

# **ΔΙΑΛΕΞΗ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΥ ΟΜΙΛΗΤΗ**

---



# Κριτική θεώρηση της συσχέτισης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με εξωγαστρικά νοσήματα

*Αθανασία Στρίκη, Αθανάσιος Αρχιμανδρίτης*

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*HP*) είναι ένας gram αρνητικός σπειροειδής, μικροαερόφιλος μικροοργανισμός, ο οποίος αποικίζει επιφανειακά το βλεννογόνο του στομάχου. Καλλιεργήθηκε πρώτη φορά το 1980.<sup>1</sup> Ιδιαίτερο βιοχημικό του χαρακτηριστικό είναι η παραγωγή ουρεάσης, που προκαλεί τη διάσπαση της ουρίας σε αμμωνία και προστατεύει τον μικροοργανισμό από τη γαστρική οξύτητα του στομάχου.

Το *HP* ανιχνεύεται σε περισσότερο από το ήμισυ του παγκόσμιου πληθυσμού και έχει συσχετιστεί αιτιολογικά με την πρόκληση χρόνιας γαστρίτιδας, πεπτικού έλκους και καρκίνου του στομάχου.<sup>2-5</sup> Στους περισσότερους ανθρώπους η μόλυνση παραμένει ασυμπτωματική. Η κλινική πορεία της νόσου εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, όπως ο γονότυπος του ελικοβακτηριδίου,<sup>6,7</sup> η ανοσιακή απάντηση του ξενιστή<sup>8</sup> καθώς και από γενετικές και περιβαλλοντικές<sup>9</sup> επιδράσεις. Πέραν όμως της προαναφερθείσας αιτιολογικής σχέσης του *HP* και της φλεγμονής του γαστρικού βλεννογόνου, η παρουσία του μικροοργανισμού έχει ενοχοποιηθεί και για ορισμένα εξωγαστρικά νοσήματα. Υπάρχουν στη βιβλιογραφία ποικίλες αναφορές και μελέτες πάνω στις εξωγαστρικές εκδηλώσεις του *HP*, οι περισσότερες όμως είναι μελέτες ελεγχόμενες με μάρτυρα, που τα αποτελέσματά τους, επηρεάζονται εύκολα από συγχυτικούς παράγοντες και είναι μειωμένης αξιοπιστίας.

## HP και στεφανιαία νόσος

Το 1994 κυκλοφόρησε μια μελέτη των Mendall και συν.,<sup>10</sup> οι οποίοι παρατήρησαν για πρώτη φορά ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο ήταν σε υψηλότερο ποσοστό οροθετικοί με αντισώματα έναντι του *HP* σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Έκτοτε, το πεδίο της έρευνας στη διερεύνηση της συσχέτισης του ελικοβακτηριδίου και της αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων αλλά και των εγκεφαλικών αγγείων άνοιξε και ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει επιτελεστεί τα τελευταία χρόνια, με πολλές φορές αντικρουόμενα αποτελέσματα.<sup>11-14</sup> Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1996 στο ιατρικό περιοδικό *Heart*<sup>15</sup> η αρχικά ισχυρή συσχέτιση που διαφάνηκε, αμβλύθηκε όταν τα αποτελέσματα αναπροσαρμόστηκαν βάσει ορισμένων μεταβλητών, όπως η κοινωνική τάξη, το κάπνισμα κ.ά.

