

---

## ***H. Pylori* και σιδηροπενική αναιμία**

Χρήστος Λιάτσος

Το Consensus του Maastricht IV που πραγματοποιήθηκε τον Νοέμβριο του 2010 στη Φλωρεντία, σε συνέχεια του Maastricht III<sup>1</sup>, ασχολήθηκε ιδιαίτερως με τις αμφίβολες περιοχές στην αντιμετώπιση του *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Στην εν λόγω ομοφωνία δημιουργήθηκαν τρεις ομάδες εργασίας, 45 ειδικών από 26 χώρες. Ομοφωνία μιας δήλωσης – statement γινόταν όταν υπήρχε αποδοχή  $\geq 70\%$  από τη γενική συνέλευση. Η πρώτη ομάδα εργασίας ασχολήθηκε με τις εξωγαστρικές – συστηματικές συσχετίσεις του μικροβίου. Πιο συγκεκριμένα, επιβεβαιώθηκε ότι συνεχίζουν να υπάρχουν ευρήματα που να συνδέουν την *H. pylori* λοίμωξη με εξωεντερικά νοσήματα ένα εκ των οποίων είναι η σιδηροπενική αναιμία (Iron-deficiency anaemia – IDA) η αλληλεπίδραση των οποίων αποτελεί ένα πολύ σημαντικό πεδίο έρευνας και ενασχόλησης διεθνώς τα τελευταία χρόνια. Έτσι με βάση δήλωση του 1<sup>ου</sup> Workshop του προαναφερθέντος Consensus, συνιστάται η εκρίζωση του μικροβίου σε ασθενείς με IDA με ένα επίπεδο ενδείξεων 1a και ένα βαθμό συστάσεων A. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με ιδιαίτερη έμφαση στα CagA<sup>+</sup> στελέχη.

Πέραν των συστάσεων του Maastricht IV, υπενθυμίζονται και οι αναθεωρημένες οδηγίες για την αντιμετώπιση της *H. pylori* λοίμωξης στην Ιαπωνία του 2009/10 σύμφωνα με τις οποίες, (παρ' ότι οι ενδείξεις δεν είναι επαρκείς και σε συνδυασμό με του ότι έχει αναφερθεί βελτίωση της IDA σε παιδιά  $\leq 18$  ετών μετά εκρίζωση του μικροβίου), θα πρέπει να χορηγείται αγωγή εκρίζωσης για την αντιμετώπιση της IDA (με ένα επίπεδο ενδείξεων III: μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες) με σύσταση

---

Επιμελητής Γαστρεντερολογικής Κλινικής 401 ΓΣΝΑ, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

για περαιτέρω έρευνα στο συγκεκριμένο θέμα λόγω του μικρού αριθμού των υπαρχόντων μελετών.<sup>2</sup>

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας συστήνει τη διενέργεια επαρκώς εμπειριστατωμένων ερευνητικών μελετών που θα εκτιμήσουν το εάν η εκρίζωση του μικροβίου θα προσφέρει όφελος στους ασθενείς με IDA και ιδιαίτερα της ανεξήγητης IDA.<sup>3</sup>

Επιπλέον των ανωτέρω προαναφερομένων συστάσεων της Ευρωπαϊκής, Ιαπωνικής και της Αμερικανικής κοινότητας προστέθηκαν και οι αναθεωρημένες οδηγίες της Βρετανικής Γαστρεντερολογικής Κοινότητας που αφορούν στην αντιμετώπιση της IDA.<sup>4</sup> Σύμφωνα με αυτές, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα IDA και φυσιολογική οισοφαγογαστροσκόπηση και κολonosκόπηση, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με μη επεμβατικές μεθόδους ή με ταχεία δοκιμασία ουρεάσης σε βιοπτικό υλικό που λαμβάνεται κατά την αρχική ενδοσκόπηση και επί θετικού αποτελέσματος συστήνεται η εκρίζωση του μικροβίου (επίπεδο ενδείξεων III και βαθμός συστάσεων C).<sup>4</sup>

