease: evidence from a population-based case-control study of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2000, 149:379–385
74. Stone AF, Risley P, Markus HS, et al. Ischaemic heart disease and CagA strains of *Helicobacter pylori* in the Caerphilly heart disease study. *Heart* 2001, 86:506–509
75. Pellicano R, Parravicini PP, Bigi R, et al. Infection by *Helicobacter pylori* and acute myocardial infarction. Do cytotoxic strains make a difference? *New Microbiol* 2002, 25:315–321



76. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DP, et al. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J* 1995, 74:497–501
77. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, et al. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996, 75:573–575
78. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999, 142:207–210
79. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, et al. Current infection with *Helicobacter pylori*, but not seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:427–432
80. de Luis DA, Lahera M, Canton R, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998, 21:1129–1132.
81. de Luis DA, Garcia Avello A, Lasuncion MA, et al. Improvement in lipid and haemostasis patterns after *Helicobacter pylori* infection eradication in type 1 diabetic patients. *Clin Nutr* 1999, 18:227–231

82. Majka J, Rog T, Konturek PC, et al. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. *Med Sci Monit* 2002, 8:CR675–684
83. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2004, 93:219–220
84. Kanbay M, Gur G, Yucel M, et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* infection help normalize serum lipid and CRP levels? *Dig Dis Sci* 2005, 50:1228–1231
85. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ* 1995, 311:711–714
86. Rathbone B, Martin D, Stephens J, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity in subjects with acute myocardial infarction. *Heart* 1996, 76:308–311
87. Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *BMJ* 1997, 315:1199–1201
88. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998, 316:1130–1132

89. Kinjo K, Sato H, Sato H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its link to coronary risk factors in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2002, 66:805–810
90. Triantafillidis JK, Georgakopoulos D, Gikas A, et al. Relation between *Helicobacter pylori* infection, thyroid hormone levels and cardiovascular risk factors on blood donors. *Hepatogastroenterology* 2003, 50(Suppl 2):cccxvii–cccxx.
91. Elizalde JJ, Pique JM, Moreno V, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection and eradication on blood lipids and fibrinogen. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:577–586
92. Lu YH, Yen HW, Lin TH, et al. Changes of coronary risk factors after eradication of *Helicobacter pylori* infection (Abstract). *Kaohsiung J Med Sci* 2002, 18:266–272
93. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, et al. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991, 32:1473–1477
94. Crabtree JE, Wyatt JJ, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994, 47:61–66
95. Katagiri M, Asaka M, Kobayashi M, et al. Increased cytokine production by gastric mucosa in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Gastroenterol* 1997, 25(Suppl 1):211–214

96. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996, 110:1744–1752
97. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, et al. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by cagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997, 41:442–451
98. Russo F, Jirillo E, Clemente C, et al. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by *Helicobacter pylori*. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001, 23:13–24
99. Kowalski M. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001, 52(Suppl 1):3–31
100. Consolazio A, Borgia MC, Ferro D, et al. Increased thrombin generation and circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20:289–294
101. Maciorkowska E, Kaczmariski M, Panasiuk A, et al. Soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P-selectin in children

- with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2005, 11:6745–6750
102. Eschen O, Christensen JH, Toft E, et al. Soluble adhesion molecules and marine n-3 fatty acids in patients referred for coronary angiography. *Atherosclerosis* 2005, 180:327–331
103. Hara K, Morita Y, Kamihata H, et al. Evidence for infection with *Helicobacter pylori* in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2001, 313:87–94
104. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999, 137:346–351
105. Brenner H, Berg G, Frohlich M, et al. Chronic infection with *Helicobacter pylori* does not provoke major systemic inflammation in healthy adults: results from a large population-based study. *Atherosclerosis* 1999, 147:399–403
106. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2000, 149:139–150
107. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000, 321:199–204

108. Delanghe JR, Langlois MR, De Bacquer D, et al. Discriminative value of serum amyloid A and other acute-phase proteins for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002, 160:471–476
109. Basili S, Vieri M, Paradiso M, et al. *Helicobacter pylori* and coagulation in patients without coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1999, 145(Suppl 1):22
110. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1999, 99:1555–1559
111. Yusuf SW, Mishra RM. Effect of *Helicobacter pylori* infection on fibrinogen level in elderly patients with ischaemic heart disease. *Acta Cardiol* 2002, 57:317–322
112. Elizalde JI, Gomez J, Panes J, et al. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997, 100:996–1005
113. Aguejounf O, Mayo K, Monteiro L, et al. Increase of arterial thrombosis parameters in chronic *Helicobacter pylori* infection in mice. *Thromb Res* 2002, 108:245–248
114. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to

- induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003, 124:1846–1854
115. Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S, et al. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997, 35:120–124
116. Parente F, Imbesi V, Cucino C, et al. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity does not influence inflammatory parameters, lipid concentrations and haemostatic factors in healthy individuals. *J Intern Med* 2000, 247:213–217
117. De Backer J, Mak R, De Bacquer D, et al. Parameters of inflammation and infection in a community based case-control study of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002, 160:457–463
118. Schweeger I, Fitscha P, Sinzinger H. Successful eradication of *Helicobacter pylori* as determined by ((13))C-urea breath test does not alter fibrinogen and acute phase response markers. *Thromb Res* 2000, 97:411–420
119. Elizalde JI, Perez-Pujol S, Heras M, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. *Helicobacter* 2004, 9:681–689

120. Markle HV. Coronary artery disease associated with *Helicobacter pylori* infection is at least partially due to inadequate folate status. *Med Hypotheses* 1997, 49:289–292
121. Sung JJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996, 76:305–307
122. Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of *Helicobacter pylori* infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:861–866
123. Saxena V, Markus H, Swaminathan S, et al. Hyperhomocysteinaemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1997, 78:524
124. Yoshino N, Adachi K, Takashima T, et al. *Helicobacter pylori* infection does not affect the serum level of homocysteine. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:2927–2928
125. Leung WK, Ma PK, Choi PC, et al. Correlation between *Helicobacter pylori* infection, gastric inflammation and serum homocysteine concentration. *Helicobacter* 2001, 6:146–150
126. Farsak B, Yildirim A, Akyon Y, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000, 38:4408–4411



127. Kowalski M, Rees W, Konturek PC, et al. Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina. *Dig Liver Dis* 2002, 34:398–402
128. Ameriso SF, Fridman EA, Leiguarda RC, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke* 2001, 32:385–391
129. Kaplan M, Yavuz SS, Cinar B, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. *Int J Infect Dis* 2006, 10:116–123
130. Rassa M, Cazzavillan S, Scagnelli M, et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic arteries from various vascular regions. *Atherosclerosis* 2001, 158:73–79
131. Adiloglu AK, Ocal A, Can R, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries and evaluation of the results with serologic evidence of inflammation. *Saudi Med J* 2005, 26:1068–1074
132. Danesh J, Koreth J, Youngman L, et al. Is *Helicobacter pylori* a factor in coronary atherosclerosis? *J Clin Microbiol* 1999, 37:1651

133. Sulewska A, Modrzejewski W, Kovalchuk O, et al. Attempts to detect *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004, 49(Suppl 1):239–241
134. Kaklikkaya I, Kaklikkaya N, Buruk K, et al. Investigation of *Chlamydia pneumoniae* DNA, chlamydial lipopolisaccharide antigens, and *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerotic plaques of patients with aortoiliac occlusive disease. *Cardiovasc Pathol* 2006, 15:105–109
135. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 1999, 100:1169–1174
136. Zhu J, Quyyumi AA, Rott D, et al. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis. *Circulation* 2001, 103:1071–1075
137. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, et al. 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

138. Xu Q, Schett G, Perschinka H, et al. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation* 2000, 102:14–20
139. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, et al. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000, 102:833–839
140. Prohaszka Z, Duba J, Horvath L, et al. Comparative study on antibodies to human and bacterial 60 kDa heat shock proteins in a large cohort of patients with coronary heart disease and healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 2001, 31:285–292
141. Zhu J, Katz RJ, Quyyumi AA, et al. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with coronary calcification levels: suggestion of pathogen-triggered autoimmunity in early atherosclerosis. *Circulation* 2004, 109:36–41
142. Franceschi F, Sepulveda AR, Gasbarrini A, et al. Cross-reactivity of anti-CagA antibodies with vascular wall antigens: possible pathogenic link between *Helicobacter pylori* infection and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 106:430–434
143. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Bode G, et al. *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 and risk of coronary heart disease: a