Η συσσώρευση αυξανόμενων δεδομένων σχετικά με το ρόλο της φλεγμονής στην παθογένεια της στεφανιαίας νόσου και της αθηροσκλήρυνσης έστρεψε την έρευνα προς την κατεύθυνση εύρεσης συσχετισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης, προκαλούμενη από το *HP* και της ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου. Είναι γνωστό ότι μεταξύ των στελεχών του *HP* υπάρχει γενετική ποικιλομορφία, που επηρεάζει την ένταση της προκαλούμενης φλεγμονώδους αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα στελέχη (*CagA*) που φέρουν τον αντιγονικό επίτοπο A παράγουν μια κυτταροτοξίνη η οποία επάγει ισχυρή φλεγμονώδη απάντηση και έχει συσχετιστεί ισχυρότερα με το πεπτικό έλκος και το γαστρικό καρκίνο.<sup>16-18</sup> Στους ασθενείς που ήταν μολυσμένοι με τα στελέχη του *HP CagA* παρατηρήθηκε 3,8 φορές αύξηση του κινδύνου για χρόνια καρδιακή νόσο σε μια μελέτη<sup>19</sup> που περιέλαβε 88 ασθενείς και 88 μάρτυρες, ενώ σε μια άλλη<sup>20</sup> που συμπεριέλαβε 153 εμφραγματίες και 153 μάρτυρες η παρουσία οροθετικότητας για *HP CagA* αύξησε 1,8 φορές τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου ή 2,25 για τους ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 55 ετών. Ενισχυτικά της υπόθεσης της συσχέτισης των *CagA HP* και της στεφανιαίας νόσου ήταν και τα αποτελέσματα των Singh και συν.<sup>21</sup> που δημοσιεύτηκαν στο *Heart* το 2002 με μεγαλύτερο ακόμα αριθμό ασθενών (201 στεφανιαίους αρρώστους και 414 μάρτυρες) ακόμα και μετά τη διόρθωση ως προς την αρτηριακή πίεση, το δείκτη μάζας σώματος, τη συγκέντρωση της χαμηλής και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, την παρουσία ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη, τη λήψη στατινών και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Μελέτες έχουν δείξει ότι η παρουσία του *HP* τροποποιεί την αναλογία των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων και απολιποπρωτεϊνών προς την αθηρογενετική κατεύθυνση με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά αγγειακά επεισόδια, ιδιαίτερα όταν είναι παρόντα τα *CagA* κυτταροτοξικά στελέχη του *HP*.<sup>22,23</sup> Υπάρχουν όμως και μελέτες οι οποίες δεν επιβεβαιώνουν την υπόθεση.<sup>24-26</sup>

Σε εργασία που δημοσιεύτηκε το 1994<sup>27</sup> φάνηκε συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του ελικοβακτηριδίου και αυξημένης συσσώρευσης αιμοπεταλίων μέσω αλληλεπίδρασης με την γλυκοπρωτεΐνη Ib των αιμοπεταλίων, που πιθανώς να εξηγεί έναν από

τους μηχανισμούς της πιθανής αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς που φέρουν το *HP*. Σε μελέτη τους οι Concoran και συν.<sup>28</sup> έδειξαν ότι 10 από τα 21 στελέχη του *HP* που εξέτασαν προκαλούσαν αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων *in vitro*.

### ***HP* και ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα**

Από το 1998 έχουν δημοσιευτεί πολλές μελέτες αναφορικά με τη σχέση μεταξύ λοίμωξης από το *HP* και της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας (ITP). Η πρώτη αναφορά έγινε από τους Gasbarrini και συν.<sup>29</sup> στο *Lancet* και ακολούθησαν πολλές άλλες<sup>30,31</sup> οι οποίες συνηγορούσαν υπέρ αυτής της πρώτης υπόθεσης, ότι δηλαδή σε μια υποκατηγορία ασθενών με ITP, η οποία μπορεί να αφορά έως και το 50% των ασθενών με θετικό το *HP*, η επιτυχής εξάλειψη του *HP* με αντιβιοτική αγωγή οδηγεί σε ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.<sup>32-34</sup> Μάλιστα από μελέτες φάνηκε ότι η απάντηση των αιμοπεταλίων στη θεραπεία εξάλειψης του *HP* διατηρείται για πολλά έτη και οι περιπτώσεις υποτροπής είναι ελάχιστες.<sup>30</sup> Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη συσχέτιση αυτή. Βέβαια η θεραπεία εκρίζωσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μέσω άλλων μηχανισμών συμπεριλαμβανομένων των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων της θεραπείας αυτής κάθε αυτής<sup>35</sup> ή της εκρίζωσης άλλων συνυπαρχόντων μικροοργανισμών. Σε ενίσχυση αυτής της άποψης μια πρόσφατη μεταανάλυση<sup>33</sup> έδειξε αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων μετά από θεραπεία εκρίζωσης, ανεξάρτητα από το αν αυτή ήταν επιτυχής ή μη. Έτσι, παρόλα τα δεδομένα και τα στοιχεία που διαθέτουμε η σχέση του *HP* και της ITP χρειάζεται μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες προκειμένου να επιβεβαιωθεί και να ισχυροποιηθεί.