Η WHO ορίζει την αναιμία ως την ύπαρξη αιμοσφαιρίνης (Hb) <13 g/dL σε άνδρες >15 ετών και κάτω των 12 g/dL σε μη έγκυες γυναίκες >15 ετών και <11 g/dL σε εγκύους.<sup>5</sup> Η αναιμία αποτελεί ένα εκτεταμένο δημόσιο πρόβλημα υγείας με σημαντικές συνέπειες στην ανθρώπινη υγεία όπως επίσης και στην κοινωνικο – οικονομική ανάπτυξη. Η WHO εκτιμά ότι περίπου 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο υποφέρουν από τη νόσο και ότι περίπου το 50% όλων των περιπτώσεων αναιμίας διαγιγνώσκονται ως σιδηροπενική αναιμία (IDA).<sup>6</sup> Η IDA επηρεάζει την εργασιακή ικανότητα των ασθενών και μπορεί να συμβάλλει στην θνητότητα. Η συνολική συχνότητα θανάτων από IDA έχει υποεκτιμηθεί στις περισσότερες μελέτες πολλών, τόσο αναπτυσσομένων όσο και ανεπτυγμένων, χωρών. Η WHO επίσης συστήνει στους ερευνητές και στους κλινικούς ιατρούς να μελετούν την αιτιολογία της IDA και να αναπτύσσουν θεραπευτικές στρατηγικές καθώς η χορήγηση αγωγής επαναφέρει στο φυσιολογικό την ατομική υγεία και αυξάνει την παραγωγικότητα διεθνώς σε ποσοστό που αγγίζει το 20%.<sup>7,8</sup>

Πληθώρα παραγόντων μπορούν να προκαλέσουν IDA όπως η ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου (Fe), η χρόνια απώλεια αίματος, μία χρόνια νόσος, δυσασπορρόφηση, αιμόλυση ή συνδυασμός των ανωτέρων. Μεταξύ των πιθανολογούμενων παραγόντων, η συμμετοχή του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού παραμένει αμφιλεγόμενη. Το *H. pylori* αποτελεί μία κυρίαρχη μικροβιακή λοίμωξη. Άνω του 50% του πληθυσμού παγκοσμίως έχει μολυνθεί από το εν λόγω μικρόβιο. Στην Αφρική, στο Μεξικό στη Νότια και Κεντρική Αμερική η λοίμωξη αγγίζει το 70-90% του πληθυσμού. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει συνδεθεί με εξάντληση των αποθηκών σιδήρου τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά.<sup>9,10</sup> Η τελευταία μελέτη έδειξε ότι η λοίμωξη από το εν λόγω μικρόβιο σχετίζεται σημαντικά με 2.8 φορές υψηλότερο επιπολασμό IDA και 1.38 φορές υψηλότερο επιπολασμό

σιδηροπενίας.<sup>10</sup> Επιπλέον, στην προαναφερθείσα πρόσφατη ορο-επιδημιολογική μελέτη, η θετικότητα του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού συσχετίστηκε με χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης σε παιδιά από το Ισραήλ - Αραβία.<sup>9</sup>

Εύλογα λοιπόν, γεννάται το ερώτημα *με ποιούς μηχανισμούς το H.pylori επηρεάζει την απορρόφηση του σιδήρου;*

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ως γνωστόν, προκαλεί σημαντική μείωση στην συγκέντρωση του ασκορβικού οξέος (βιταμίνης C) του γαστρικού υγρού το οποίο ασκορβικό με την σειρά του θεωρείται ο καλύτερος εκκινητής απορρόφησης του σιδήρου που δεν προέρχεται από την αίμη. Ως εκ τούτου προκαλεί μείωση της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγώντας απευθείας σε αναιμία. Επίσης ο αποικισμός του στομάχου με ελικοβακτηρίδιο αυξάνει την πρόσληψη λακτοφερρίνης από τα ουδετερόφιλα αυξάνοντας ταυτόχρονα και τις απαιτήσεις σε σίδηρο. Επιπλέον η χρόνια λοίμωξη προκαλεί μείωση της απορρόφησης του διατροφικού Fe μέσω της χρόνιας πανγαστρίτιδας και της προκαλούμενης αχλωρυδρίας ενώ ταυτόχρονα το ίδιο το μικρόβιο δεσμεύει Fe. Δεν θα πρέπει να λησμονείται και η μικροσκοπική απώλεια αίματος που εμφανίζεται συνεπεία της *H. pylori* διαβρωτικής γαστρίτιδας και δωδεκαδακτυλίτιδας η οποία και αυξάνει την απόπτωση των εντεροκυττάρων. Πέραν των ανωτέρω, αναφέρεται ότι μία ανθρώπινη πρωτεΐνη η DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) η οποία δεσμεύει μία ποικιλία διαλυτών μετάλλων παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά σιδήρου εντός των εντεροκυττάρων.<sup>11</sup> Η λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο προκαλώντας γαστρίτιδα και δωδεκαδακτυλίτιδα μπορεί να επηρεάσει την έκφραση της DMT1 στην επιφάνεια των εντεροκυττάρων και να προκαλέσει σιδηροπενία μέσω τόσο της μειωμένης έκφρασης της DMT1 όσο και μέσω της αυξημένης απόπτωσης των εντεροκυττάρων.

