

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π. Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΕΠΑΓΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ
ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π. Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΕΠΑΓΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ
ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2018

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Σακχαρώδης Διαβήτης και Παχυσαρκία»

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Του/της Μεταπτυχιακού/κής Φοιτητή/Φοιτήτριας κ.

Εξεταστική Επιτροπή

- , Επιβλέπων
-
-

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή για την αξιολόγηση και εξέταση του/της υποψηφίου/υποψηφίας κ., συνεδρίασε σήμερα

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του/της κ. με τίτλο

«.....», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- , Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- (Υπογραφή) _____
- (Υπογραφή) _____



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ



Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη του καθηγητή κυρίου Τεντολούρη Νικόλαου, καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, τον οποίο, μαζί με τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, κύριο Μακρυλάκη Κωνσταντίνο, Αναπληρωτή Καθηγητή και Κόκκινο Αλέξανδρο, επίσης Αναπληρωτή Καθηγητή οφείλω να ευχαριστήσω. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Τεντολούρη επίσης για τον οραματισμό, τη διοργάνωση και διεξαγωγή αυτού του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, το οποίο ήταν άρτια και επιτυχώς οργανωμένο καθόλη τη διάρκειά του.

Όλους τους συναδέλφους μου, ιδιαίτως το Διευθυντή της Β' Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΠ «Τζάνειο» κύριο Αντωνόπουλο και τον κύριο Πρωτοψάλτη Ιωάννη, επίσης διευθυντή για τη βοήθεια, την κατανόηση και την υποστήριξη που μου έδειξαν.

Φυσικά ευχαριστώ πάντα τους γονείς μου, Αυγουλέα Μιχαήλ και Βασιλική, και την αδερφή μου Καλλιόπη, γιατί ήταν δίπλα μου, από την αρχή μέχρι τώρα.

Τέλος, θα ήταν μεγάλη μου παράλειψη, να μην πω ένα μεγάλο ευχαριστώ στη σύζυγό μου και συνάδελφο Γρηγοράκη Ευαγγελία, ειδικευόμενη Καρδιολογίας, για την τεράστια βοήθεια που μου πρόσφερε και τη μεγάλη υπομονή που έκανε, όπως επίσης και στον γιό μου Μιχαήλ, ζητώντας τους παράλληλα συγνώμη για όλες εκείνες τις ώρες που έλειπα από κοντά τους για τις ανάγκες αυτού του πονήματος.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1.1 Ορισμός σακχαρώδους διαβήτη	8
1.2 Επιδημιολογία	8
1.3 Ταξινόμηση διαβήτη	10
1.4 Κλινική εικόνα	10
1.5 Επιπλοκές	11
1.6 Παθοφυσιολογία ΣΔΤ1.....	12
1.7 Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2	13
1.8 Διάγνωση	14
1.9 Εκτίμηση ινσουλινοαντίστασης	15
1.10 Μεταβολικό σύνδρομο, ορισμός, αντιμετώπιση	16
1.11 Ελικοβακτηρίδιο πυλωρού: ιστορική αναδρομή.....	18
1.12 Μορφολογία	19

1.13 Παθογένεση	19
1.14 Μετάδοση	20
1.15 Επιδημιολογία	20
1.16 Διάγνωση	21
1.17 Θεραπεία	21
1.18 Ελικοβακτηρίδιο Πυλωρού και σακχαρώδης διαβήτης	23
1.19 Παθοφυσιολογικός μηχανισμός.....	24
1.20 Ελικοβακτηρίδιο Πυλωρού και φλεγμονή.....	24
1.21 Ελικοβακτηρίδιο Πυλωρού και ορμόνες	26
1.22 Ελικοβακτηρίδιο Πυλωρού και ινσουλινοαντίσταση	26
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
2.1 Σκοπός	28
2.2 Μέθοδοι.....	29
2.3 Αποτελέσματα	30
2.4 Συμπεράσματα	48
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53



ΠΕΡΙΛΗΨΗ



Εισαγωγή: Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες κυρίως λόγω της πανδημίας της παχυσαρκίας, ενώ η λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (H.P.) είναι επίσης πολύ συχνή με τα τελευταία στοιχεία να δείχνουν να απασχολεί περίπου το 50% του παγκόσμιου πληθυσμού. Πολλές μελέτες του παρελθόντος έδειξαν στενή σχέση ανάμεσα σε αυτές τις οντότητες, χωρίς όμως να έχει ακόμα αποδειχθεί η αιτιολογική σχέση μεταξύ τους.

Σκοπός: Σκοπός του παρόντος πονήματος είναι να ανασκοπήσει την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία και να εκτιμήσει τη πιθανή συσχέτιση μεταξύ τη λοίμωξης από H.P. και την ομοίωση της γλυκόζης, όπως και τη σύνδεση με ΣΔ και Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ).

Υλικό – Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική πλατφόρμα MEDLINE/PubMed για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας από τον Ιανουάριο του 2016 έως και σήμερα. Τα άρθρα τα οποία επιλέχθηκαν στο τέλος για πλήρη ανάγνωση και μελέτη ήταν 33 και από αυτά, χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή της εργασίας τα 25. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν τα άρθρα μη σχετικά με το θέμα μας, οι απλές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, τα letters to the editor όπως και αυτά που ήταν στην ρώσικη και ιταλική γλώσσα.

Αποτελέσματα – συμπεράσματα: Οι περισσότερες μελέτες (11 από τις 17) έδειξαν συσχέτιση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και διαταραχές στην ομοίωση της γλυκόζης, ενώ η εκρίζωση του βακτηρίου έφερε θετικά αποτελέσματα στις μισές από τις μελέτες (2 από τις 4). Το κατά πόσο η λοίμωξη από H.P. συνδέεται με την ινσουλινοαντίσταση, το μεταβολικό σύνδρομο και το σακχαρώδη διαβήτη παραμένει πεδίο έντονης συζήτησης και τα αποτελέσματα των μελετών είναι μεταξύ τους αντικρουόμενα. Στο μέλλον, άλλες μελέτες ενδέχεται να διαφωτίσουν καλύτερα τα ανωτέρω ευρήματα στοχεύοντας κυρίως στην διαλεύκανση της χρονικής ακολουθίας της πιθανής συσχέτισης λοίμωξης από H.P. και ΣΔ. Τέλος, εργασίες με μεγαλύτερο, πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα και πιο στοχευμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, θα αποσαφηνίσει τη συμμετοχή της λοίμωξης από H.P. στη συχνότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ.

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης, ινσουλινοαντίσταση, μεταβολικό σύνδρομο, ομοίωση γλυκόζης, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Summary

Introduction: Diabetes mellitus (DM) has risen dramatically over the last decades, mainly due to the obesity's pandemic, while Helicobacter Pylori (H.P.) infection is also very common with recent data showing that it accounts for about 50% of the world's population. Many studies of the past have shown a close relationship between these entities, but the causal relationship has not yet been established.

Aim: The aim of this essay is to review the most recent literature and assess the possible correlation between H.P. infection and glucose homeostasis, as well as the association with DM and Metabolic Syndrome (MS).

Material - Methods: The online MEDLINE / PubMed platform was used to search for literature from January 2016 to today. The articles that were selected at the end for full reading and study were 33 and of these, 25 were used to write the paper. The exclusion criteria were articles not relevant to our topic, simple bibliographic reviews, letters to the editor as and those written in the Russian and Italian language.

Results - Conclusions: Most studies (11 out of 17) showed a correlation between H.P. and disorders in glucose homeostasis, while the eradication of the bacterium produced positive results in half of the studies (2 out of 4). Whether the H.P. infection is associated with insulin resistance, metabolic syndrome and diabetes remains a field of intense debate and the results of the studies are conflicting with each other. In the future, other studies may better elucidate these findings, focusing mainly on showing the sequence of the possible association between H.P. and DM. Finally, works with a larger, more representative sample and more targeted inclusion and exclusion criteria will clarify the involvement of the H.P. infection on the incidence of insulin resistance and DM.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome, glucose homeostasis, Helicobacter pylori



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1.1 Ορισμός σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια πάθηση που οφείλεται σε διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε σοβαρές βλάβες στην καρδιά, τα αγγεία, τους οφθαλμούς, τους νεφρούς και τα νεύρα, γνωστά και ως μικρο - μακροαγγειοπάθεια. Ο πιο συνηθισμένος είναι ο διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) συνήθως σε ενήλικες, ο οποίος εμφανίζεται όταν ο οργανισμός γίνει ανθεκτικός στην ινσουλίνη ή δεν παράγει αρκετή ποσότητα της τελευταίας. Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 έχει αυξηθεί δραματικά σε όλες τις χώρες του κόσμου και αυτό οφείλεται κυρίως στην πανδημία της παχυσαρκίας. [1]

1.2 Επιδημιολογία του διαβήτη

Σύμφωνα με τον IDF (Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη) το 2017 περίπου 425 εκατομμύρια ενήλικες (20-79 ετών) ζούσαν με διαβήτη, ενώ μέχρι το 2045 αυτός ο αριθμός πιστεύεται πως θα ανέλθει στα 629 εκατομμύρια, διπλασιάζοντας σχεδόν τον αριθμό των διαβητικών. Τα παραπάνω αντιστοιχούν στο 8,8 και 9,9% αντίστοιχα του παγκόσμιου πληθυσμού. Η μεγαλύτερη αύξηση αναμένεται στις αναπτυσσόμενες

χώρες ιδίως στην Αφρική και τη Μέση Ανατολή. Το 2017 ένας στους δύο ασθενείς (212 εκατομμύρια) ήταν αδιάγνωστοι, ενώ υπολογίζεται πως 325 εκατομμύρια άνθρωποι διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η νόσος στοίχισε τουλάχιστον 727 δισεκατομμύρια δολάρια σε δαπάνες για την υγεία το 2017 και τέλος, 4 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως θεωρείται πως οφείλονταν αποκλειστικά στο σακχαρώδη διαβήτη. Στην Ευρώπη η αύξηση των ατόμων με ΣΔ στις ηλικίες 20 – 79 αναμένεται να είναι το 2045 περίπου 16% , από 58 στα 67 εκατομμύρια. Είναι επίσης η ήπειρος με το μεγαλύτερο αριθμό παιδιών και εφήβων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1), περίπου 286.000. Όσον αφορά στη χώρα μας, πάντα σύμφωνα με τον IDF, ο επιπολασμός του ΣΔ στους ενήλικες (20 – 79 ετών) ήταν 7,2% το 2017 και αναμένεται να φτάσει το 9% το 2045. Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔΤ1 το 2017 ήταν στο σύνολο τους 2.061. [2] Στην Ελλάδα έχουν γίνει αρκετές επιδημιολογικές μελέτες για την εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης του ΣΔΤ1 και Τ2. Οι πρώτες έγιναν τη δεκαετία του '70 από τους Χριστακόπουλο – Καραμάνο και συνεργάτες στον αγροτικό και τον Κατσιλάμπρο και συνεργάτες στον αστικό πληθυσμό με επιπολασμό 1,27% και 2,4% αντίστοιχα. Νεότερες μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες έδειξαν υψηλότερο αριθμό (7 – 9,5%) με τελευταία εκείνη του 2014 που διενεργήθηκε στη Σαλαμίνα την ημέρα των Ευρωεκλογών από τον Σωτηρόπουλο και συνεργάτες του. Η τελευταία έδειξε ακόμα μεγαλύτερο επιπολασμό στον αστικό πληθυσμό, έως το 12,2%. [18] Σχετικά με τις επιπλοκές της νόσου, ο ΣΔ είναι η πρώτη αιτία τύφλωσης στο πληθυσμό σε ηλικία εργασίας, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 2 με 3 φορές και αποτελεί την πρώτη αιτία τελικού σταδίου Χρόνιας Νεφρικής Νόσου. Κάθε 30 δευτερόλεπτα ένα μέρος ή ολόκληρο το κάτω άκρο ακρωτηριάζεται σε κάποιο μέρος του κόσμου λόγω του διαβήτη. [2]

1.3 Ταξινόμηση

Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να ταξινομηθεί στις ακόλουθες κατηγορίες:

- Διαβήτης τύπου 1 (λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β - κυττάρων, που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης)
- Διαβήτης τύπου 2 (λόγω προοδευτικής ελάττωσης στην έκκριση ινσουλίνης καθώς και συνύπαρξη αντίστασης στην τελευταία)
- Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (διαβήτης που διαγνώστηκε στο δεύτερο ή τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης χωρίς να προϋπάρχει της κύησης)
- Άλλοι τύποι διαβήτη, όπως σύνδρομα μονογονιδιακού διαβήτη (νεογνικός διαβήτης και διαβήτης τύπου MODY), παθήσεις της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (π.χ. κυστική ίνωση και παγκρεατίτιδα), ενδοκρινοπάθειες, λοιμώξεις, διάφορα γενετικά σύνδρομα και χρήση φαρμάκων (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, αντιρετροικά ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων) [17]

1.4 Κλινική εικόνα ΣΔ

Ο διαβήτης τύπου 1 και ο διαβήτης τύπου 2 είναι ετερογενείς ασθένειες στις οποίες η κλινική παρουσίαση και η πρόγνωση μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Η ταξινόμηση είναι σημαντική για τον προσδιορισμό της θεραπείας, παρόλο που ορισμένα άτομα κατά τη στιγμή της διάγνωσης δεν μπορούν να ταξινομηθούν ακριβώς ως διαβητικοί τύπου 1 ή τύπου 2. Ο τύπου 1 εμφανίζεται συνήθως στην παιδική ηλικία και την εφηβεία, έχουν περιγραφεί όμως και περιπτώσεις εμφάνισης ακόμα και σε

υπερήλικες. Τα παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν χαρακτηριστικά συμπτώματα πολυουρίας/πολυδιψίας και περίπου ένα τρίτο από αυτά παρουσιάζονται σαν διαβητική κετοξέωση, ενώ οι ενήλικες μπορεί και να μην παρουσιάζουν τα κλασικά αυτά συμπτώματα. Περιστασιακά, και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορεί να παρουσιάσουν με διαβητική κετοξέωση, κυρίως σε εθνικές μειονότητες.[17]

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη είναι εύκολη όταν ο ασθενής παρουσιάζει κλασικά συμπτώματα (π.χ. πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, ανεξήγητη απώλεια βάρους). Άλλα συμπτώματα που μπορεί να υποδηλώνουν υπεργλυκαιμία περιλαμβάνουν θολή όραση, παραισθησίες κάτω άκρων ή παρουσία μυκητιάσεων, συχνά με τη μορφή βαλανίτιδας στους άνδρες. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είναι πλήρως ασυμπτωματικοί και παραμένουν αδιάγνωστοι για πολλά χρόνια μέχρι να γίνουν εμφανείς οι επιπλοκές της νόσου ή να ανευρεθεί υπεργλυκαιμία σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο. Σε παλαιότερες μελέτες, ο τυπικός ασθενής με διαβήτη τύπου 2 έπασχε ήδη από ΣΔ για τουλάχιστον 4-7 χρόνια κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

[20]

1.5 Επιπλοκές σακχαρώδη διαβήτη

Όταν δεν είναι καλά ρυθμισμένοι, όλοι οι τύποι διαβήτη μπορούν οδηγήσουν σε χαρακτηριστικές επιπλοκές, με αποτέλεσμα συχνές νοσηλείες και πρόωμο θάνατο. Τα άτομα με διαβήτη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σειράς σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή παθήσεων, που αυξάνουν το κόστος ιατρικής περίθαλψης και μειώνουν όπως είναι αναμενόμενο την ποιότητα ζωής τους. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, τύφλωσης, νεφρικής ανεπάρκειας και ακρωτηριασμού των κάτω άκρων. Στην