- case control study with focus on markers of systemic inflammation and lipids. *Atherosclerosis* 2001, 156:193–199
144. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004, 84:1381–1478
145. Kayo S, Ohsawa M, Ehara S, et al. Oxidized low-density lipoprotein levels circulating in plasma and deposited in the tissues: comparison between *Helicobacter pylori*-associated gastritis and acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004, 148:818–825
146. Chang FY, Chen CY, Lu CL, et al. Response of blood endothelin-1 and nitric oxide activity in duodenal ulcer patients undergoing *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2005, 11:1048–1051
147. Prasad A, Zhu J, Halcox JP, et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002, 106:184–190
148. Rechcinski T, Kasprzak JD, Chmiela M, et al. Patients with unstable angina pectoris present increased humoral response against *Helicobacter pylori* in comparison with patients with aggravated dyspepsia. *Acta Microbiol Pol* 2002, 51:339–344
149. Rechcinski T, Grebowska A, Kurpesa M, et al. Occurrence of serum class G immunoglobulins interacting with specific antigens

- of *Helicobacter pylori* in patients with unstable coronary artery disease and in symptomless individuals. *Pol J Microbiol* 2005, 54:221–225
150. Grebowska A, Rechcinski T, Bak-Romaniszyn L, et al. Potential role of LPS in the outcome of *Helicobacter pylori* related diseases. *Pol J Microbiol* 2006, 55:25–30
  151. Candore G, Aquino A, Balistreri CR, et al. Inflammation, longevity, and cardiovascular diseases: role of polymorphisms of TLR4. *Ann N Y Acad Sci* 2006, 1067:282–287
  152. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009;53:317-33.
  153. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, et al. Fatality of future coronary events is related to inflammation-sensitive plasma proteins. A population-based prospective cohort study. *Circulation* 2004;110:27-31.
  154. Gocmen AY, Sahin E, Semiz E, et al. Is elevated serum ceruloplasmin level associated with increased risk of coronary heart disease? *Can J Cardiol* 2008;24:209-12.
  155. Healy J, Tipton K. Ceruloplasmin and what it might do. *J Neural Transm* 2007;114:777-781.
  156. Engström G, Hedblad B, Janzon L, et al. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a

- population-based cohort study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:392-7.
157. Iltumur K, Karabulut A, Toprak G, et al. Complement activation in acute coronary syndromes. *APMIS* 2005;113:167-74.
  158. Jan V, Jalal S, Aslam K, et al. Immune response in acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 1999;51:515-20.
  159. Yudkin JS. Relationship of serum C3 complement with insulin resistance and coronary heart disease-cause, consequence or common antecedent? *Eur Heart J* 2000;21:1036-1039.
  160. Novo G, Amoroso GR, Fazio G, et al. Biomarkers in heart failure. *Front Biosci* 2009;14:2484-93.
  161. Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:505-13.
  162. Mehrotra R. Emerging role for fetuin-a as a contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;72:137-140.
  163. Lim P, Collet JP, Moutereau S, et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem* 2007;53:1835-40.

164. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
165. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, et al. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006;113:1760-7.
166. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:2762-7.
167. Kalabay L, Gráf L, Vörös K, et al. Human serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC Gastroenterol* 2007;7:15.
168. Kalabay L, Jakab L, Prohászka Z, et al. Human fetuin/alpha2HS-glycoprotein level as a novel indicator of liver cell function and short-term mortality in patients with liver cirrhosis and liver cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:389-94.
169. Sato H, Kazama J, Wada Y, et al. Decreased Levels of Circulating  $\alpha$ 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine* (DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6269).

170. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, et al. Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: Differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables. *Atherosclerosis* 2009 Jul 23 [Epub ahead of print].
171. Chmiela et al. Role of Helicobacter pylori surface structures in bacterial interaction with macrophages. *Gut* 1997; 40: 20-24.
172. Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene. *Diabetes* 2002;51:2450-8.
173. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care* 2006;29:853-7.
174. Mori K, Emoto M, Araki T, et al. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008;57:1248-52.
175. Caruso C, Lio D, Cavallone L, et al. Aging, longevity, inflammation and cancer. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1028:1-23.
176. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med* 2009;122 (Suppl 1):S3-S14.



177. Ding SZ, Minohara Y, Fan XJ, et al. Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2007;75:4030-9.