Όσον αφορά στη σχέση *H. pylori* και IDA η γνώσεις μας είναι υπό διερεύνηση και περιορισμένες. Για τον λόγο αυτό διενεργούνται **μεταanalύσεις** διεθνώς που ουσιαστικά αποτελούν μία διαδικασία συνδυασμού αποτελεσμάτων πολλών μελετών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώστε να εξαγουν αποτελέσματα σχετικά με κάποιο συγκεκριμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα που μελετάται ή για να προγραμματισθούν νέες μελέτες, αποφεύγοντας με τον τρόπο αυτό την πιθανότητα λαθών ή προκαταλήψεων που μπορεί να εμφανίζονται ή να οφείλονται σε μεμονωμένες μελέτες.<sup>12</sup>

Τέσσερις μεταanalύσεις διενεργήθηκαν και ανακοινώθηκαν το 2010 με κύριο σκοπό να εκτιμήσουν την συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και IDA - σιδηροπενίας όπως επίσης και να εξετάσουν τα αποτελέσματα της εκρίζωσης του μικροβίου στην Hb ορού και στα επίπεδα της φερριτίνης του ορού με την ταυτόχρονη χορήγηση Fe από το στόμα.

Σύμφωνα με την πρώτη μεταanάλυση των Qu XH, και συν. που δημοσιεύθηκε στο World J Gastroenterol 2010 συμπεριελήφθησαν, επί συνόλου 7969 σχετικών αναφορών, 5 τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (οι 4 είχαν δεδομένα φερριτίνης + Hb και μία μόνο φερριτίνης) και 15 μελέτες παρακολούθησης (cross-sectional, case-control ή

cohort).<sup>13</sup> Από την ανάλυση των μη τυχαιοποιημένων μελετών παρακολούθησης διαπιστώθηκε ότι το συνολικό (pooled) Odd Ratio – OD (διαγώνιο πηλίκο) ήταν 2.22 με το 95% Confidence Interval – CI (διάστημα αξιοπιστίας) να είναι 1.52-3.24 ( $p < 0.0001$ ) καταδεικνύοντας ότι η IDA σχετίζεται με το *H. pylori*. Η ανάλυση των τυχαιοποιημένων μελετών κατέδειξε ότι η εκρίζωση του μικροβίου (μαζί με τη χορήγηση Fe), σε σχέση με τη χορήγηση Fe μόνο, μπορεί να βελτιώσει την IDA βελτιώνοντας τόσο τα επίπεδα Hb όσο και της φερριτίνης του ορού. Έτσι η Weighted (σταθμισμένη) Mean Difference (μέση διαφορά) WMD για την Hb ήταν 4.06 g/L, 95%CI: -2.57-10.69,  $p = 0.01$  ενώ η WMD για τη Φερριτίνη ήταν 9.47 μg/L, 95%CI: -0.50-19.43,  $p < 0.0001$ . Θεωρείται σκόπιμο να τονισθεί ότι η ηλικιακή ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* και IDA σε παιδιά ηλικίας < 11 ετών.