εγκυμοσύνη, ο κακώς ελεγχόμενος διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών στη μητέρα και το έμβρυο. Οι επιπλοκές μπορούν να χωριστούν σε οξείες και χρόνιες. Οι πρώτες περιλαμβάνουν την υπογλυκαιμία, τη διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ), το υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα, τις επιληπτικές κρίσεις, την απώλεια συνείδησης και την εμφάνιση λοιμώξεων. Χρόνιες μικροαγγειακές επιπλοκές είναι η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια και η αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ χρόνιες μακροαγγειακές επιπλοκές είναι η στεφανιαία νόσος που οδηγεί σε στηθάγχη ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η περιφερική αρτηριακή νόσος, το εγκεφαλικό επεισόδιο, η διαβητική εγκεφαλοπάθεια και το διαβητικό πόδι. Επιπλέον, ο διαβήτης έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου, φυσική και νοητική αναπηρία, φυματίωση και κατάθλιψη. [2]

1.6 Παθοφυσιολογία ΣΔΤ1

Η υποκείμενη παθοφυσιολογία είναι πιο κατανοητή στον διαβήτη τύπου 1 από ότι στον διαβήτη τύπου 2. Είναι πλέον σαφές από μελέτες συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με διαβήτη τύπου 1, ότι η επίμονη παρουσία δύο ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων είναι οριστικός προγνωστικός παράγοντας για εκδήλωση υπεργλυκαιμίας και διαβήτη. Τα αυτοαντισώματα προκαλούν την καταστροφή των β – κυττάρων και την απόλυτη ένδεια ινσουλίνης. Ο ρυθμός εξέλιξης – εκδήλωσης της νόσου εξαρτάται από την ηλικία κατά την πρώτη ανίχνευση αντισώματος, τον αριθμό των αντισωμάτων, την ειδικότητα και τον τίτλο τους. Τα αυτοαντισώματα που συνδέονται με τη νόσο είναι τα αντι-νησιδιακά (ICA), τα αντι-ινσουλινικά (IAA), τα αντι-αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (anti-GAD), τα αντι-φωσφατάση της τυροσίνης (IA-2 και IA-2 β) και τα αντι-μεταφορέα ψευδαργύρου 8 (αντι ZnT8). Υπάρχει επίσης ισχυρή συσχέτιση με την

αλληλομορφία HLA-DR/DQ καθώς και συνύπαρξη με πολλές άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η νόσος Graves, η νόσος του Addison, η κοιλιοκάκη, η λεύκη, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η μυασθένεια Gravis και η κακοήθης αναιμία, τεκμηριώνοντας το ρόλο που παίζουν οι γενετικοί παράγοντες. [17]

1.7 Παθοφυσιολογία ΣΔΤ2

Όπως αναφέρθηκε ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από συνδυασμό αντίστασης στην ινσουλίνη ή/και ανεπαρκούς έκκρισης της από τα β - κύτταρα του παγκρέατος. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τη σημαντικότερη παθοφυσιολογική διαταραχή της νόσου, μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Στο μυϊκό ιστό είναι υπεύθυνη για μειωμένη μεταφορά γλυκόζης εντός των μυϊκών κυττάρων, μειωμένη σύνθεση γλυκογόνου και αυξημένη πρωτεϊνόλυση. Στο ήπαρ προκαλεί αύξηση της παραγωγής γλυκόζης μέσω αύξησης της γλυκογονόλυσης – γλυκονεογένεσης και μείωση της γλυκογονοσύνθεσης. Στο λιπώδη ιστό είναι αιτία αύξησης της λιπόλυσης και παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων καθώς και προφλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα. Άλλες σημαντικές επιπτώσεις της ινσουλινοαντίστασης είναι η μείωση της μεταγευματικής ροής στο μυϊκό – λιπώδη ιστό καθώς και ο κακός συντονισμός του Κ.Ν.Σ. Τα τελευταία χρόνια η παθοφυσιολογία της νόσου έχει γίνει ακόμα περισσότερο κατανοητή και νέοι παράγοντες φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση της νόσου, πέρα από την έλλειψη και αντίσταση της ινσουλίνης. Σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος της γλυκαγόνης. Πράγματι, η ανεπάρκεια του β - κυττάρου, μέσω μειωμένης παραγωγής ινσουλίνης και συνοδό καταστολή του α - κυττάρου οδηγεί σε

υπεργλυκαγοναιμία και συνεπώς σε υπεργλυκαιμία. Η διαταραχή στην έκκριση και δράση των ινκρετινών , η αυξημένη επαναρρόφηση γλυκόζης από τους νεφρούς και διαταραχές στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (διαταραχές στη ρύθμιση της όρεξης, του κορεσμού, υπερφαγία) έρχονται να συμπληρώσουν το παζλ της παθογένειας του σακχαρώδους διαβήτη, προσφέροντας παράλληλα νέα όπλα στη φαρέτρα μας για την αντιμετώπιση της νόσου με ακόμα πιο εξατομικευμένη - ανθρωποκεντρική προσέγγιση. [3]

1.8 Διάγνωση

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ σύμφωνα με την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (Ε.Δ.Ε.) το 2018 συνοψίζονται ως εξής :

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl μετά από 8ωρη νηστεία ή
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών μετά από δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75 gr ≥ 200 mg/dl (OGTT) ή
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl σε ασθενή με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, πολυδυψία, πολυφαγία, ανεξήγητη απώλεια βάρους) ή υπεργλυκαιμική κρίση [19]

Το θετικό αποτέλεσμα θα πρέπει να επιβεβαιώνεται άλλη μία φορά κατά προτίμηση σε άλλη ημέρα, εκτός και αν συνυπάρχουν συμπτώματα υπεργλυκαιμίας. Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (A.D.A.) προτείνει ως μέθοδο διάγνωσης και την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($HbA1c \geq 6,5\%$) , κάτι το οποίο δεν ασπάζεται η Ε.Δ.Ε. λόγω απουσίας πιστοποιημένων εργαστηρίων στη χώρα μας και την παρουσία πολλών ατόμων με αιμοσφαιρινοπάθειες στη λεκάνη της Μεσογείου.

1.9 Εκτίμηση ινσουλινοαντίστασης

Με τον ορισμό του Μεταβολικού Συνδρόμου στη δεκαετία του '80, ο Reaven [21] πρότεινε για πρώτη φορά ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι υπεύθυνη για διάφορες καρδιομεταβολικές ανωμαλίες (υπεργλυκαιμία, αυξημένα τριγλυκερίδια πλάσματος, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και αρτηριακή υπέρταση) . Σε συνδυασμό με την έξαρση και τη πανδημία της παχυσαρκίας, η αντίσταση στην ινσουλίνη απέκτησε με τον καιρό μεγαλύτερη σπουδαιότητα. Ορισμένα παχύσαρκα άτομα μπορεί να παρουσιάσουν όλες τις μεταβολικές ανωμαλίες, ενώ άλλα άτομα καμία και να ταξινομηθούν ως μεταβολικά φυσιολογικά. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι πάντα παθολογική, και μπορεί να παρατηρηθεί σε φυσιολογικές καταστάσεις όπως η εγκυμοσύνη και η εφηβεία. [22] Έτσι, όπως είναι λογικό, η ανάπτυξη εργαλείων για την ποσοτικοποίηση της ευαισθησίας / αντοχής στην ινσουλίνη ήταν στο επίκεντρο πολλών μελετών. [23]

Υπάρχουν πολλές μέθοδοι και δείκτες για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επί του παρόντος, το υπερινσουλιναϊμικό clamp γλυκόζης (HIEG clamp) και η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (IVGTT) είναι οι πιο αξιόπιστες διαθέσιμες μέθοδοι για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και χρησιμοποιούνται ως πρότυπο αναφοράς. Άλλες απλές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται και από τις οποίες μπορούν να εξαχθούν διάφοροι δείκτες, είναι η HOMA (homeostasis model assessment) και η QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index). Για κλινικές μελέτες, η QUICKI και η Matsuda είναι κατάλληλες, ενώ οι δείκτες HES, McAuley, Belfiore, Cederholm, Avignon και Stumvoll είναι κατάλληλοι για επιδημιολογικούς/ερευνητικούς σκοπούς. [4]

Επιπλέον, το υπερινσουλιναιμικό clamp γλυκόζης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλους τους τύπους πληθυσμών, συμπεριλαμβανομένων των διαβητικών και μη ασθενών, αν και η κατάσταση είναι πιο πολύπλοκη σε τέτοιες περιπτώσεις. Η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης επιτρέπει την αξιολόγηση τόσο της ευαισθησίας στην ινσουλίνη όσο και την έκκριση ινσουλίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης, δεν είναι όμως πρακτική σε άτομα με ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης (διαβητικοί ασθενείς τύπου 1 και 2). Οι δείκτες που προέρχονται από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) προσφέρουν αρκετούς αξιόπιστες πληροφορίες μέσα από αυτήν την απλή δοκιμασία: ανοχή στη γλυκόζη, αντίσταση στην ινσουλίνη έκκριση ινσουλίνης. Ωστόσο, όταν διερευνάται συγκεκριμένα η ευαισθησία στην ινσουλίνη, το OGTT δεν είναι τόσο ακριβές όσο το HIEG clamp. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, στην κλινική πράξη, η αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χρησιμοποιώντας τις διάφορες μεθόδους που αναφέρθηκαν δεν συνιστάται επί του παρόντος. Πράγματι, η αναγνώριση των κλασικών παραγόντων κινδύνου (όπως π.χ. το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, η αρτηριακή πίεση, ο δείκτης μάζας σώματος και η περιφέρεια μέσης) που περιλαμβάνονται στους διάφορους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου παραμένει, προς το παρόν, η αρχή για οποιοδήποτε θεραπευτική αντιμετώπιση. [24]

1.10 Μεταβολικό σύνδρομο – ορισμός – αντιμετώπιση

Το μεταβολικό σύνδρομο (Μ.Σ) παρόλο που είναι γνωστό εδώ και 30 χρόνια (αρχικά γνωστό σαν σύνδρομο Χ) εξακολουθεί ακόμα να αμφισβητείται και συχνά να αναθεωρείται. Αποτελεί ένα παζλ μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν στην

εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) και καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και σε λίπωση του ήπατος (μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και μη αλκοολική στεαοτοηπατίτις) , σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, σύνδρομο υπνικής άπνοιας και διάφορες νεοπλασίες. Βασικά κομμάτια αυτού του παζλ είναι η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Η κοιλιακή παχυσαρκία, φαίνεται να είναι η πηγή δημιουργίας του συνδρόμου. Άλλοι ερευνητές θεωρούν κομβικής σημασίας την ινσουλινοαντίσταση για την δημιουργία του Μ.Σ. ενώ άλλοι ενοχοποιούν το χρόνιο οξειδωτικό stress και το εντερικό μικροβίωμα. Όσον αφορά στη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου, προτείνεται απώλεια σωματικού βάρους, μεσογειακού τύπου διατροφή και στοχευμένη θεραπεία του κάθε παράγοντα κινδύνου. [53] Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρδιολογίας (Α.Η.Α.) του Παγκόσμιου Οργανισμού για το Διαβήτη (IDF) και του Ινστιτούτου NHLBI, το μεταβολικό σύνδρομο διαγιγνώσκεται όταν ο ασθενής έχει 3 από τις 5 ακόλουθες καταστάσεις:

- Γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dl (ή φαρμακευτική αγωγή για υπεργλυκαιμία)
- Αρτηριακή Πίεση $\geq 130/85$ mm Hg (ή θεραπεία για υπέρταση)
- Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl (ή θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία)
- HDL < 40 mg/dl σε άνδρες ή < 50 mg/dl σε γυναίκες (ή θεραπεία με φάρμακο που μειώνει την HDL)
- Περιφέρεια μέσης ≥ 102 cm στους άνδρες ή ≥ 88 cm στις γυναίκες. Αν ασιατικής καταγωγής, ≥ 90 cm στους άνδρες ή ≥ 80 cm στις γυναίκες [54]

1.11 H.Pylori - ιστορική αναδρομή

Το *Helicobacter Pylori* (H.P) ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά στους στομάχους ασθενών με γαστρίτιδα και έλκη το 1982, από τους Drs. Barry Marshall και Robin Warren στη Δυτική Αυστραλία. Εκείνη την εποχή, υπήρχε η αντίληψη ότι κανένα βακτήριο δεν μπορούσε να ζήσει στο όξινο περιβάλλον του ανθρώπινου στομάχου. Σε αναγνώριση της ανακάλυψής τους, οι Marshall και Warren βραβεύτηκαν με το βραβείο Νόμπελ στη Φυσιολογία της Ιατρικής το 2005. [5]

Για να αποδείξει ότι το *H. pylori* προκαλεί γαστρίτιδα ο Marshall ήπια ένα ποτήρι με καλλιέργεια του βακτηρίου. Μερικές ημέρες αργότερα αρρώστησε, με αποτέλεσμα να υποφέρει από ναυτία και εμέτους. Η ενδοσκόπηση μετά από 10 ημέρες αποκάλυψε σημεία γαστρίτιδας και την παρουσία του βακτηρίου, επιβεβαιώνοντας ότι το H.P. ήταν ο αιτιολογικός παράγοντας. Το έργο των Marshall και Warren δεν σταμάτησε όμως εδώ. Συνέχισαν την έρευνα τους με σκοπό να αποδείξουν ότι τα αντιβιοτικά είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία πολλών περιπτώσεων γαστρίτιδας. Το 1987, ένας γαστρεντερολόγος από το Σίδνεϊ ονόματι Thomas Borody επινόησε τη τριπλή θεραπεία για τη θεραπεία των ελκών του δωδεκαδακτύλου, η οποία περιελάμβανε βισμούθιο, τετρακυκλίνες και μετρονιδαζόλη. [6]

Το 1994, το Διεθνές Ινστιτούτο Υγείας καθόρισε ότι τα περισσότερα επαναλαμβανόμενα δωδεκαδακτυλικά και γαστρικά έλκη προκαλούνται από το *H. Pylori* και συνιστούσε να συμπεριληφθούν τα αντιβιοτικά στο θεραπευτικό σχήμα για την θεραπεία τους [7], για να φτάσουμε στις μέρες μας όπου βασική θεραπεία πρώτης γραμμής είναι η «τριπλή θεραπεία» τουλάχιστον μιας εβδομάδας που αποτελείται από αναστολείς αντλίας πρωτονίων και τα αντιβιοτικά κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη. [8]

1.12 Μορφολογία

Το *H. pylori* έχει σχήμα έλικας (εξού και η ονομασία του), είναι Gram-αρνητικό βακτήριο μήκους περίπου 3 μm με διάμετρο περίπου 0,5 μm. Έχει τέσσερα έως έξι μαστίγια στην ίδια θέση, που του προσφέρουν μεγάλη κινητικότητα και τα οποία το βοηθούν στο να βυθιστεί μέσα στο βλεννογόνο του στομάχου και του δωδεκαδαχτύλου, όπου το περιβάλλον είναι λιγότερο όξινο. Έχει επίσης την ικανότητα να παράγει μεγάλες ποσότητες ουρεάσης, ένζυμο που διασπά την ουρία που υπάρχει στο στομάχι σε διοξείδιο του άνθρακα και αμμωνία, μειώνοντας την οξύτητα της περιοχής. [9]

1.13 Παθογένεια

Το *H. pylori* βλάπτει το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο με αρκετούς μηχανισμούς. Η αμμωνία που παράγεται με σκοπό να μειωθεί η τοπική οξύτητα είναι τοξική στα επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και άλλα παράγωγά του βακτηρίου όπως διάφορες πρωτεάσες, η κυτταροτοξίνη A (VacA) και ορισμένες φωσφολιπάσες. Σημαντικός είναι ο ρόλος των μαστοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους προσελκύουν στην περιοχή ουδετερόφιλα, Β και Τ λεμφοκύτταρα καθώς και μακροφάγα. Όλα τα ανωτέρω προσφέρουν το κατάλληλο περιβάλλον στο *H. Pylori* ώστε να επιβιώσει και να προκαλέσει χρόνια φλεγμονή του στομάχου και του δωδεκαδαχτύλου. Η δημιουργία ελκών είναι συνέπεια της φλεγμονής αυτής, κυρίως όταν οι φυσικοί αμυντικοί μηχανισμοί είναι ανίκανοι να προστατεύσουν το βλεννογόνο. [10]