### ***HP* και σιδηροπενική αναιμία**

Μια άλλη μεγάλη κατηγορία που έχει εκτεταμένως μελετηθεί είναι αυτή που αφορά τη συσχέτιση του *HP* και της σιδηροπενικής αναιμίας, ανεξαρτήτως της παρουσίας πεπτικού έλκους. Τα περισσότερα δεδομένα στηρίζονται κυρίως σε αναφορές περιστατικών (*case reports*), σε επιδημιολογικές μελέτες και σε μικρό αριθμό παρεμβατικών μελετών. Ο μηχανισμός της *HP* σχετιζόμενης σιδηροπενικής αναιμίας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και δεν είναι γνωστό γιατί μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με λοίμωξη από *HP* θα αναπτύξει ένδεια σιδήρου ή σιδηροπενική αναιμία. Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί η απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό, η μειωμένη συγκέντρωση ασκορβικού οξέος σε συνδυασμό με την αχλωρυδρία, η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου και, τέλος, η αυξημένη κατανάλωση του σιδήρου από το ίδιο το ελικοβακτηρίδιο. Σε μία μεταανάλυση των Muhsen και συν.<sup>36</sup> φάνηκε 2,8 φορές αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας και

1,38 φορές αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη ανεπάρκειας σιδήρου στους ασθενείς με λοίμωξη από *HP* σε σχέση με τους μάρτυρες. Ορισμένες μελέτες, επιπρόσθετα, έδειξαν διόρθωση της σιδηροπενικής αναιμίας με την εξάλειψη και μόνο του *HP* χωρίς να χορηγήσουν στους ασθενείς συμπληρώματα σιδήρου.<sup>37</sup> Σε μια άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη που διενεργήθηκε στην Αλάσκα,<sup>38</sup> περιοχή με υψηλή ενδημικότητα για το *HP* έλαβαν μέρος 219 παιδιά στα οποία όμως, στους 14 μήνες της παρακολούθησης μετά τη θεραπεία εκρίζωσης, δεν διαφάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τους μάρτυρες τόσο όσο ως προς την ανεπάρκεια του σιδήρου όσο και ως προς τη σιδηροπενική αναιμία. Οι συγγραφείς όμως υποθέτοντας ότι ίσως οι 14 μήνες ήταν μικρό χρονικό διάστημα επανεξέτασαν τα παιδιά και στους 40 μήνες μετά τη θεραπεία εκρίζωσης. Το 52% των παιδιών, που είχε επιτύχει την εκρίζωση είχε επαναμολυνθεί. Σε όσα όμως είχαν παραμείνει αρνητικά για *HP* παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίπτωση της ανεπάρκειας σιδήρου και της σιδηροπενικής αναιμίας.

Τόσο από αυτήν τη μελέτη όσο και από άλλες, φαίνεται ότι η λοίμωξη με το *HP* μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για τη σιδηροπενική αναιμία κυρίως στις κατηγορίες των ασθενών με υψηλές απαιτήσεις σε σίδηρο όπως τα παιδιά και οι ενήλικες.

### ***HP* και άλλες παθήσεις**

Εκτός από τις τρεις αυτές μεγάλες κατηγορίες για τις οποίες έχουν δημοσιευτεί πληθώρα μελετών υπάρχουν και ορισμένα άλλα νοσήματα τα οποία έχουν συσχετιστεί με τη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αρνητική συσχέτιση του άσθματος και της αλλεργίας με την παρουσία αντισωμάτων στον ορό έναντι του *HP*.<sup>39</sup> Πιο συγκεκριμένα σε μελέτη τους οι Chen και συν. παρουσίασαν στοιχεία υπέρ της αρνητικής συσχέτισης της λοίμωξης με *CagA HP* και της διάγνωσης της αλλεργικής ρινίτιδος, ενώ και σε άλλες μελέτες έχει διαφανεί ακόμα και προστατευτικός ρόλος της παρουσίας των *CagA HP* στο άσθμα.<sup>40</sup>