Το βακτήριο παραμένει στο στομάχι για δεκαετίες στους περισσότερους ανθρώπους. Η μόλυνση γίνεται συνήθως στην παιδική ηλικία με κλινική όμως εκδήλωση στην ενήλικη ζωή. Τα περισσότερα άτομα που έχουν μολυνθεί από το *H. Pylori* δεν έχουν

ποτέ κλινικά συμπτώματα, παρά το γεγονός ότι έχουν χρόνια γαστρίτιδα και μόνο το 10-20% αυτών αναπτύσσουν τελικά γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη. Από την άλλη, στο 90% των ατόμων με πεπτικό έλκος ανευρίσκεται το βακτήριο. Η μόλυνση με *H. Pylori* σχετίζεται επίσης με δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου κατά 1-2% και γαστρικό MALT (λιγότερο από 1%). [11]

1.14 Μετάδοση - επιδημιολογία

Η μετάδοση του *H.Pylori* γίνεται άμεσα από άτομο σε άτομο, είτε με την κοπρανοστοματική οδό. Τουλάχιστον ο μισός πληθυσμός του κόσμου έχει μολυνθεί από το βακτήριο, καθιστώντας την πλέον διαδεδομένη μόλυνση στον κόσμο. Είναι ελαφρά πιο κοινό στο αντρικό φύλο και λιγότερο κοινό στη λευκή φυλή. Οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν πολύ υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης από τη Δύση, όπου το ποσοστό εκτιμάται ότι είναι περίπου 25%. [12] Αυτό οφείλεται πιθανώς στις κακές υγειονομικές συνθήκες, σε συνδυασμό με τη χαμηλότερη χρήση αντιβιοτικών για μη σχετικές παθήσεις. Από την άλλη ο χαμηλότερος ρυθμός μόλυνσης στη Δύση αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στις καλύτερες συνθήκες υγιεινής και την ευρεία χρήση αντιβιοτικών. Παρά τα υψηλά ποσοστά μόλυνσης σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, η συνολική συχνότητα της μόλυνσης από τον *H. Pylori* μειώνεται. [13] Μια μετανάλυση του 2017 από τον M.Zamani και τους συνεργάτες του ανέλυσε 183 μελέτες, και περιελάμβανε 410.879 συμμετέχοντες από 73 χώρες και όλες τις ηπείρους. Ο παγκόσμιος επιπολασμός ήταν 44,3% με 50,8% στις αναπτυσσόμενες και 34,7% στις ανεπτυγμένες χώρες. Το μεγαλύτερο ποσοστό ανευρέθηκε στη Νιγηρία (89,7%), το χαμηλότερο στο Γίεμν (8,9%) ενώ η Ελλάδα ακολουθούσε το μέσο όρο των υπόλοιπων Ευρωπαϊκών κρατών, περίπου 20%. Η μόλυνση στο γυναικείο φύλο ήταν

στο 42,7% ενώ στους άντρες στο 46,3% και όπως είναι λογικό οι ενήλικες είχαν μεγαλύτερο επιπολασμό από τα παιδιά με 48,6% και 32,6% αντίστοιχα. [25]

1.15 Διάγνωση

Η διάγνωση της λοίμωξης από *H. Pylori* μπορεί να γίνει με μη επεμβατικές μεθόδους όπως δοκιμασία αναπνοής ουρίας, ταχεία δοκιμασία ουρεάσης, ορολογικές δοκιμασίες, ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα και με βιοψία του βλεννογόνου κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης. Η επιλογή της κατάλληλης δοκιμής εκτιμάται κατά περίπτωση. [14]

1.16 Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας είναι η πλήρης εξάλειψη του μικροοργανισμού. Αν αυτό επιτευχθεί, τα ποσοστά επανεμφάνισης του είναι εξαιρετικά χαμηλά. Οι αποκαλούμενες «τριπλές θεραπείες», συνδυασμοί δηλαδή ενός αντιεκκριτικού παράγοντα με δύο αντιμικροβιακά φάρμακα για 7 έως 14 ημέρες, έχουν εγκριθεί από τον FDA (Food and Drug Administration) ως θεραπεία της νόσου. Τα κύρια αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα σχήματα είναι η αμοξικιλίνη, η κλαριθρομυκίνη, η μετρονιδαζόλη, η τετρακυκλίνη και το βισμούθιο. Ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων αντιμικροβιακών φαρμάκων αυξάνει τα ποσοστά ίασης και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ανθεκτικών στη θεραπεία στελέχη *H. Pylori*. Τα αντιεκκριτικά που χρησιμοποιούνται είναι κυρίως οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) και η ρανιτιδίνη. [14]

Η τριπλή θεραπεία με PPIs, κλαριθρομυκίνη και αμοξικιλίνη ή μετρονιδαζόλη για 14 ημέρες παραμένει η συνιστώμενη θεραπεία σε περιοχές όπου η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη είναι <15% και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό έκθεσης σε μακρολίδη για οποιονδήποτε λόγο. Η τετραπλή θεραπεία με βισμούθιο που αποτελείται από ένα PPI, βισμούθιο, τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη για 10-14 ημέρες είναι ακόμα μια επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής. Είναι ιδιαίτερα ελκυστική επιλογή κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε μακρολίδια ή που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη. Ταυτόχρονη θεραπεία με ένα PPI, κλαριθρομυκίνη, αμοξικιλίνη και μετρονιδαζόλη για 10-14 ημέρες αποτελεί ακόμα μια επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής. Το διαδοχικό σχήμα αποτελείται από PPIs και αμοξικιλίνη για 5-7 ημέρες, ακολουθούμενη από PPIs, κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη για 5-7 ημέρες. Το υβριδικό σχήμα αποτελείται από PPIs και αμοξικιλίνη για 7 ημέρες, ακολουθούμενη από PPIs, αμοξικιλίνη, κλαριθρομυκίνη και μετρονιδαζόλη για 7 ημέρες. Η τριπλή θεραπεία με λεβοφλοξασίνη, αποτελούμενη από PPIs, λεβοφλοξασίνη και αμοξικιλίνη για 10-14 ημέρες, αποτελεί μια ακόμα προτεινόμενη θεραπεία. Τέλος, το διαδοχικό σχήμα με φλουοροκινολόνη που αποτελείται από PPIs και αμοξικιλίνη για 5-7 ημέρες, ακολουθούμενη από PPIs, φλουοροκινολόνη και μετρονιδαζόλη για 5-7 ημέρες είναι ακόμα μια προτεινόμενη επιλογή θεραπείας πρώτης γραμμής. [15]

Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα 7 πιο κοινά θεραπευτικά σχήματα για τη θεραπεία εκρίζωσης του Ελικοβακτηρίου του Πυλωρού

Σχήμα	Περιεχόμενα
Τριπλή θεραπεία με κλαριθρομυκίνη	PPI + αμοξικιλίνη + κλαριθρομυκίνη
Τριπλή θεραπεία με μετρονιδαζόλη	PPI + αμοξικιλίνη + μετρονιδαζόλη
Τετραπλή θεραπεία με βισμούθιο	PPI + μετρονιδαζόλη + τετρακυκλίνη + σκευάσματα βισμούθιου
Τετραπλή θεραπεία χωρίς βισμούθιο	PPI + αμοξικιλίνη + κλαριθρομυκίνη + μετρονιδαζόλη
Διαδοχική θεραπεία	PPI + αμοξικιλίνη για 5 ημέρες και PPI + κλαριθρομυκίνη + μετρονιδαζόλη για τις επόμενες 5 ημέρες
Τριπλή θεραπεία με φλουοροκινολόνη	PPI + αμοξικιλίνη + λεβοφλοξασίνη
Υβριδική θεραπεία	PPI + αμοξικιλίνη για 5 -7 ημέρες και PPI + αμοξικιλίνη + κλαριθρομυκίνη + μετρονιδαζόλη για τις επόμενες 5 - 7 ημέρες

Πίνακας 1. Θεραπευτικά σχήματα εκρίζωσης H.P. [16]

1.17 Σακχαρώδης διαβήτης και ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Η σχέση ανάμεσα σε H. Pylori και σακχαρώδη διαβήτη διερευνήθηκε για πρώτη φορά το 1989 από τους Simon et al [26], οι οποίοι διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός της μόλυνσης από H. Pylori σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν σημαντικά υψηλότερος από τους ασθενείς ελεύθεροι της νόσου (62% έναντι 21%). Συγκεκριμένα η λοίμωξη αυξανόταν παράλληλα με τη συνέχιση του διαβήτη και δεν ακολουθούσε την αύξηση με την ηλικία όπως συμβαίνει και στον γενικό-υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, η μοναδική δοκιμασία που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση του H. pylori ήταν η ταχεία δοκιμασία ουρεάσης και η σύγκριση ανάμεσα στους ασθενείς δεν προσαρμόστηκε στην ηλικία, η οποία είναι ένας πολύ σημαντικός συγχυτικός παράγοντας. Αυτή είναι η πρώτη παρατήρηση στην παγκόσμια βιβλιογραφία σχετικά με τον συσχετισμό μεταξύ H.P. και σακχαρώδη διαβήτη.

1.18 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Υπάρχουν αρκετές θεωρίες για να δικαιολογήσουν την αυξημένη ευαισθησία σε λοίμωξη από H.P. στους διαβητικούς ασθενείς. Καταρχάς, όπως είναι γνωστό στα διαβητικά άτομα πάσχει η κυτταρική και χημική ανοσία με επακόλουθη ευαισθησία ενός ατόμου στις λοιμώξεις, όπως και αυτή από H.P. [27] Δεύτερον, η επαγόμενη από το διαβήτη μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητας και της έκκρισης οξέων μπορεί να προάγει στον αποικισμό παθογόνων οργανισμών και μόλυνσης στο γαστρεντερικό σωλήνα. [28] Τρίτον, η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει χημικές μεταβολές στον γαστρικό βλεννογόνο και να προάγει τον αποικισμό από H. Pylori. [29] Τέλος, τα άτομα με διαβήτη, όπως είναι λογικό εκτίθενται συχνότερα σε διάφορα παθογόνα από τους υγιείς ομολόγους τους καθώς παρακολουθούνται πιο συχνά σε νοσοκομειακές μονάδες. [30] Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η λοίμωξη από τον H. Pylori μπορεί να συμβάλει αυτή καθαυτή στην ανάπτυξη του διαβήτη. Οι παράγοντες που μπορούν να επηρεαστούν από τη μόλυνση είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η γλυκοτοξικότητα, η λιποτοξικότητα, η κυτταρική δυσλειτουργία, η χρόνια φλεγμονή καθώς και γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες. [31]

1.19 H. Pylori και φλεγμονή

Η χρόνια φλεγμονή που συνοδεύει τη μόλυνση με H. Pylori συνδέεται άμεσα με την παθογένεση του ΣΔΤ2. Η ενεργοποίηση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί σε χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή μέσω παραγωγής μεγάλου αριθμού από κυτταροκίνες. Η παραγωγή των τελευταίων όπως έχει ήδη αναφερθεί, παίζει κύριο ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔ. [32] Η φλεγμονή του λιπώδους ιστού θεωρείται ο

βασικότερος παράγοντας στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης, ενώ η αυτοκαταστροφή των β-κυττάρων που προκαλείται από την ιντερλευκίνη (IL)-β ανακόπτει προοδευτικά την έκκριση ινσουλίνης στο ΣΔΤ2. Αυτή η χρόνια φλεγμονή χαρακτηρίζεται από αυξημένη διήθηση μακροφάγων με συνοδό αυξημένη έκφραση χημειοκινών και κυτταροκινών όπως IL-1β, CRP και IL-6 καθώς και παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF). Αυτοί και άλλοι παράγοντες οδηγούν με τη σειρά τους στην ενεργοποίηση κινασών σερίνης που φωσφορυλιώνουν πρωτεΐνες υποστρώματος υποδοχέα ινσουλίνης και δημιουργούν μια κατάσταση ινσουλινοαντίστασης στο λιπώδη ιστό. [33,34] Τέλος σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος του μικροβιώματος στους ασθενείς με φλεγμονή από H.P. Η αυξημένη παραγωγή λιποπολυσακχαρίδων (συστατικό του βακτηριακού τοιχώματος) ενεργοποιεί επίσης τις έμφυτες φλεγμονώδεις διεργασίες που αναφέρθηκαν αυξάνοντας την ινσουλινοαντίσταση. [35]

Παρά τα δεδομένα που έχουμε και που συνδέουν την μόλυνση από H. Pylori , τη χρόνια φλεγμονή και την προδιάθεση σε ΣΔΤ2, υπάρχουν ορισμένα αντιφατικά δεδομένα. Μια μελέτη από τον Jeon et al [36] απέτυχε να βρει κάποια σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων φλεγμονωδών μεσολαβητών (CRP και IL-6) και της λοίμωξης από H. P. ή ΣΔ. Μελέτες από τους Danesh et al [37] και Ridker et al [38] δεν βρήκαν επίσης σημαντική συσχέτιση. Επομένως, απαιτείται περισσότερη διερεύνηση για να προσδιοριστεί εάν τελικά η φλεγμονή που προκαλείται από τη μόλυνση με H. Pylori συμβάλλει στην ανάπτυξη του ΣΔ.

1.20 H. Pylori και ορμόνες

Η γαστρίτιδα που προκαλείται από το H.P. μπορεί δυνητικά να επηρεάσει την έκκριση ορμονών όπως η λεπτίνη, η γκρελίνη, καθώς και την έκκριση γαστρίνης και σωματοστατίνης, προδιαθέτοντας στην εμφάνιση διαβήτη. [39,40] Η γαστρίνη αυξάνει την απελευθέρωση ινσουλίνης μετά τη λήψη τροφής, ενώ η σωματοστατίνη ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας κυρίως αναστέλλοντας την απελευθέρωσή της. [41,42] Συνεπώς, οι ασθενείς με λοίμωξη από H. Pylori θα μπορούσαν να έχουν μεταβολές στην απελευθέρωση ινσουλίνης, καθώς έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις ορού γαστρίνης και μειωμένες σωματοστατίνης. [43] Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι το H. Pylori μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή λεπτίνης και γκρελίνης και έτσι θα μπορούσε να προάγει την παχυσαρκία και την ανάπτυξη του διαβήτη. Η γκρελίνη μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και προωθεί την αύξηση βάρους ενώ η λεπτίνη, η οποία εκφράζεται κυρίως από τα λιποκύτταρα, μειώνει την πρόσληψη τροφής και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας. [44,45] Η μόλυνση με H. pylori έχει αποδειχθεί ότι εξασθενεί την παραγωγή γκρελίνης και ενισχύει την παραγωγή λεπτίνης. Τα χαμηλά επίπεδα γκρελίνης συνδέονται με αυξημένες συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας, ινσουλινοαντίσταση και ΣΔΤ2. [46] Η λεπτίνη έχει επίσης εμπλακεί στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης. [47]

1.21 H. Pylori και ινσουλινοαντίσταση

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών έχει συνδέσει τη λοίμωξη του H. Pylori με την ινσουλινοαντίσταση. [48,49,50,51] Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ανώμαλη έκκρισή της είναι κεντρικά στοιχεία για την ανάπτυξη του ΣΔΤ2 και οι περισσότερες μελέτες

υποστηρίζουν την άποψη ότι η πρώτη προηγείται της ελαττωματικής έκκρισης ινσουλίνης. [52] Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το H.P. μπορεί να προάγει την ινσουλινοαντίσταση μέσω της χρόνιας φλεγμονής και επηρεάζοντας τις γαστρεντερικές ορμόνες που ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης. Οι πρώτες αποδείξεις για μια σχέση μεταξύ χρόνιας λοίμωξης από H. Pylori και ινσουλινοαντίσταση προέκυψαν από μια μελέτη του Aydemir και συνεργάτες [51] που έδειχνε υψηλότερη βαθμολογία (HOMA-IR) score σε άτομα θετικά για H. Pylori . Στη συνέχεια, μια ιαπωνική μελέτη το 2009 που περιλάμβανε μεγάλο πληθυσμό 1107 ασυμπτωματικών ατόμων, έδειξε επίσης ότι το H.P. συνέβαλε σημαντικά και ανεξάρτητα στην ινσουλινοαντίσταση. [49]

Στο ειδικό μέρος θα συζητηθούν όλες οι μελέτες που αφορούν τη σχέση ινσουλινοαντίστασης και H.P. συγκρίνοντας και σχολιάζοντας τα αποτελέσματα της καθεμίας μιας και υπάρχουν διαφορετικά και μερικές φορές ιδιαίτερα αντιφατικά αποτελέσματα.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



2.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να ανασκοπήσει την διεθνή βιβλιογραφία των τελευταίων τριών ετών και να δει κατά πόσο υπάρχει ή όχι συσχέτιση ανάμεσα στο σακχαρώδη διαβήτη και τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Οι ανωτέρω παθήσεις είναι εξαιρετικά συχνές σε όλα τα γεωγραφικά μήκη και πλάτη του κόσμου και απασχολούν όλες τις ηλικίες, όλες τις κοινωνικές ομάδες καθώς και τα δύο φύλα. Η πανδημία της παχυσαρκίας όπως προαναφέρθηκε αποτελεί και θα αποτελέσει μια παγκόσμια πρόκληση για το μέλλον και όπως είναι λογικό το ίδιο θα γίνει και με τον Σακχαρώδη Διαβήτη που όπως φαίνεται ακολουθεί χέρι χέρι την υπερβολική αύξηση του βάρους. Όσον αφορά στη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, φαίνεται πως απασχολεί άνω του 40% του παγκόσμιου πληθυσμού καθιστώντας την μία από τις συχνότερες παθήσεις ανά την υφήλιο. Όπως είναι ευνόητο η διερεύνηση μιας πιθανής σχέσης ανάμεσα στις δύο παθήσεις είναι ιδιαίτερου ιατρικού ενδιαφέροντος καθώς θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικών ερευνών και πιθανών θεραπευτικών παρεμβάσεων. Αν αναλογιστούμε επίσης την πλειάδα άλλων παθήσεων σχετικές με το ΣΔ και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η νεφρική νόσος και οι διάφορες νεοπλασίες οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα για το μέλλον.

2.2 Μέθοδοι

Η συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας έγινε με τη χρήση ηλεκτρονικών μέσων καθώς και έντυπων ιατρικών συγγραμάτων. Για το γενικό μέρος χρησιμοποιήθηκαν ιστότοποι ιατρικού περιεχόμενου όπως το Medscape.com , το UpToDate.com και η πλατφόρμα αναζήτησης Google.com, ενώ από συγγράμματα η «Εσωτερική Παθολογία ΔΕΠ Παθολογίας ΕΚΠΑ» (3η έκδοση 2017) και το «Σακχαρώδης Διαβήτης: Σύγχρονες Απόψεις» (Κυριάκος Καζάκος 2016). Ανάλογα με το κάθε θέμα έγινε στη συνέχεια εμβάθυνση σε συγκεκριμένα και στοχευμένα άρθρα για την συγγραφή του γενικού μέρους. Για το ειδικό μέρος η βιβλιογραφία αναζητήθηκε στη μεγαλύτερη πλατφόρμα αναζήτησης ιατρικών αναφορών και περιλήψεων, τουτέστιν το MEDLINE/PubMed. Η σχετική έρευνα έγινε στις 30 Αυγούστου 2018 , ημέρα Πέμπτη και ώρα 13:00. Στη μηχανή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις «helicobacter pylori OR h.pylori OR H.P. AND diabetes OR diabetes mellitus OR insulin resistance» με ημερομηνία δημοσίευσης από 01/01/2016 έως τις 30/08/2018 . Τα άρθρα τα οποία εμφανίστηκαν ήταν στο σύνολο τους 144 από τα οποία μετά από ανάγνωση της περίληψής τους (abstract) επιλέχτηκαν στο τέλος για πλήρη ανάγνωση και μελέτη τα 33. Από αυτά, χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή της εργασίας τα 25. Αποκλείστηκαν τα άρθρα που ήταν μη σχετικά με το θέμα μας, οι απλές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις καθώς και τα letters to the editor. Τρία άρθρα απορρίφθηκαν επειδή ήταν στην ρώσικη και ιταλική γλώσσα. Χρησιμοποιήθηκε αυτό το χρονικό περιθώριο αναζήτησης με σκοπό η βιβλιογραφία να είναι όσο το δυνατόν πιο πρόσφατη και έγκυρη και επειδή ο σκοπός της εργασίας είναι να περιγράψει την τελευταία διαθέσιμη βιβλιογραφία.

2.3 Αποτελέσματα

Η πρώτη μελέτη με την οποία θα ασχοληθούμε δημοσιεύτηκε στο διαδίκτυο στις 15 Αυγούστου 2015. Πρόκειται για έρευνα στον Κινέζικο πληθυσμό που βασίστηκε στη μελέτη κοορτής Dongfeng – Tongji και μελέτησε τη σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και το διαβήτη, σε άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας. Η μελέτη διεξήχθη σε μεγάλο αριθμό ασθενών (30.810) οι οποίοι χωρίστηκαν ανάλογα το φύλλο, την ηλικία και τη χρήση ή όχι καπνού και αλκοόλ. Η επίπτωση του H.Pylori ήταν 49,6% στο σύνολο των ασθενών ενώ εκείνη του ΣΔΤ2 στο 21,3% στους θετικούς για λοίμωξη και 20,2% στους αρνητικούς. Η λοίμωξη από H.Pylori συνδεόταν με υψηλότερο ρίσκο εμφάνισης ΣΔΤ2 (odds ratio 1,08) κυρίως στις γυναίκες άνω των 65 ετών και δεν υπήρχε συσχέτιση με άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλλο, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Η λοίμωξη είχε θετική συσχέτιση με υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης, ολικής χοληστερόλης, HbA1c , γλυκόζη νηστείας και αντιστρόφως ανάλογη με τα επίπεδα της HDL . Η παραπάνω μελέτη έχει ισχύεις και περιορισμούς. Το πολύ μεγάλο δείγμα (άνω των 30.000) την καθιστά σημαντική και πειστική ενώ ο σχεδιασμός της έγινε ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα μεροληψίας (bias). Από την άλλη μεριά, η ομογένεια του δείγματος όσον αφορά στην ηλικία και τη φυλή ,η χρήση της HbA1c και γλυκόζη νηστείας για τη διάγνωση του ΣΔ χωρίς τη δυνατότητα χρήσης της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης καθώς και η μη μέτρηση της ινσουλινοαντίστασης αποτελούν άξιοι αναφοράς περιορισμοί. [55]

Οι Banzmammoun et al το 2012 – 2013 μελέτησαν στις αρχές του 2016 τη σχέση μεταξύ της λοίμωξης από H.P. και το ΣΔΤ1. Το δείγμα μελέτης αποτελούσαν 80 παιδιά κάτω των 16 ετών με διαβήτη τύπου 1, ενώ την ομάδα ελέγχου (control group) 80

παιδιά της ίδιας κλινικής αλλά ελεύθερα της νόσου. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: 48 (60%) διαβητικοί ασθενείς και 32 (40%) μη διαβητικοί ασθενείς ($p = 0,030$) ήταν θετικοί για λοίμωξη από H.P. Υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας της λοίμωξης και της μεγαλύτερης διάρκειας του διαβήτη ($p < 0.001$), δεν παρατηρήθηκε όμως συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από H. Pylori και άλλων παραγόντων όπως η ηλικία των ασθενών ($p = 0,840$), το επίπεδο της HbA1c ($p = 0,312$), η ηλικία στην οποία διαγνώστηκε ο διαβήτης ($p = 0,800$), η μέση ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης ($p = 0,232$), και η παρουσία συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα ($p = 0,430$). Η μελέτη αυτή έχει δύο περιορισμούς, το μικρό δείγμα και το μικρή περίοδο παρακολούθησης. [56]

Το 2016 δημοσιεύτηκε από τους Ali Kachuei et al μελέτη σε προδιαβητικούς ασθενείς, που σκοπό είχε να μελετήσει την επίδραση της εκρίζωσης του H.P. μετά από θεραπεία δύο εβδομάδων στην ινσουλινοαντίσταση. Επρόκειτο για τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που έγινε την περίοδο 2014 – 2015 στο Ιράν και στην οποία το δείγμα ήταν 49 ασθενείς προδιαβητικοί, θετικοί για λοίμωξη σε H.P. με τη δοκιμασία αντιγόνου στα κόπρανα. Οι μισοί έλαβαν αγωγή με τετραπλό σχήμα εκρίζωσης (ομεπραζόλη, αμοξυκιλλίνη, κλαριθρομυκίνη, βισμούθιο) για 14 ημέρες, ενώ η άλλη ομάδα έλαβε ψευδοφάρμακο (placebo) επίσης για το ίδιο διάστημα. Στη συνέχεια μετρήθηκε η γλυκόζη νηστείας (FPG), η ινσουλίνη νηστείας (FPI), η CRP και οι δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA – IR, HOMA – B, ο δείκτης Matsuda, ο δείκτης ινσουλινογένεσης (insulinogenic) και διάθεσης (disposition). Τα αποτελέσματα έδειξαν στην ομάδα παρέμβασης στατιστικώς σημαντική αύξηση του FPG ($p = 0,045$) της FPI ($p = 0,023$), της HOMA – IR ($p = 0,019$), της HOMA – B ($p = 0,038$) ενώ οι δείκτες Matsuda, insulinogenic και disposition index παρέμειναν αμετάβλητοι. Τα στοιχεία αυτά έδειξαν όχι μόνο μείωση, αλλά και αύξηση στην ινσουλινοαντίσταση στην ομάδα

που έλαβε τη θεραπεία εκρίζωσης. Αυτό θεωρήθηκε παρενέργεια των αντιβιοτικών από το οποίο συμπεράναν ότι η εκρίζωση του H.P. στους προδιαβητικούς δεν οφείλει στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης και την καθυστέρηση εμφάνισης του ΣΔ. Οι κυριότεροι περιορισμοί της μελέτης είναι το μικρό δείγμα καθώς και η απουσία μέτρησης των ινκρετινών μετά τη χορήγηση των αντιβιοτικών, που θα μπορούσαν να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα της μελέτης. [57]

Το Φεβρουάριο του 2016 διενεργήθηκε στην Taiwan ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με σκοπό να διελευκανθεί η σχέση μεταξύ γαστρεοεντερικού μικροβιώματος, λοίμωξης από H.P. και μεταβολικών διαταραχών. Η επίδραση του H. Pylori στο μεταβολισμό της γλυκόζης κρίθηκε αμφιλεγόμενη. Σε μια μελέτη, ασθενείς με δυσπεψία και χρόνια λοίμωξη από H. Pylori είχαν σημαντικά υψηλότερο επίπεδο HbA1c και διαβήτη τύπου 2 στις ηλικίες άνω των 65 ετών, είχαν όμως μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ινσουλινοευαισθησία στις ηλικίες κάτω των 45 ετών. [58] Η μελέτη NHANES αποκάλυψε ότι η μόλυνση με H. Pylori συσχετίζεται επίσης με υψηλότερη HbA1c [59] ενώ αυτή η συσχέτιση δεν υπήρχε σε υγιείς ενήλικες σε αντίστοιχη μελέτη που έγινε στο Λίβανο. [60] Ο Zhou et al από μελέτη τους σε ποντίκια ανέφεραν ότι η μόλυνση με H. pylori προκαλεί ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη. [61] Ο Vafaeimanesh et al θεράπευσαν 93 ασθενείς με ΣΔΤ2 και H. pylori και διαπίστωσαν ότι η εκρίζωση του δεν είχε κανένα ρόλο στον γλυκαιμικό έλεγχο. [62] Αντίθετα, ο Bégué et al πρότειναν ότι η εξάλειψη του H. pylori σε ασθενείς με ΣΔΤ1 θα μπορούσε να οδηγήσει σε βραχυπρόθεσμη μείωση του επιπέδου της HbA1c. [63] Και από αυτή την ανασκόπηση των Yang και Sheu καταλαβαίνουμε πως απαιτούνται περαιτέρω έρευνες και κυρίως μεγάλης κλίμακας για τη διευκρίνιση της συσχέτισης του H. Pylori με το σακχαρώδη διαβήτη. [64]

Το Μάιο του 2016 ο Chen et al δημοσίευσαν μια μελέτη βασισμένη στην κοινότητα (community based study) με σκοπό να ερευνήσουν τη σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη από H.P. και την ανεπάρκεια Βιταμίνης D με την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου (Μ.Σ). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Βορειανατολική Ταιβάν από το Μάρτιο του 2014 έως τον Αύγουστο του 2015 και πήραν μέρος 2113 ασθενείς (792 άντρες και 1321 γυναίκες). Θετικά για λοίμωξη από H.P. ήταν τα άτομα που είχαν θετική δοκιμασία αναπνοής ουρίας ενώ για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου ελήφθησαν υπόψιν τα κριτήρια ATP III. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: Οι ασθενείς με Μ.Σ. ήταν πιο ηλικιωμένοι και είχαν αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία και αυξημένο HOMA – IR καθώς και υψηλότερα ποσοστά από λοίμωξη από H.P. σε σχέση με αυτούς χωρίς Μ.Σ. Τα επίπεδα βιταμίνης D ήταν ίδια και στις δύο ομάδες ασθενών. Οι πιθανότητες εμφάνισης Μ.Σ. ήταν μεγαλύτερες για τα άτομα με θετική δοκιμασία ουρίας (odds ratio 1.503) σε σχέση με τους αρνητικούς, μεγαλύτερες για τα άτομα με ανεπάρκεια βιταμίνης D (odds ratio 1.423) από αυτούς με επάρκεια, ενώ οι ασθενείς με ταυτόχρονη θετική δοκιμασία αναπνοής ουρίας και ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν ακόμα μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης Μ.Σ. (odds ratio 2.140) σε σχέση με εκείνους ελεύθερους από λοίμωξη από H.P. και φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D. Οι κυριότεροι περιορισμοί της μελέτης είναι η σχετικά μεγάλη ηλικία του δείγματος (μέσος όρος 56.4 έτη) , η επιλογή από συγκεκριμένη περιοχή της χώρας και η μη διενέργεια ενδοσκοπικού ελέγχου για ανεύρεση πιθανής νεοπλασίας ή άλλης βλάβης που θα μπορούσε να αλλοιώσει τα αποτελέσματα. [65]

Το καλοκαίρι του 2016 ο Yang et al δημοσίευσαν μία κλινική μελέτη με σκοπό να δουν κατά το πόσο η λοίμωξη από H.Pylori συνδέεται με την επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου (Μ.Σ). Πήραν μέρος 191 ασθενείς (133 άνδρες και 58 γυναίκες) κινέζικης καταγωγής και μεγάλης ηλικίας (μέσος όρος 73,19 ετών) στους οποίους έγινε

διάγνωση για λοίμωξη από H.P. μέσω γαστροσκόπησης και εν συνεχεία εκτιμήθηκε η παρουσία ή μη του M.Σ. σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP ATP III. Το ποσοστό με λοίμωξη ήταν 41,89% (44,36% άντρες και 36,21% γυναίκες). Οι ασθενείς με λοίμωξη είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ ,γλυκόζη νηστείας και επιπολασμό ΜΣ ($p < 0.01$) ενώ ο ΔΜΣ, η λοίμωξη από H.P., η ολική χοληστερόλη και ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν στατιστικά σημαντικά συνδεδεμένα με την εμφάνιση του ΜΣ ($p < 0.01$) . Σαν περιορισμούς στη μελέτη θα μπορούσαν να αναφερθούν το μικρό σχετικά δείγμα, η έλλειψη follow up καθώς και η μη μέτρηση των ινκρετινών και των κυταροκινών. [66]