Ο κατάλογος των πιθανών συσχετίσεων του *HP* δεν σταματά εδώ. Η λοίμωξη με το *HP* φαίνεται να διαδραματίζει πιθανά ρόλο στην ημικρανία,<sup>41-43</sup> αν και δημοσιεύθηκαν και μελέτες που υποστήριζαν την τυχαία συνύπαρξη.<sup>44-46</sup> Σε μία μεταγενέστερη μελέτη υπογραμμίστηκε ο ρόλος του *HP* ως πιθανός και ανεξάρτητος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ημικρανίας χωρίς αύρα, ειδικότερα στους ασθενείς που δεν είναι γενετικά ή ορμονικά προδιατεθειμένοι για ημικρανία.<sup>47</sup>

Το *HP* έχει συσχετιστεί και με πλήθος ενδοκρινικές διαταραχές όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυτοάνοση ατροφική θυρεοειδίτιδα, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η οστεοπόρωση, ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία. Πλην όμως της δυσλιπιδαιμίας, που αναφέρθηκε και ανωτέρω, και ίσως και των νόσων του θυρεοειδούς από τις μελέτες που μέχρι σήμερα διαθέτουμε δεν

δύναται να καταφύγουμε σε ασφαλή συμπεράσματα τόσο λόγω του μικρού αριθμού των μελετών όσο και των μεθοδολογικών τους αδυναμιών.

Η ροδόχρους ακμή είναι μια ακόμα νοσολογική οντότητα που έχει συνδεθεί με το *HP* καθώς και πληθώρα άλλων νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjogren, η οροαρνητική σπονδυλαρθροπάθεια, η νόσος Alzheimer,<sup>48</sup> η χολιθίαση,<sup>49</sup> η μέση ωτίτιδα,<sup>50</sup> και το γλαύκωμα.<sup>51,52</sup>

Οι αναφορές για συσχετίσεις του *HP* με άλλες διαταραχές και νόσους είναι πάρα πολλές στην παγκόσμια βιβλιογραφία και θέτουν προβληματισμούς. Ωστόσο, είναι σίγουρο πως χρειάζονται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και καλύτερες σχεδιαστικά για να τεκμηριώσουν ή να απορρίψουν τις αρχικές υποθέσεις και να επιβεβαιώσουν τους εμπλεκόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, έτσι ώστε να μπορέσουν οι συσχετίσεις αυτές να αποκτήσουν κλινική σημασία και όφελος για τον άρρωστο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allen P. What's the story *H. pylori*? Lancet 2001;357:694.
2. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. J Clin Gastroenterol 1997;24:2-17.
3. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. Cancer Res 1995;55:562-565.
4. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. Gastroenterology 1997;113:1983-1991.
5. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 1994;330:1267-1271.
6. Atherton JC. *H. pylori* virulence factors. Br Med Bull 1998;54:105-120.
7. Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. J Clin Invest 2001;107:767-773.
8. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;404:398-402.
9. Martin DF, Montgomery E, Dobek AS, Patrissi GA, Peura DA. *Campylobacter pylori*, NSAIDS, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 1989;84:1268-1272.
10. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br Heart J 1994;71:437-439.
11. Strachan DP, Mendall MA, Carrington D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection to 13-year mortality and incident ischemic heart disease in the caerphilly prospective heart disease study. Circulation 1998;98:1286-1290.
12. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, et al. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. Ann Intern Med 2001;135:184-188.

13. Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and Chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes: Results from a population-based case-control study. *Stroke* 2001;32:2253-2258.
14. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:15-21.
15. Whincup PH, Mendall MA, Perry IJ, Strachan DP, Walker M. Prospective relations between *Helicobacter pylori* infection, coronary heart disease, and stroke in middle aged men. *Heart* 1996;75:568-572.
16. Peek RM, Jr., Miller GG, Tham KT, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest* 1995;73:760-770.
17. Ching CK, Wong BC, Kwok E, Ong L, Covacci A, Lam SK. Prevalence of CagA-bearing *Helicobacter pylori* strains detected by the anti-CagA assay in patients with peptic ulcer disease and in controls. *Am J Gastroenterol* 1996;91:949-953.
18. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing cagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-2115.
19. Pasceri V, Cammarota G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischemic heart disease. *Circulation* 1998;97:1675-1679.
20. Gunn M, Stephens JC, Thompson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of cagA positive *Helicobacter pylori* strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000;84:267-271.
21. Singh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Heart* 2002;88:43-46.
22. Pieniazek P, Karczewska E, Duda A, Tracz W, Pasowicz M, Konturek SJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:743-751.
23. Kowalski M. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001;52:3-31.
24. Chimienti G, Russo F, Lamanuzzi BL, et al. *Helicobacter pylori* is associated with modified lipid profile: impact on Lipoprotein(a). *Clin Biochem* 2003;36:359-365.
25. Fraser AG, Scragg RK, Cox B, Jackson RT. *Helicobacter pylori*, Chlamydia pneumoniae and myocardial infarction. *Intern Med J* 2003;33:267-272.
26. Al-Nozha MM, Khalil MZ, Al-Mofleh IA, Al-Ghamdi AS. Lack of association of coronary artery disease with *H. pylori* infection. *Saudi Med J* 2003;24:1370-1373.
27. Kurose I, Granger DN, Evans DJ, Jr., et al. *Helicobacter pylori*-induced microvascular protein leakage in rats: role of neutrophils, mast cells, and platelets. *Gastroenterology* 1994;107:70-79.
28. Corcoran PA, Atherton JC, Kerrigan SW, et al. The effect of different strains of *Helicobacter pylori* on platelet aggregation. *Can J Gastroenterol* 2007;21:367-370.



29. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
30. Emilia G, Luppi M, Zucchini P, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007;110:3833-3841.
31. Kodama M, Kitadai Y, Ito M, et al. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007;12:36-42.
32. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009;113:1231-1240.
33. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:237-246.
34. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol* 2005;78:142-150.
35. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:156-163.
36. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-340.
37. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, et al. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005;51:166-169.
38. Gessner BD, Baggett HC, Muth PT, et al. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J Infect Dis* 2006;193:537-546.
39. Thjodleifsson B, Asbjornsdottir H, Sigurjonsdottir RB, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* and cagA antibodies in Iceland, Estonia and Sweden. *Scand J Infect Dis* 2007;39:683-689.
40. Reibman J, Marmor M, Filner J, et al. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One* 2008;3:e4060.
41. Tunca A, Turkay C, Tekin O, Kargili A, Erbayrak M. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for migraine? A case-control study. *Acta Neurol Belg* 2004;104:161-164.
42. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Primary headache and *Helicobacter pylori*. *Int J Angiol* 1998;7:310-312.
43. Gasbarrini A, De Luca A, Fiore G, et al. Beneficial effects of *Helicobacter pylori* eradication on migraine. *Hepatogastroenterology* 1998;45:765-770.
44. Ciancarelli I, Di Massimo C, Tozzi-Ciancarelli MG, De Matteis G, Marini C, Carolei A. *Helicobacter pylori* infection and migraine. *Cephalgia* 2002;22:222-225.
45. Pinessi L, Savi L, Pellicano R, et al. Chronic *Helicobacter pylori* infection and migraine: a case-control study. *Headache* 2000;40:836-839.
46. Mavromichalis I. The role of *Helicobacter pylori* infection in migraine. *Cephalgia* 2003;23:240-241 (author reply -1).

47. Yiannopoulou KG, Efthymiou A, Karydakis K, Archimandritis A, Bovaretos N, Tzivras M. *Helicobacter pylori* infection as an environmental risk factor for migraine without aura. *J Headache Pain* 2007;8:329-333.
48. Kountouras J, Tsolaki M, Gavalas E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology* 2006;66:938-940.
49. Pandey M. *Helicobacter* species are associated with possible increase in risk of biliary lithiasis and benign biliary diseases. *World J Surg Oncol* 2007;5:94.
50. Kariya S, Okano M, Fukushima K, et al. Expression of inflammatory mediators in the otitis media induced by *Helicobacter pylori* antigen in mice. *Clin Exp Immunol* 2008;154:134-140.
51. Kountouras J, Mylopoulos N, Chatzopoulos D, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Arch Intern Med* 2002;162:1237-1244.
52. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Primary open-angle glaucoma: pathophysiology and treatment. *Lancet* 2004;364:1311-1312.