Τον Ιούνιο του 2016 έγινε στην Ανκόνα της Ιταλίας μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη για να εκτιμηθεί η σχέση ανάμεσα στην εκρίζωση του H.P. και την ομοίωση της γλυκόζης στους διαβητικούς τύπου 2. Έλαβαν μέρος 154 ασθενείς, θετικοί για λοίμωξη από H.P. μέσω της αναπνευστικής δοκιμασίας ουρίας και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία έλαβε θεραπεία εκρίζωσης με τριπλό σχήμα (εσομεπραζόλη, κλαριθρομυκίνη, αμοξυκυλλίνη) και η άλλη έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo). Μετρήθηκαν στην αρχή και μετά από τέσσερις εβδομάδες μεταβολικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες και τα αποτελέσματα ήταν τα ακόλουθα: Στην ομάδα που έλαβε placebo δεν υπήρχε καμία αλλαγή όπως ήταν αναμενόμενο ενώ στην ομάδα παρέμβασης η ινσουλίνη νηστείας μειώθηκε σημαντικά ($p = 0.004$) όπως και το HOMA – IR ($p < 0.001$) , αυξήθηκαν τα επίπεδα του Kitt [(insulin tolerance test) $p = 0.041$] αποδεικνύοντας βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ($p = 0.138$) . Ίδια στατιστικώς σημαντική διαφορά – βελτίωση βρέθηκε και με τους δείκτες φλεγμονής μετά τη θεραπεία για H.P. Συγκεκριμένα μειώθηκαν σημαντικά ο αριθμός των WBC ($p < 0.001$), των NEUT ($p < 0.001$), της hsCRP ($p = 0.004$), του IL – 6 ($p = 0.004$), του TNF-a ($p=0.01$) και του ινωδογόνου ($p = 0.003$) Σημαντικός περιορισμός της μελέτης

αποτελεί ο μικρός αριθμός του δείγματος καθώς και το μικρό follow up (4 εβδομάδες). [67]

Τον Ιούλιο του 2016 δημοσιεύτηκε από τους Urala et al μία μεγάλη μεταανάλυση με σκοπό να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη από H.P. και το Μ.Σ. καθώς και διάφορες άλλες μεταβολικές παραμέτρους. Συμπεριλήφθηκαν στο σύνολο 18 μελέτες που περιελάμβαναν 27,544 ασθενείς. Ανευρέθηκε στατιστικώς σημαντική σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.pylori και μεταβολικό σύνδρομο (odds ratio 1.34) ενώ στα θετικά για λοίμωξη άτομα υπήρχε στατιστικώς σημαντική αύξηση στη γλυκόζη νηστείας (MD = 2.37 $p= 0.04$), στα τριγλυκερίδια (MD = 8.12 $p = 0.04$), στο ΔΜΣ (MD 0.30 $p < 0.01$), στη ΣΑΠ (MD = 2.88 $p = 0.01$), στο HOMA – IR (MD = 0.38 $p = 0.03$) και μείωση της HDL – C (MD = - 2.43 $p < 0.01$). Στα θετικά της μελέτης είναι το πολύ μεγάλο δείγμα και η ετερογένεια του, ενώ σαν περιορισμός ότι η ανωτέρω μεταανάλυση στηρίζεται αποκλειστικά σε μελέτες παρατήρησης. Επίσης για τον ορισμό του ΜΣ χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά κριτήρια στις διάφορες μελέτες. [68]

Τον Σεπτέμβριο του 2016 δημοσιεύτηκε μία έρευνα από κινέζους ερευνητές, με σκοπό να μελετηθεί η σχέση μεταξύ της λοίμωξης από H.P. και της ινσουλινοαντίστασης. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν αρσενικά ποντίκια, κάποια από τα οποία μολύνθηκαν με H.P. ενώ άλλα όχι, σε όλα όμως στη συνέχεια χορηγήθηκε δίαιτα πλούσια σε λιπαρά. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα ακόλουθα: Όπως είναι λογικό και στις δύο ομάδες υπήρξε αύξηση του βάρους, σε εκείνα όμως με λοίμωξη ήταν μεγαλύτερη και ακόμα μεγαλύτερη ήταν η αύξηση της περιμέτρου μέσης και του σπλαχνικού λίπους, δείκτες αύξησης της κεντρικής παχυσαρκίας. Επίσης η γλυκόζη νηστείας, τα επίπεδα ινσουλίνης και η ινσουλινοαντίσταση (HOMA – IR) ήταν μεγαλύτερα στα ποντίκια με λοίμωξη, όπως και τα επίπεδα της ρεσιτίνης, της λεπτίνης και του GIP. Όλα τα ανωτέρω δείχνουν την σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη από

H.P. και στην ινσουλινοαντίσταση. Όσον αφορά στο μικροβίωμα εντέρου, η μελέτη έδειξε πως τα ποντίκια με λοίμωξη είχαν περισσότερα Firmicutes και Proteobacteria και λιγότερα Bacteroidetes και Verrucomicrobia .Τέλος, οι δείκτες φλεγμονής IL 1-β IL-6 και TNF – α δεν παρουσίαζαν μεγάλη μεταβολή στις δύο ομάδες. [69]

Τον Νοέμβριο του 2016 δημοσιεύτηκε από τους Kim et al μια μεγάλη cross sectional μελέτη με στόχο να ερευνηθεί η σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην έρευνα πήραν μέρος 37,263 υγιείς ασθενείς από την Κορέα κατά τη διάρκεια ελέγχου ρουτίνας. Για τη διάγνωση της λοίμωξης χρησιμοποιήθηκε ορολογικός έλεγχος με IgG αντισώματα και μετρήθηκαν όλοι οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και αύξηση σε ολική χοληστερόλη ($p < 0.001$) , LDL – C ($p < 0.001$) , διαστολική αρτηριακή πίεση ($p = 0.001$) και μείωση της HDL – C ($p < 0.001$) τα οποία έχουν σαν αποτέλεσμα την αθηροσκλήρωση. Από την άλλη μεριά, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στη λοίμωξη και άλλους παράγοντες όπως ο ΔΜΣ ($p = 0.064$) , η περίμετρος μέσης ($p = 0.058$), η ΣΑΠ ($p = 0.179$) , η γλυκόζη νηστείας ($p = 0.142$) η HbA1c ($p = 0.159$) και τα τριγλυκερίδια ($p = 0.543$). Στα αξιοσημείωτα της μελέτης είναι το μεγάλο δείγμα μελέτης (πάνω από 37.000 άτομα) ενώ περιορισμοί αποτελούν το ότι η διάγνωση της λοίμωξης έγινε με ορολογικά τεστ , ενώ δεν ελήφθησαν καθόλου υπόψιν στη μελέτη οι διαιτητικοί παράγοντες. [70]

Τον Νοέμβριο του 2016 δημοσιεύτηκε μία cross sectional μελέτη με σκοπό να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και πιθανές μεταβολές στο μεταβολισμό των υδατανθρακών, το λιπιδαιμικό προφίλ και τους δείκτες φλεγμονής σε νοσογόνα παχύσαρκα άτομα. Το δείγμα αποτελούσαν 416 νεαρά άτομα από την Ισπανία κατά την προετοιμασία τους για βαριατρικό χειρουργείο, την περίοδο ανάμεσα

σε Ιούλιο 2010 και Ιούνιο 2014. Η διάγνωση για λοίμωξη από H.P. γινόταν μέσω γαστροσκόπησης και συνοδού βιοψίας άντρου, ενώ σε 93 άτομα διενεργήθηκε και βιοψία ήπατος. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από H.P. ήταν στο 69,5% για το δείγμα μας χωρίς διαφορά στα άτομα με ή χωρίς ΣΔΤ2 ($p = 0.908$), ήταν όμως πολύ μεγαλύτερος στα άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ σε σχέση με εκείνα με μικρότερο ($71,7\% \text{ vs } 60\%$, $p = 0.041$). Όσον αφορά στο μεταβολικό προφίλ και στους δείκτες φλεγμονής, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο άτομα θετικά για λοίμωξη από H.P. συγκριτικά με τα αρνητικά. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν: γλυκόζη νηστείας ($p = 0.304$), HbA1c ($p = 0.498$), HOMA – IR ($p = 0.691$), ολική χοληστερόλη ($p = 0.128$), HDL – C ($p = 0.121$), LDL – C ($p = 0.409$), τριγλυκερίδια ($p = 0.623$), CRP ($p = 0.130$) ΤΚΕ ($p = 0.192$) WBC ($p = 0.531$) και Φερριτίνη ($p = 0.755$). Τέλος, ο επιπολασμός για ΜΑΛΝΗ στους ασθενείς με και χωρίς λοίμωξη ήταν παρόμοια ($91,4\% \text{ vs } 86,6\%$, $p = 0.499$). Σημαντικοί περιορισμοί της μελέτης ήταν η ομοιογένεια του δείγματος καθώς και το νεαρό της ηλικίας του. [71]

Τον Ιανουάριο του 2017 δημοσιεύτηκε άρθρο από την Ταιβάν με σκοπό να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα μεταξύ λοίμωξης από H.P., γαστρικής ατροφίας και επίπτωσης του διαβήτη. Όπως έχει προαναφερθεί το H.P. προάγει τη γαστρική ατροφία και την εμφάνιση ΣΔ. Τα στοιχεία ελήφθησαν από μία μεγάλη μελέτη κοορτής που έγινε στην Ταιβάν από το 2006 έως το 2012, σε 855 ασθενείς άνω των 18 ετών. 306 (36%) άτομα ήταν θετικά για λοίμωξη και 78 (9%) διαγνώστηκαν με γαστρική ατροφία στην αρχή της μελέτης. Στο follow – up που ακολούθησε τα επόμενα 3.4 ± 1.6 έτη, 73 ασθενείς ανέπτυξαν ΣΔΤ2. Σε αυτή την έρευνα η γαστρική ατροφία ήταν στατιστικώς σημαντικά συνδεδεμένη με την ηλικία και τους υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG ενάντια του H.P. ($p < 0.0001$ και στα δύο) ενώ για το άρρεν φύλο η συσχέτιση ήταν οριακή ($p = 0.050$). Ούτε ο $\Delta\text{ΜΣ}$, η γλυκόζη νηστείας, η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη, η HbA1c,

το HOMA2 – IR , ο HOMA-β και η hsCRP έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά με τη γαστρική ατροφία (όλα $p > 0.05$). Επίσης τα άτομα με χαμηλά επίπεδα πεψινογόνου ορού (δείκτης γαστρικής ατροφίας) είχαν μικρότερο ρίσκο εμφάνισης Σακχαρώδους Διαβήτη σε σχέση με εκείνα με υψηλά (HR 1.86 , $p < 0.05$) .Τέλος, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από H.P. και επίπτωσης Σ.Δ. (HR 0.98) . Σημαντικός περιορισμός της μελέτης αποτελεί η έλλειψη γνώσεων για εκκρίωση ή όχι της λοίμωξης από μέρους των ασθενών, κάτι που θα άλλαζε τα αποτελέσματα της μελέτης. [72]

Τον Φεβρουάριο του 2017 δημοσιεύτηκε από τους Urala et al μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση με σκοπό να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα σε εκκρίωση του H.P. και διάφορους μεταβολικούς παράγοντες. Τα δεδομένα που στο τέλος μελετήθηκαν ήταν από 5 μελέτες και περιελάμβαναν 934 ασθενείς. Τα αποτελέσματα ήταν τα ακόλουθα: Η εκκρίωση της λοίμωξης (αρνητική δοκιμασία αναπνοής ουρίας και αντιγόνο κοπράνων) επέφερε στατιστικά σημαντική αύξηση του ΔΜΣ (MD : 0.36 kg/m² , 95% CI: 0.11 – 0.60) και του σωματικού βάρους (MD : 1.12 kg , 95% CI : 0.76 – 1.47), δεν υπήρχε ωστόσο συσχέτιση με την περίμετρο μέσης (MD : 0.86 cm , 95 % CI : -0.73 – 2.45). Όσον αφορά στους μεταβολικούς παράγοντες, δεν υπήρχε συσχέτιση με τη γλυκόζη νηστείας (MD : - 0.17 mg/ dl , 95% CI : -2.69 – 2.37), την ινσουλινοαντίσταση μέσω μέτρησης του HOMA – IR (MD : - 0.52 cm , 95% CI : - 1.47 – 0.42) , την HDL – C (MD : 1.10 mg / dl , 95% CI : - 0.93 – 3.13), την LDL – C (MD :- 4.50 mg/dl , 95% CI : - 11.25 – 2.25), τα τριγλυκερίδια (MD : - 5.00 mg/dl ,95% CI : - 23.8 – 13.9) και τη CRP (MD: -1.07 mg/l , 95% CI : - 2.45 – 0.36) . Στους περιορισμούς της μελέτης θα αναφέρουμε το μικρό αριθμό μελετών, το ετερογενές δείγμα καθώς και την μη μέτρηση των διαφόρων ορμονών όπως η γκρελίνη , λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. [73]

Τον Φεβρουάριο του 2017 δημοσιεύτηκε μια case control μελέτη της Νιγηρίας με σκοπό να μελετηθεί η λοίμωξη από H.P. και συνοδά συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό. Το δείγμα αποτελούσαν 100 διαβητικοί και 100 ελεύθεροι νόσου από το Λάγος στους οποίους η λοίμωξη επιβεβαιωνόταν με αντιγόνο στα κόπρανα και στους οποίους δινόταν ένα ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση συμπτωμάτων από το πεπτικό, 3 μήνες πριν την ένταξη στη μελέτη. Η λοίμωξη με H. Pylori ανιχνεύθηκε στο 18% των ασθενών με ΣΔ και στο 13% της ομάδας ελέγχου, ωστόσο δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($\chi^2 = 0,954$, $p = 0,329$). Η λοίμωξη δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τη δυσπεψία και στις δύο ομάδες ($\chi^2 = 2.198$, $p = 0.138$) ούτε με συμπτωματολογία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ($\chi^2 = 3.742$, $p = 0,053$). Το ίδιο ίσχυε και για τα άλλα συμπτώματα του ανώτερου γαστρεντερικού (δυσφαγία, ερυγές, έμετοι, ναυτία, αίσθημα πληρότητας, εύκολος κορεσμός, κοιλιακή διάταση, φούσκωμα) στην ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου ($\chi^2 = 0.157$, $p = 0.203$). Σημαντικός περιορισμός της μελέτης αποτελεί το ιδιαίτερα μικρό δείγμα. [74]

Το Μάιο του 2017 δημοσιεύτηκε μελέτη από τη Ταιβάν με σκοπό να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. σε διαβητικούς ασθενείς και στο βαθμό της γαστρικής φλεγμονής, η οποία όπως γνωρίζουμε προδιαθέτει σε νεοπλασίες. Πήραν μέρος 797 ασθενείς με ΣΔΤ2, 264 από τους οποίους είχαν λοίμωξη και 129 υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπικό έλεγχο ανωτέρου πεπτικού από όπου ελήφθησαν βιοψίες. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι άντρες με ΣΔΤ2 είχαν υψηλότερα score οξείας/χρόνιας φλεγμονής στο σώμα από ότι οι μη διαβητικοί ($p < 0.05$) ενώ οι γυναίκες με ΣΔΤ2 είχαν υψηλότερα score χρόνιας φλεγμονής στο άντρο από ότι η ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$) και επίσης οι άντρες είχαν υψηλότερο Δείκτη Επικρατέστερης Γαστρίτιδα στο Σώμα (Corpus – predominant Gastritis Index CGI) από ότι οι γυναίκες ($p < 0.05$). Ο ανωτέρω δείκτης αποτελεί πρώιμο ιστολογικό δείκτη γαστρικής

νεοπλασίας. Τέλος, φάνηκε πως το άρρεν φύλο (odds ratio : 2,28, 95% 1,11-4,69, $p = 0,025$) και η μη χρήση ινσουλίνης (odds ratio : 0,33, 95% 0,15-0,74, $p = 0,007$) ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες για την παρουσία CGI στους διαβητικούς τύπου 2 με λοίμωξη από H.P. Στους περιορισμούς της μελέτης μπορούμε να αναφέρουμε ότι δεν ελήφθησαν υπόψιν άλλοι παράγοντες κινδύνου για το γαστρικό καρκίνο όπως το κάπνισμα, διαιτητικές συνήθειες και ΔΜΣ καθώς και η λήψη άλλων υπογλυκαιμικών φαρμάκων πέραν της ινσουλίνης. [75]

Το Μάιο του 2017 δημοσιεύτηκε από τους Alzahrani et al μελέτη case – control με σκοπό να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ μόλυνσης από H. Pylori και κινδύνου εμφάνισης διαβήτη, σε ενήλικες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη του Προγράμματος Πρόληψης του Διαβήτη (Diabetes Prevention Program DPP) που διενεργήθηκε στις Η.Π.Α. μεταξύ 1996 και 2001, ήταν ηλικία ≥ 25 ετών, ΔΜΣ ≥ 24 kg/m², γλυκόζη νηστείας 95 – 125 mg/dl και γλυκόζη μετά από OGTT μεταξύ 140 – 199 mg/dl. Στην μελέτη πήραν μέρος 3,234 ασθενείς από τους οποίους κατά το follow up 2.6 ετών, 421 ανέπτυξαν ΣΔΤ2 και αποτέλεσαν την ομάδα μελέτης, ενώ άλλοι 421 με ίδια χαρακτηριστικά (έθνος, ηλικία, φύλο, χρόνος follow up και διατροφικές συνήθειες) χρησιμοποιήθηκαν σαν ομάδα ελέγχου. Η διάγνωση για λοίμωξη από H.P. έγινε μέσω ορολογικού ελέγχου σε δείγματα που είχαν κρατηθεί κατά την πρώτη επίσκεψη στην αρχή της μελέτης. Όπως φάνηκε, στα άτομα που ανέπτυξαν διαβήτη, 40 % είχαν θετικά αντισώματα για H.P. στην πρώτη επίσκεψη ενώ το ίδιο ποσοστό στην ομάδα ελέγχου κυμάνθηκε στο 39%, δεν υπήρχε δηλαδή στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε λοίμωξη και επίπτωση ΣΔ (odds ratio 1.04 (95% CI, 0.77 - 1.40)). Τέλος, η ευαισθησία στην ινσουλίνη (insulin sensitivity index), η έκκριση ινσουλίνης (corrected insulin response) και ο δείκτης διάθεσης μετά από OGTT (disposition index – like measure from OGTT) δεν είχαν στατιστικώς σημαντική

διαφορά στις δύο ομάδες (αντίστοιχα $p = 0.53$, $p = 0.08$ και $p = 0.17$) Στα θετικά της μελέτης περιλαμβάνεται το αρκετά ανομοιογενές δείγμα (πάνω από 20 πολιτείες της ΗΠΑ) ενώ στα αρνητικά το μικρό follow up και η γνώση λήψης ή όχι αντιβιοτικής αγωγής, τα οποία θα μπορούσαν να αλλοιώσουν σημαντικά τα αποτελέσματα της μελέτης. [76]

Τον Αύγουστο του 2017 δημοσιεύτηκε μια πολύ σημαντική μετανάλυση από τους Li Jun – Zhen et al με σκοπό να μελετηθεί ο επιπολασμός του H.P. στους ασθενείς με ΣΔΤ1 και ΣΔΤ2. Η έρευνα έγινε σε PubMed, Embase database, Cochrane Library, Google Scholar, Wanfang Data, China national knowledge database και Sinomed σε άρθρα από τον Ιανουάριο του 1996 έως τον Ιανουάριο του 2016. 783 μελέτες ανευρέθησαν , 79 όμως συμπεριλήφθηκαν στην μετανάλυση σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού. Το δείγμα ήταν αρκετά μεγάλο (57.397 ασθενείς) με συνολικό επιπολασμό λοίμωξης από H.P. στο 49,7% (28.542 ασθενείς). Ο επιπολασμός της H.P. λοίμωξης στους διαβητικούς ασθενείς ήταν 54.9% , πολύ υψηλότερος από τους μη διαβητικούς (47.5 %) με στατιστικά σημαντική απόκλιση στις δύο ομάδες (odds ratio 1.69 , 95% CI : 1.47 – 1.95 , $p < 0.001$) . Η διαφορά ήταν πολύ σημαντική μεταξύ ατόμων μεΣΔΤ2 και μη διαβητικούς (odds ratio = 2.05) ,όχι όμως ανάμεσα σε άτομα με ΣΔΤ1 και μη διαβητικούς (OR = 1.23 , 95% CI : 0.77 – 1.96 , $p = 0.38$) Στους περιορισμούς της ανωτέρω μελέτης, συγκαταλέγονται η μεγάλη ετερογένεια των ασθενών, η μεγάλη διαφορά στη μεθοδολογία της κάθε έρευνας, καθώς και το ότι μόνο 3 από τις 79 μελέτες ήταν προοπτικές. [77]

Τον Αύγουστο του 2017, δημοσιεύτηκε μεγάλη πληθυσμιακή cross – sectional μελέτη με σκοπό να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα σε H.P. λοίμωξη, γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη και στο Σακχαρώδη Διαβήτη κατά ηλικία και ΔΜΣ. Πήραν μέρος 147,936 άτομα από το Ισραήλ μεταξύ 25 – 95 ετών , τα οποία υποβλήθηκαν σε

δοκιμασία αναπνοής ουρίας την περίοδο 2002 – 2012. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ηλεκτρονικά, από αρχεία της Υπηρεσίας Υγείας Maccabi (Maccabi Health Service) . Θετικά για λοίμωξη από H.P. ήταν 76,965 άτομα (52%) , για Σακχαρώδη Διαβήτη 12,207 (8.3%) , για γαστρίτιδα 50,035 (33.8%) , γαστρικά έλκη 3153 (2.1%) και 10.366 για έλκη δωδεκαδακτύλου (7%). Ο αριθμός των παχύσαρκων με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ήταν 25,910 (17,5%). Ο επιπολασμός της λοίμωξης από H.P. αυξανόταν από 48.2% στις ηλικίες 25 – 29 σε 55.1% και 56.9% στις ηλικίες 30 -39 και 40 – 49 αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της λοίμωξης ήταν όμοιος στα δύο φύλα, υψηλότερος με την αύξηση του $\Delta\text{ΜΣ}$ και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Ο $\Sigma\Delta$ ήταν επίσης πιο κοινός στα πιο ηλικιωμένα άτομα και με μεγάλο $\Delta\text{ΜΣ}$. Η συνολική συσχέτιση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και $\Sigma\Delta$ ήταν σχεδόν μηδενική (aOR 1.05 , 95% CI 1.01 – 1.10) , ήταν όμως στατιστικά σημαντική σε ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$ (aOR 1.17, 95% CI 1.04 – 1.29) . Τέλος , σημαντική ήταν η συσχέτιση ανάμεσα σε $\Sigma\Delta$ και γαστρικά – δωδεκαδακτυλικά έλκη , αντίστοιχα (aOR 1.20 95% CI 1.06 – 1.34) και (aOR 1.20 95% CI 1.12 – 1.28). Σημαντική ισχύ στην μελέτη αποτελεί το εξαιρετικά μεγάλο δείγμα και το γεγονός πως η διάγνωση για λοίμωξη από H.P. έγινε με δοκιμασία αναπνοής ουρίας, η οποία αποτελεί εξέταση υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας. Στους περιορισμούς είναι ότι η μελέτη βασίστηκε σε ηλεκτρονικά δεδομένα τα οποία ελήφθησαν αρχικά καθαρά για διοικητικούς σκοπούς , αρκετά στοιχεία ήταν ελλιπή, ενώ οι διάφορες διαγνώσεις για γαστρίτιδα και πεπτικά έλκη ετέθησαν σύμφωνα με καταγεγραμμένα ICD – 10 στα ηλεκτρονικά αρχεία που χρησιμοποιήθηκαν. [78]

Τον Αύγουστο του 2017 δημοσιεύτηκε από τους Zhou et al προοπτική μελέτη κοορτής με σκοπό να ερευνηθεί η σχέση ανάμεσα σε H.P. λοίμωξη και ρίσκο εμφάνισης $\Sigma\Delta$ μακροπρόθεσμα. Το τελικό δείγμα αποτελούσαν 2085 κινέζοι ασθενείς οι οποίοι

μελετήθηκαν από το 2002 έως το 2012 για να προσδιοριστεί η εμφάνιση ή όχι ΣΔ. Κατά την αρχή της μελέτης και είτε το 2007 είτε το 2012 (follow up) ελήφθη αίμα για να ανευρεθεί η λοίμωξη από H.P. μέσω θετικού ορολογικού ελέγχου (αντισώματα έναντι του H.Pylori) . Η μέση ηλικία των συμμετέχοντων ήταν τα 57 έτη το 2002, 1214 (58.2 %) ήταν γυναίκες, με οροθετικότητα στο 57.9% (1208 ασθενείς) το 2002. Οι θετικοί για λοίμωξη είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ ($p = 0.005$) , χαμηλή HDL – C ($p < 0.001$) , αρτηριακή υπέρταση ($p = 0.003$) και χαμηλότερη μόρφωση ($p = 0.038$). Μετά από πολυπαραγοντικές προσαρμογές , η θετικότητα για λοίμωξη από H.P. βρέθηκε να σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ μακροπρόθεσμα (RR 0.78 , 95% CI 0.63 – 0.97 , $p = 0.022$) Επίσης , στους ασθενείς με επίμονα θετικά αντισώματα και το 2002 και το 2007 , η λοίμωξη βρέθηκε να σχετίζεται με μικρότερο ρίσκο εμφάνισης ΣΔ (RR 0.61 , 95% CI 0.41 – 0.93 , $p = 0.020$). [79]

Τον Νοέμβριο του 2017 δημοσιεύτηκε από τους Mokhtare et al, μία μελέτη παρέμβασης με σκοπό να βρεθεί η συσχέτιση ανάμεσα σε εκρίζωση του H.P. και στα διάφορα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Η μελέτη έγινε σε Ιρανούς ενήλικες με λειτουργική δυσπεψία (σύμφωνα με τα κριτήρια της Ρώμης III) την περίοδο Απρίλιος έως Σεπτέμβριος του 2015, οι οποίοι διαγιγνώστηκαν με λοίμωξη από H.P. μέσω βιοψίας, ταχεία δοκιμασία ουρεάσης, δοκιμασία αναπνοής ουρίας, ορολογικός έλεγχος, και αντιγόνο στα κόπρανα. Στη συνέχεια έλαβαν τριπλή αγωγή εκρίζωσης με ομεπραζόλη, αμοξυκυλλίνη και κλαριθρομυκίνη για δύο εβδομάδες και επανεκτιμήθηκαν τρεις μήνες μετά την θεραπεία εκρίζωσης. Από τους 110 ασθενείς που ξεκίνησαν 91 ολοκλήρωσαν τη μελέτη, με μέση ηλικία τα 41.23 έτη , ενώ το 62.6 % ήταν γυναίκες. Οι ερευνητές κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα: Το συνολικό ποσοστό επιτυχούς εκρίζωσης ήταν 61,5%. Σημαντικές διαφορές στην ολική χοληστερόλη ($180,7 \pm 34$ vs $172,1 \pm 28$, $p = 0,001$), LDL - C ($107,0 \pm 25$ vs $100,8 \pm 20$,

$p < 0,001$), HDL - C ($46,2 \pm 8,7$ vs $48,9 \pm 8,6$, $p < 0,001$), γλυκόζη νηστείας ($93,7 \pm 12$ vs $90,9 \pm 10$, $p = 0,001$), HbA1c ($5,37 \pm 0,52$ vs $5,25 \pm 0,53$, $p = 0,006$) και σε περίμετρο μέσης ($92,2 \pm 14$ vs $91,4 \pm 13,9$, $p = 0,03$) βρέθηκαν μετά το πέρας της θεραπείας. Το σωματικό βάρος, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση καθώς τριγλυκερίδια παρέμειναν χωρίς ιδιαίτερες αλλαγές (όλα $p > 0.05$). [80]

Το Φεβρουάριο του 2018 δημοσιεύτηκε μέλετη από τους Mahram et al, με σκοπό να διερευνηθεί η σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και διάφορους καρδιαγγειακούς παράγοντες. Η μελέτη περιελάμβανε 271 ενήλικες που επισκέφτηκαν μια κλινική του Αφγανιστάν, την περίοδο Απρίλιο έως Ιούλιο του 2017, με τη διάγνωση να γίνεται μέσω ορολογικής δοκιμασίας (IgG αντισώματα) και οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα: Η μέση ηλικία των ασθενών με H. Pylori λοίμωξη ήταν τα $51,0 \pm 17,6$ έτη. Οι ασθενείς με υπέρταση είχαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό λοίμωξης σε σύγκριση με τους μη υπέρτασικούς ($p < 0,001$), όπως οι ασθενείς με ΔΜΣ ≥ 25 ($p = 0,03$) και οι καπνιστές ($p = 0,04$). Οι ασθενείς με H.P. είχαν επίσης αυξημένα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($144,1 \pm 26,3$ vs $121,3 \pm 16,3$ mm Hg και $92,8 \pm 15,8$ vs $80,5 \pm 9,8$ mm Hg, $P < 0,001$ αντίστοιχα). Το ποσοστό της μόλυνσης σε ασθενείς με ΣΔ ήταν σημαντικά υψηλότερο από εκείνο των ασθενών χωρίς ($42,8\%$ vs $11,0\%$, $p < 0,001$). Οι ασθενείς με H. Pylori είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας ($124,2 \pm 36,6$ vs $115,3 \pm 32,2$ mg / dL, $p < 0,001$). Ωστόσο, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ μόλυνσης από H. Pylori και άλλων παραγόντων, όπως η ηλικία, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, η οικογενειακή κατάσταση, το επάγγελμα, το επίπεδο τριγλυκεριδίων, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων, στατινών και ανταγωνιστών υποδοχέα ισταμίνης 2 .Ο ΣΔ (OR 3,16 95% CI 1,31-7,62, $p = 0,011$) και ο ΔΜΣ(OR 1,17, 95% CI 1,08-1,26, $p < 0,001$) συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο μόλυνσης με H. Pylori. Τέλος, η λοίμωξη με

H. Pylori βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική σχέση με το σακχαρώδη διαβήτη (odds ratio 3,16, 95%, CI 1,31-7,62, $p = 0,011$) και το ΔΜΣ (odds ratio 1.17 , 95% CI 108-1.26, $p < 0.001$). Στους περιορισμούς της μελέτης συγκαταλέγεται το μικρό δείγμα καθώς και η χρήση ορολογικής δοκιμασίας για τη διάγνωση της H.P. λοίμωξης. [81]

Το Μάρτιο του 2018 δημοσιεύτηκε μεγάλη cross – sectional μελέτη από τους Refaeli et al, με σκοπό να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και λοίμωξης από H.P. καθώς και τα πεπτικά έλκη. Το δείγμα αποτελούσαν 147,936 άτομα από το Ισραήλ μεταξύ 25 – 95 ετών , τα οποία υποβλήθηκαν σε δοκιμασία αναπνοής ουρίας την περίοδο 2002 – 2012. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα ίδια με τη μελέτη των Haj et al [78] ,τα οποία ήταν ηλεκτρονικά αρχεία της Υπηρεσίας Υγείας Maccabi (Maccabi Health Service). Θετικά για λοίμωξη από H.P. ήταν το 52% των ασθενών, για Μεταβολικό Σύνδρομο 11.4%, για γαστρίτιδα 33.8% , γαστρικά έλκη 2.1% και για έλκη δωδεκαδακτύλου 7%. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου είναι σημαντικά αυξημένη σε άτομα με μόλυνση από H.P. και με γαστρικά - δωδεκαδακτυλικά έλκη. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με H.P. λοίμωξη είχαν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου (aOR 1,15, 95% , CI : 1,10-1,19), όπως και οι ασθενείς με γαστρικό έλκος (aOR 1,15, 95% CI 1,03-1,28) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς αυτές τις παθήσεις. Τα έλκη του δωδεκαδακτύλου συνδέονταν με το μεταβολικό σύνδρομο μόνο σε άτομα ηλικίας 25-34 ετών (aOR 1,59, 95% CI 1,19-2,13), όχι όμως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ($p = 0,001$). Για τις συγκεκριμένες αυτές μελέτες ισχύουν τα ίδια (το εξαιρετικά μεγάλο δείγμα και το γεγονός πως η διάγνωση για λοίμωξη από H.P. έγινε με δοκιμασία αναπνοής ουρίας), και περιορισμοί (η μελέτη βασίστηκε σε ηλεκτρονικά δεδομένα τα οποία ελήφθησαν αρχικά καθαρά για διοικητικούς σκοπούς, αρκετά στοιχεία ήταν ελλιπή , ενώ οι διάφορες διαγνώσεις για γαστρίτιδα, μεταβολικό σύνδρομο και τα

πεπτικά έλκη ετέθησαν σύμφωνα με καταγεγραμμένα ICD – 10 στα ηλεκτρονικά) αφού το δείγμα ήταν το ίδιο. [82]

Το Μάρτιο του 2018 ο Htun et al δημοσίευσαν μία μελέτη με σκοπό να διερευνηθεί κατά το πόσο οι γαστρεντερικές λοιμώξεις μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της HbA1c και να οδηγήσουν σε εμφάνιση διαβήτη στα παιδιά. Στη μελέτη πήραν μέρος 1009 παιδιά (824 την ολοκλήρωσαν) ηλικίας 9 – 14 ετών από φτωχές περιοχές της Βορειοδυτικής Νότιας Αφρικής. Για τη διάγνωση των λοιμώξεων συλλέχθηκαν ούρα και κόπρανα και αναζητήθηκε η παρουσία *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia Intestinalis* και τέλος *Helicobacter Pylori*. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν υψηλό επιπολασμό (71,8%) προδιαβήτη με μόνο 27.8 % να έχουν HbA1c σε φυσιολογικά επίπεδα. Η λοίμωξη από H.Pylori ήταν η πιο κοινή (416 παιδιά με θετική δοκιμασία κοπράνων , 49.4%) με τα *A. lumbricoides* και *T. trichiura* να ακολουθούν. Επίσης η H.P. λοίμωξη έδειξε ανεξάρτητη και στατιστικά σημαντική σχέση με τα επίπεδα της HbA1c ($\beta = 0.040$, 95 % CI 0.006 – 0.073 , $p < 0.05$) . Από την άλλη, καμιά συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ επιπέδων HbA1c και των άλλων λοιμώξεων, ή και λήψης αλμπενδαζόλης για την θεραπεία τους (όλα $p > 0.05$) . Στους περιορισμούς της μελέτης συγκαταλέγονται η λήψη ενός μόνο δείγματος για διάγνωση της λοίμωξης, το σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης και το γεγονός πως αν το $p - value$ προσαρμοστεί στον αριθμό των λοιμώξεων που μελετήθηκαν (8 στο σύνολο) , η λοίμωξη από H.Pylori δεν είναι στατιστικά σημαντική με τα επίπεδα της HbA1c. [83]

Τον Ιούλιο του 2018 δημοσιεύτηκε από τους Chen et al , cross – sectional μελέτη με σκοπό να διερευνηθεί κατά το πόσο η λοίμωξη από H.P. σχετίζεται με το ΔΜΣ . Το δείγμα αποτελούσαν 2686 ενήλικες από τρεις διαφορετικές περιοχές της Ταϊβάν την περίοδο από το Μάρτιο του 2014 έως το Νοέμβριο του 2016 στους οποίους εκτός των

δημογραφικών στοιχείων , ελήφθη εργαστηριακός έλεγχος, ανθρωπομετρικά στοιχεία και έγινε διάγνωση για H.P. λοίμωξη με δοκιμασία αναπνοής ουρίας . Άνω των μισών (57,8 %) ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και ήταν κυρίως αντρικού φύλου . Όπως είναι αναμενόμενο ο επιπολασμός των ΣΔ , υπερλιπιδαιμίας , αρτηριακής υπέρτασης και ΜΣ ήταν υψηλότερος σε αυτή την ομάδα από τους νορμοβαρείς και είχαν υψηλότερα επίπεδα hsCRP , TNF – a ,WBC , λεπτίνης και HOMA – IR . Τα άτομα < 50 ετών με λοίμωξη από H.P. είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ από εκείνα χωρίς (40-49 ετών: $25,7 \pm 4,4$ vs $24,7 \pm 3,8$, $p = 0,025$, 30-39 ετών: $24,9 \pm 4,4$ vs $24,0 \pm 4,1$, $p = 0,063$). Τέλος ,η μόλυνση με H. Pylori αύξανε τον κίνδυνο του να είσαι υπέρβαρος ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25$) (OR =1.226,95% CI = 1.015 – 1.480 , $p = 0.034$) και την εμφάνιση παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$) (OR = 1.836, 95% CI = 1.079-3.125, $p = 0.025$) σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών μετά από προσαρμογές σε κάποιους δημογραφικούς παράγοντες. Στους περιορισμούς της μελέτης είναι πως τα δεδομένα προέρχονται από screening που έγινε στις διάφορες κοινότητες , άρα τα bias μπορεί να είναι αρκετά, καθώς και η μη διενέργεια ενδοσκόπησης ανωτέρου πεπτικού στο δείγμα μας, κάτι το οποίο θα μπορούσε να τροποποιήσει τα αποτελέσματα. [84]

Τον Αύγουστο του 2018 δημοσιεύτηκε από τους Alshareef et al μελέτη cross – sectional με σκοπό να διερευνηθεί η σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και ινσουλινοαντίσταση σε νέες έγκυες από το Σουδάν. Η μελέτη έγινε σε νοσοκομείο του Χαρτούμ , Σουδάν από τον Ιούλιο 2017 έως τον Ιανουάριο του 2018 σε 166 γυναίκες μέσης ηλικίας τα 26 έτη και διάρκεια εγκυμοσύνης τις 26 εβδομάδες. Για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη κύησης (ΣΔΚ) χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια της Διεθνούς Ομοσπονδίας για την Έρευνα του Διαβήτη και της Κύησης (IADPSG) , η διάγνωση για λοίμωξη από H.P. έγινε ορολογικός έλεγχος με Elisa, ενώ για τη διάγνωση της ινσουλινοαντίστασης και ινσουλινοέκκρισης χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα οι δείκτες

QUICKI και HOMA – β . Η μελέτη έδειξε πως από τις 166 γυναίκες , 109 (65,7 %) ήταν θετικές για H.P. και 20 (12 %) είχαν ΣΔΚ. Οι γυναίκες με ΣΔΚ είχαν στατιστικά σημαντική σχέση με τη λοίμωξη από H.P. ($p = 0.038$) ενώ είχαν και χαμηλότερη έκκριση ινσουλίνης (HOMA – β , $p = 0.028$) .Από την άλλη , δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο δείκτη QUICKI ($p = 0.403$) , το ΔΜΣ ($p = 0.590$) , και τα επίπεδα της αιμοσφαρίνης ($p = 0.873$) . Μετά από πολλαπλή ανάλυση, η οροθετικότητα για λοίμωξη από H.P. βρέθηκε να είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔΚ (OR = 2.8 , 95% , CI 1.1 – 7.5 , $p = 0.036$). Στους περιορισμούς της μελέτης περιλαμβάνεται το μικρό δείγμα (166 στο σύνολο). [85]

2.4 Συμπεράσματα

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H.P.) είναι Gram – βακτήριο ελικοειδούς σχήματος, το οποίο αποικίζει το στόμαχο των ατόμων που έχουν μολυνθεί. Η λοίμωξη συνδέεται με παθήσεις του πεπτικού σωλήνα όπως χρόνια γαστρίτιδα, γαστρικά – δωδεκαδαχτυλικά έλκη, ο γαστρικός καρκίνος και το λέμφωμα MALT. [10, 11] Επίσης, εξωγαστρεντερικές παθήσεις όπως καρδιαγγειακή νόσος, μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2) φαίνεται πως συνδέονται με τη λοίμωξη , επαγόμενα κυρίως από χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή . [27 – 35] Σημαντικός φαίνεται πως είναι και ο ρόλος της επαγόμενης από τη λοίμωξη ινσουλινοαντίστασης για την εκδήλωση του ΣΔΤ2 [48 – 52] . Πρώτη φορά το 1989, ο Simon et al περιέγραψαν τη σχέση μεταξύ λοίμωξης και ΣΔ και έκτοτε πλειάδα ερευνών προσπάθησε να βρει κατά το πόσο αυτή η συσχέτιση είναι πραγματική. Σε αυτή την ανασκόπηση τη βιβλιογραφίας των τελευταίων τριών ετών, θα προσπαθήσουμε να

δούμε τι αναφέρουν οι τελευταίες μελέτες για τη σχέση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και ΣΔ .

Θετική συσχέτιση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και ΣΔΤ2 βρέθηκε στις μελέτες των Han et al [65] σε μέσης και μεγάλης ηλικίας άτομα, στη μελέτη του Yang et al [75] όπου οι διαβητικοί είχαν και σημαντικότερου βαθμού γαστρική ατροφία, στη μελέτη του Li et al [77] , Haj et al [78] κυρίως σε άτομα με ΔΜΣ < 25 , στη μελέτη του Mahram et al [81] ενώ στη μελέτη των Htun et al [83] , η λοίμωξη ήταν πιο συχνή στα παιδιά με υψηλότερα επίπεδα HbA1c. Όσον αφορά το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) η μελέτες των Yang et al [66] Urala et al [68] , Refaeli et al [82] έδειξαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και επίπτωση ΜΣ, αυξημένο ΔΜΣ, αλλαγές στο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ καθώς και αύξηση της ινσουλινοαντίστασης. Η μελέτη των Chen et al [84] έδειξε πως τα άτομα με λοίμωξη και ηλικία < 50 ετών είχαν αυξημένη πιθανότητα να έχουν ΔΜΣ ≥ 30 και συνεπώς ΜΣ. Από την άλλη μεριά, η μελέτη των Kim et al [70] έδειξε συσχέτιση ανάμεσα σε λοίμωξη από H.P. και μόνο το λιπιδαιμικό προφίλ, ο Lecube et al [71] , Yu et al [72] , Oluyemi et al [74], Alzahrani et al [76] έδειξαν από τη μεριά τους πως η λοίμωξη δεν συσχετίζεται με το ΣΔ, το ΜΣ , το γλυκαιμικό προφίλ και τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης. Η μελέτη των Zhou et al [79] πήγε ακόμα παραπέρα με το να παρουσιάζει τα άτομα θετικά για λοίμωξη να έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ μετά από follow up 10 ετών. Όσο αφορά την εκρίζωση της λοίμωξης και εδώ τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Οι μελέτες των Bonfigli et al [67] και Mokhtare et al [80] έδειξαν πως η εκρίζωση του H.P. βελτιώνει τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης, τους παράγοντες του ΜΣ και το λιπιδαιμικό – γλυκαιμικό προφίλ. Στην αντίπερα όχθη οι μελέτες των Kachuel et al [57] και Urala et al [73] έδειξαν πως η εκρίζωση του H.P. όχι μόνο δε βελτίωσε το λιπιδαιμικό – γλυκαιμικό προφίλ, αλλά προκάλεσε αύξηση στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης, του ΔΜΣ και του σωματικού

βάρους. Δύο ενδιαφέρουσες μελέτες από τους Bazmamoun et al [56] και Alshareef [85] έδειξαν η πρώτη πως η λοίμωξη από H.P. ήταν πιο κοινή στους ασθενείς με ΣΔΤ1 και μεγάλη διάρκεια νόσου και η δεύτερη πως η λοίμωξη είναι πιο συχνή σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης (ΣΔΚ) .Παρακάτω παρουσιάζονται σε ένα συνοπτικό πίνακα οι μελέτες της ανασκόπησής μας.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ Η.Ρ.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Han et al	2015	cross sectional study	30.810	UBT	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΣΔΤ2 και πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔ σε ♀ ≥ 65 ετών, μη αλκοολικές - καπνίστριες, με φυσιολογικό ΔΜΣ
Kachuei et al	2016	double blind randomized controlled trial	49	stool antigen	H.P. Εκρίζωση: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με αύξηση ινσουλινοαντίστασης και FPG/FPI
Chen et al	2016	community based study	2113	UBT	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΜΣ/ H.P.(+) και ↓ βπ D : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με αυξημένη παρουσία ΜΣ
Bazmamoun et al	2016	case control study	80	Stool Ag + IgG	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με αυξημένη διάρκεια διαβήτη ΣΔΤ1, ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ηλικία , ηλικία διάγνωσης, δόση ημερήσιας ινσουλίνης
Yang et al	2016	clinical study	191	RUT	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ↑ ΔΜΣ, ↑ FPG, επίπτωση ΜΣ
Bonfigli et al	2016	double blind randomized controlled trial	154	UBT	H.P. Εκρίζωση: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ↓ επίπεδα ινσουλίνης νηστείας, ↓ ινσουλινοαντίσταση, ↓ δείκτες φλεγμονής, ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με επίπεδα σακχάρου
Upala et al	2016	systematic review - metanalysis	27.544	UBT,RUT,PCR,Stool Ag, IgG,Biopsy	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ανάπτυξη ΜΣ , ↑ ΔΜΣ ↑ TGL ↑ HOMA - IR ↑ FBG ↑ ΣΑΠ ↓ HDL
He et al	2016	experiment on mice	?	?	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ↑ HOMA - IR ↑ σπλαχνικό λίπος ↑ δείκτες φλεγμονής σε ποντίκια με διαίτα πλούσια σε λίπος
Kim et al	2016	cross sectional study	372.633	IgG	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ↑ LDL ↑ Tot Chol ↑ DBP ↓ HDL , ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΔΜΣ, Περιμετρο μέσης, HbA1c, FBG,ΣΑΠ
Lecube et al	2016	cross sectional study	416	Biopsy	H.P.(+) ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΔΜΣ ≥ 40 , ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με HOMA - IR , TGL , HDL , LDL , HbA1c , δείκτες φλεγμονής σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία
Yu et al	2017	prospective cohort study	855	IgG	H.P.(+) : ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΣΔΤ2, ↓ πιθανότητες ΣΔΤ2 όσο μεγαλύτερη η γαστρική ατροφία
Upala et al	2017	systematic review - metanalysis	934	Stool Ag, UBT	H.P. Εκρίζωση: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ↑ ΔΜΣ ↑ Σ.Β. , ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με αλλαγές σε HOMA - IR, FBG ,HDL , LDL, TGL,CRP
Oluyemi et al	2017	case control study	200	Stool Ag	H.P.(+) : ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με παρουσία ΣΔΤ2 και συμπτώματα από το γαστρεντερικό
Yang et al	2017	case control study	797	IgG + UBT	H.P.(+) : Πιο κοινή σε ♂ από ότι σε ♀ η φλεγμονή του στομάχου και στους διαβητικούς από τους μη
Alzahrani et al	2017	case control study	421	IgG	H.P (+) : ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με επίπτωση ΣΔΤ2, έκκριση ινσουλίνης και ινσουλινοαντίσταση
Li et al	2017	systematic review - metanalysis	57.397	UBT,RUT,Stool Ag, IgG,Biopsy	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΣΔΤ2 , ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΣΔΤ1
Haj et al	2017	cross sectional study	147.936	UBT	H.P.(+) : Ίδια στα δύο φύλλα, ↑ μεγάλες ηλικίες , ↑ ΔΜΣ , ↓ βιοτικό επίπεδο , ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΣΔΤ2 εκτός των ατόμων με ΔΜΣ ≤ 25
Zhou et al	2017	prospective cohort study	2.085	IgG	H.P.(+) : Πιο συχνή σε νέους, υπέρβαρους, υπερτασικούς, άτομα με χαμηλή HDL, άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, ↓ πιθανότητα εμφάνισης ΣΔΤ2 σε 10 χρόνια
Mokhtare et al	2017	before after interventional study	110	UBT,RUT,Stool Ag, IgG	H.P. Εκρίζωση: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με μείωση Tot Chol, LDL , FBG , HbA1c , Περιμέτρου Μέσης και αύξηση της HDL , ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΔΜΣ , ΣΑΠ , ΔΑΠ, TGL
Hamrah et al	2018	cross sectional study	271	IgG	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου , ΣΔΤ2 , ↑ ΔΜΣ , ↑ ΣΑΠ ↑ ΔΑΠ ↑ FBG, ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ηλικία, φύλο, μορφωτικό επίπεδο, οικογενειακή κατάσταση, επίπεδο άσκησης, λήψη φαρμάκων
Refaeli et al	2018	cross sectional study	147.931	UBT	H.P.(+) ή πεπτικά έλκη: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΜΣ
Htun et al	2018	cross sectional study	1.009	Stool Ag	H.P.(+) : πιο κοινή λοίμωξη σε παιδιά με ↑ HbA1c, ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με άλλες λοιμώξεις
Chen et al	2018	cross sectional study	2.604	UBT	H.P.(+) σε < 50 ετών: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με αυξημένη πιθανότητα να έχουν ΔΜΣ ≥ 30
Alshareef et al	2018	cross sectional study	166	IgG	H.P.(+) : ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ σε ♀ με ΣΔΚ και ↓ HOMA - β , ΜΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ με ΔΜΣ,HbA1c, QUICKI

Πίνακας 2. Σύνολο μελετών

Όπως είδαμε από τις μελέτες της ανασκόπησής μας το κατά πόσο η λοίμωξη από H.P. συνδέεται με την ινσουλινοαντίσταση, το μεταβολικό σύνδρομο και το σακχαρώδη διαβήτη παραμένει πεδίο έντονης συζήτησης και τα αποτελέσματα των μελετών είναι μεταξύ τους αντικρουόμενα. Φυσικά οι συγκρινόμενες στο παρών πόνημα μελέτες είχαν μεταξύ τους πολλούς συγχυτικούς παράγοντες (διαφορετική ηλικία, εθνικότητα, φυλή, βιοτικό επίπεδο, δοκιμασία διάγνωσης της λοίμωξης) και έτσι η υπόθεση της σύνδεσης παραμένει ασαφής. Το σίγουρο είναι ότι επί του παρόντος η χρονική ακολουθία της συσχέτισης λοίμωξης από H.P. και ΣΔ δεν έχει αποδειχθεί. Στο μέλλον, νέες μελέτες ενδέχεται να διαφωτίσουν καλύτερα τα ανωτέρω ευρήματα. Επίσης η διερεύνηση σε μοριακό επίπεδο της βιοχημικής ακολουθίας που οδηγεί σε εκδήλωση ΣΔ μετά από λοίμωξη από H.P. καθώς και η αναζήτηση του ρόλου των ινκρετινών και άλλων ορμονών πιθανώς να βοηθήσει περεταίρω. Τέλος, εργασίες με μεγαλύτερο, πιο αντιπροσωπευτικό δείγμα και πιο στοχευμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, θα αποσαφηνίσει τη συμμετοχή της λοίμωξης από H.P. στη συχνότητα εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



[1] <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> 15 November 2017

[2] <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html> 4 July 2018

[IDF Diabetes Atlas 8th Edition 2017](#)

[3] Μήτρου Π.Γ, Δημητριάδης Γ. Αντίσταση στην ινσουλίνη. Στο βιβλίο: Κ. Καζάκος (Υπεύθυνος έκδοσης) Σακχαρώδης Διαβήτης: Σύγχρονες απόψεις. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης;2016 σελ 237 - 244.

[4] Gutch M,Kumar S,Razi SM,Gupta KK,Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. Indian J Endocrinol Metab. 2015 Jan-Feb; 19(1): 160–164.

[5] ["The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005"](#). Retrieved 2 August 2008

[6] Borody TJ, Cole P, Noonan S, Morgan A, Lenne J, Hyland L, *et al*. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication Med J Aust. 1989 Oct 16;151(8):431-5.

[7] NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. JAMA. 1994 Jul 6;272(1):65-9.

[8] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, *et al*. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30.

- [9] "Helicobacter pylori" (PDF). cdc.gov. Center for Disease Control. Retrieved 10 July 2018.
- [10] Shiotani A, Graham DY. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease *Med Clin North Am*. 2002 Nov;86(6):1447-66, viii.
- [11] Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jul;19(3):449-90.
- [12] Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:33-9.
- [13] Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21 (2): 205–14.
- [14] Suerbaum S1, Michetti P. "Helicobacter pylori infection." *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1175-86.
- [15] Chey W, Leontiadis G, Howden C, Moss S. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212–238.
- [16] *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: Current Regimens Dmitrii Andreev. *Advanced Research in Gastroenterology & Hepatology*. 7. 10.19080/ARGH.2017.07.555710.
- [17] American Diabetes Association *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S13-S27.
- [18] Σωτηρόπουλος Α. , Κουτσοβασίλης Α. από το βιβλίο Σακχαρώδης Διαβήτης Σύγχρονες απόψεις Κεφάλαιο 11 σελ. 141 -148 Εκδόσεις Πασχαλίδης 2016.

- [19] Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς .Ε.Δ.Ε. 2018.
- [20] Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 Jul;15(7):815-9.
- [21] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–607.
- [22] Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19:527–34.
- [23] Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20:79–86.
- [24] Antuna-Puente B, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab*. 2011 Jun;37(3):179-88.
- [25] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J *et al*. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):868-76.
- [26] Simon L, Tornóczy J, Tóth M, Jámbor M, Sudár Z. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orv Hetil*. 1989 Jun 18;130(25):1325-9.
- [27] Borody T, Ren Z, Pang G, Clancy R. Impaired host immunity contributes to *Helicobacter pylori* eradication failure. *Am J Gastroenterol*. 2002 Dec;97(12):3032-7.

- [28] Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, *et al* Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):520-5.
- [29] de Luis DA, de la Calle H, Roy G, de Argila CM, Valdezate S, Canton R, Boixeda D. Helicobacter pylori infection and insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Feb;39(2):143-6.
- [30] Gentile S, Turco S, Oliviero B, Torella R. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Oct;42(1):41-8.
- [31] Cong He, Zhen Yang, Nong-Hua Lu. Helicobacter pylori infection and diabetes: Is it a myth or fact? *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 28; 20(16): 4607–17.
- [32] Fernández-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2008 Jan;19(1):10-6.
- [33] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2010; 72:219-46.
- [34] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1793-801.
- [35] Lassenius MI, Pietiläinen KH, Kaartinen K, Pussinen PJ, Syrjänen J, Forsblom C, *et al*. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation. *Diabetes Care*. 2011 Aug;34(8):1809-15.

- [36] Jeon CY, Haan MN, Cheng C, Clayton ER, Mayeda ER, Miller JW, *et al.* Helicobacter pylori infection is associated with an increased rate of diabetes. Diabetes Care. 2012 Mar;35(3):520-5.
- [37] Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, *et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ. 2000 Jul 22;321(7255):199-204.
- [38] Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, *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 Aug 7;135(3):184-8.
- [39] Roper J, Francois F, Shue PL, Mourad MS, Pei Z, Olivares de Perez AZ, *et al.* Leptin and ghrelin in relation to Helicobacter pylori status in adult males. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2350-7.
- [40] Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. Helicobacter pylori and gut hormones. J Gastroenterol. 2002;37(2):77-86.
- [41] Rehfeld JF, Stadil F. The effect of gastrin on basal- and glucose-stimulated insulin secretion in man. J Clin Invest. 1973; 52:1415–1426.
- [42] Colturi TJ, Unger RH, Feldman M. Role of circulating somatostatin in regulation of gastric acid secretion, gastrin release, and islet cell function. Studies in healthy subjects and duodenal ulcer patients. J Clin Invest. 1984 Aug;74(2):417-23.
- [43] Calam J. Helicobacter pylori modulation of gastric acid. Yale J Biol Med. 1999 Mar-Jun; 72(2-3): 195–202.

- [44] Verhulst PJ, Depoortere I. Ghrelin's second life: from appetite stimulator to glucose regulator. *World J Gastroenterol*. 2012 Jul 7;18(25):3183-95.
- [45] Osawa H, Nakazato M, Date Y, Kita H, Ohnishi H, Ueno H, *et al*. Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jan;90(1):10-6.
- [46] Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 7;14(41):6327-33.
- [47] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*. 1996 Nov 15;274(5290):1185-8.
- [48] Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011 Apr;16(2):79-88.
- [49] Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, *et al*. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. 2009 Oct;14(5):144-50.
- [50] Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, Eshraghian H, Masoompour SM, Davarpanah MA, *et al*. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1966-70.
- [51] Aydemir S, Bayraktaroglu T, Sert M, Sokmen C, Atmaca H, Mungan G, *et al*. The effect of *Helicobacter pylori* on insulin resistance. *Dig Dis Sci*. 2005 Nov;50(11):2090-3.

[52] Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991; 325:938–48.

[53] A. Melidonis. Metabolic Syndrome 2016: a forgotten or existing entity? *Scientific Chronicles* 2017; 22(S1): 117-24.

[54] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20. 120(16):1640-5.

[55] Han X, Li Y, Wang J, Liu B, Hu H, Li X *et al.* Helicobacter pylori infection is associated with type 2 diabetes among a middle- and old-age Chinese population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Jan;32(1):95-101.

[56] Bazmamoun H, Rafeey M, Nikpouri M, Ghergherehchi R. Helicobacter Pylori Infection in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *J Res Health Sci.* 2016 Spring;16(2):68-71.

[57] Kachuei A, Amini M, Sebghatollahi V, Feizi A, Hamedani P, Iraj B. Effect of Helicobacter pylori eradication on insulin resistance among prediabetic patients: A pilot study and single-blind randomized controlled clinical trial. *J Res Med Sci.* 2016 Feb 23;21:8. eCollection 2016.

[58]. Hsieh M.C., Wang S.S., Hsieh Y.T., Kuo F.C., Soon M.S., Wu D.C. Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2013 Sep;43(9):949-56.

- [59] Chen Y., Blaser M.J. Association between gastric *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels. *J Infect Dis.* 2012 Apr 15;205(8):1195-202.
- [60]. Naja F., Nasreddine L., Hwalla N., Moghames P., Shoaib H., Fattat M., *et al.* H. Association of *H. pylori* infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter.* 2012 Dec;17(6):444-51.
- [61] Zhou X., Liu W., Gu M., Zhou H., Zhang G. *Helicobacter pylori* infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *J Gastroenterol.* 2015 Oct;50(10):1027-40.
- [62] Vafaeimanesh J., Rajabzadeh R., Ahmadi A., Moshtaghi M., Banikarim S., Hajiebrahimi S., *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication on glycaemia control in patients with type 2 diabetes mellitus and comparison of two therapeutic regimens. *Arab J Gastroenterol.* 2013 Jun;14(2):55-8.
- [63] Bégué R.E., Gómez R., Compton T., Vargas A. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the glycemia of children with type 1 diabetes: a preliminary study. *South Med J.* 2002 Aug;95(8):842-5.
- [64] Yang Y-J, Sheu B-S. Metabolic Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Gut Microbiota. *Microorganisms.* 2016 Feb 16;4(1). pii: E15.
- [65] Chen LW, Chien CY, Hsieh CW, Chang LC, Huang MH, Huang WY, *et al.* The Associations between *Helicobacter pylori* Infection, Serum Vitamin D, and Metabolic Syndrome: A Community-Based Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(18):e3616.
- [66] Yang W, Xuan C. Influence of *Helicobacter pylori* Infection on Metabolic Syndrome in Old Chinese People. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016:6951264.

- [67] Bonfigli AR, Boemi M, Festa R, Bonazzi P, Brandoni G, Spazzafumo L. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effect of *Helicobacter pylori* eradication on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016 Oct;26(10):893-8.
- [68] Upala, S., Jaruvongvanich, V., Riangwiwat, T., Jaruvongvanich, S., Sanguankeo, A. Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2016 Jul;17(7):433-40.
- [69] He C, Yang Z, Cheng D, Xie C, Zhu Y, Ge Z, *et al.* *Helicobacter pylori* Infection Aggravates Diet-induced Insulin Resistance in Association With Gut Microbiota of Mice. *EBioMedicine.* 2016 Oct; 12:247-254.
- [70] Kim TJ, Lee H, Kang M, Kim JE, Choi YH, Min YW *et al.* *Helicobacter pylori* is associated with dyslipidemia but not with other risk factors of cardiovascular disease. *Sci Rep.* 2016 Nov 28; 6:38015.
- [71] Lecube A, Valladares S, López-Cano C, Gutiérrez L, Ciudin A, Fort JM *et al.* The Role of Morbid Obesity in the Promotion of Metabolic Disruptions and Non-Alcoholic Steatohepatitis by *Helicobacter Pylori*. *PLoS One.* 2016 Nov 28;11(11):e0166741.
- [72] Yu TY, Wei JN, Kuo CH, Liou JM, Lin MS, Shih SR *et al.* The Impact of Gastric Atrophy on the Incidence of Diabetes. *Sci Rep.* 2017 Jan 3; 7:39777.
- [73] Upala S, Sanguankeo A, Saleem SA, Jaruvongvanich V. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance and metabolic parameters: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb;29(2):153-9.

[74] Oluyemi A, Anomneze E, Smith S, Fasanmade O. et al. Influence of Helicobacter pylori infection on the prevalence and patterns of upper gastrointestinal symptoms in Nigerians with diabetes mellitus. Niger J Clin Pract. 2017 Feb;20(2):188-93.

[75] Yang Y, Wu CT, Ou HY, Lin CH, Cheng HC, Chang WL *et al.* Male non-insulin users with type 2 diabetes mellitus are predisposed to gastric corpus-predominant inflammation after H. pylori infection. J Biomed Sci. 2017 Oct 30;24(1):82.

[76] Alzahrani S, Nelson J, Moss SF, Paulus JK, Knowler WC, Pittas AG; Diabetes Prevention Program Research Group. H. pylori seroprevalence and risk of diabetes: An ancillary case-control study nested in the diabetes prevention program. J Diabetes Complications. 2017 Oct;31(10):1515-20.

[77] Li JZ, Li JY, Wu TF, Xu JH, Huang CZ, Cheng D, *et al.* Helicobacter pylori Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis. Gastroenterol Res Pract. 2017; 2017:5715403.

[78] Haj S, Chodick G, Refaeli R, Goren S, Shalev V, Muhsen. Associations of Helicobacter pylori infection and peptic disease with diabetic mellitus: Results from a large population-based study. PLoS One. 2017 Aug 29; 12(8):e0183687.

[79] Zhou M, Liu J, Qi Y, Wang M, Wang Y, Zhao F *et al.* The association between Helicobacter pylori seropositivity and risk of new-onset diabetes: a prospective cohort study. Diabetologia. 2018 Feb;61(2):300-7.

[80] Mokhtare M, Mirfakhraee H, Arshad M, Samadani Fard SH, Bahardoust M, Movahed A *et al.* The effects of helicobacter pylori eradication on modification of metabolic syndrome parameters in patients with functional dyspepsia. Diabetes Metab Syndr. 2017 Dec; 11 Suppl 2:S1031-S1035.

- [81] Hamrah MS, Hamrah MH, Ishii H, Suzuki S, Hamrah MH, Hamrah AE, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* Infection and Cardiovascular Risk Factors among Patients in the Northern Part of Afghanistan: a Cross-Sectional Study in Andkhoy City. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Apr 25;19(4):1035-9.
- [82] Refaeli R, Chodick G, Haj S, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Relationships of *H. pylori* infection and its related gastroduodenal morbidity with metabolic syndrome: a large cross-sectional study. *Sci Rep.* 2018 Mar 6;8(1):4088.
- [83] Htun NSN, Odermatt P, Müller I, Yap P, Steinmann P, Schindler C, *et al.* Association between gastrointestinal tract infections and glycated hemoglobin in school children of poor neighborhoods in Port Elizabeth, South Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018 Mar 15; 12(3):e0006332.
- [84] Chen LW, Kuo SF, Chen CH, Chien CH, Lin CL, Chien RN. A community-based study on the association between *Helicobacter pylori* Infection and obesity. *Sci Rep.* 2018 Jul 16;8(1):10746.
- [85] Alshareef SA, Rayis DA, Adam I, Gasim GI. *Helicobacter pylori* infection, gestational diabetes mellitus and insulin resistance among pregnant Sudanese women. *BMC Res Notes.* 2018 Jul 28;11(1):517.