Σύμφωνα με τη δεύτερη μετανάλυση των Zhang ZF, και συν. που δημοσιεύθηκε στο Chin Med J (Engl) 2010 εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα της εκρίζωσης του *H. pylori* στη σιδηροπενία.<sup>14</sup> Συμπεριελήφθησαν οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες με 800 συμμετέχοντες. Η συνολική ανάλυση κατέδειξε ότι η εκρίζωση του μικροβίου επιτάχυνε την βελτίωση των επιπέδων φερριτίνης στους σιδηροπενικούς ασθενείς με μία MD (Mean Difference) 7.74 μg/L, 95%CI: 4.61-10.88,  $p < 0.00001$ . Η ανάλυση των δεδομένων σε υποομάδες έδειξε ότι η εκρίζωση επιτάχυνε τη βελτίωση της φερριτίνης έναν μήνα (MD: 7 μg/L; 95%CI: 1.72-12.28,  $p = 0.009$ ) και δύο μήνες (MD: 9.80 μg/L; 95%CI: 2.22-17.40,  $p = 0.01$ ) μετά την έναρξη της θεραπείας χωρίς ωστόσο το ίδιο ευεργετικό αποτέλεσμα στους τρεις μήνες ( $p = 0.18$ ), στον έναν χρόνο ( $p = 0.07$ ) και στους σαράντα μήνες ( $p = 0.21$ ) από της έναρξης της αγωγής. Επιπλέον, η εκρίζωση του μικροβίου δεν επιτάχυνε τη βελτίωση των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης στη συνολική ανάλυση (MD: 0.38 g/dl; 95%CI: -0.45-1.22,  $p = 0.37$ ), ενώ στην ανάλυση των υποομάδων διαπιστώθηκε η επιτάχυνση της βελτίωσης των συγκεντρώσεων της αιμοσφαιρίνης στους δύο μήνες (MD: 1.96 g/dl; 95%CI: 1.48-2.44,  $p < 0.00001$ ) και στον ένα χρόνο (MD: 0.37 g/dl; 95%CI: 0.08-0.65,  $p < 0.00001$ ) μετά την έναρξη της αντι-*H. pylori* αγωγής. Θεωρείται ότι η φερριτίνη είναι ο πιο ιδανικός, ευαίσθητος και ειδικός δείκτης των επιπέδων Fe όχι μόνο επειδή προηγούμενες μελέτες κατέδειξαν την υπεροχή της φερριτίνης του ορού σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη στη μέτρηση των μεταβολών των επιπέδων του σιδήρου<sup>15</sup> αλλά και επειδή οι μεταβολή των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης καθυστερεί σε σχέση με της φερριτίνης ενώ ταυτόχρονα η φερριτίνη παίζει κεντρικό ρόλο στην αποθήκευση του σιδήρου κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού του.<sup>16</sup> Οι συγγραφείς μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων, ανέφεραν ότι ο Ασιατικός πληθυσμός είναι πιο πιθανό να έχει θετικά αποτελέσματα σε σχέση με τους κατοίκους των Αμερικανικών περιοχών γεγονός που πιθανολογεί ότι η γεωγραφική κατανομή των διαφορετικών στελεχών του μικροβίου (διαφορετικά στελέχη στην Ασία σε σχέση με τις Δυτικές χώρες) θα μπορούσε ένας από τους λόγους των διαφορετικών αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, συστήνεται από τη συγγραφική ομάδα

η διενέργεια εναλλακτικά μελλοντικών μελετών που να εκτιμήσουν το αποτέλεσμα της εκρίζωσης χωρίς τη χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου ώστε να έχουμε ξεκάθαρα αποτελέσματα σχετικά με τη βοήθεια της εκρίζωσης του μικροβίου στους ασθενείς με IDA κάτι ωστόσο που θα μπορούσε να θεωρηθεί ακόμη και ανήθικο εκτός εάν εφαρμοσθεί οικιοθελώς σε άτομα με ήπια σιδηροπενία.

Σύμφωνα με την τρίτη μετανάλυση των Wenzhen Y, και συν. που δημοσιεύθηκε στο *Scan J Gastroenterol* 2010 εκτιμήθηκε το αποτέλεσμα της εκρίζωσης του *H. pylori* με λήψη Fe από το στόμα σε σχέση με τη λήψη μόνο σιδήρου per os σε ασθενείς με IDA.<sup>17</sup> Συμπεριελήφθησαν δεκαέξι τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες με 956 ασθενείς που συνέκριναν τις διαφορές της Hb, του σιδήρου και της φερριτίνης από την τιμή βάσης στην τελική τους τιμή μετά την αγωγή. Συγκρινόμενη με τη λήψη σιδήρου μόνο, η εκρίζωση του μικροβίου μαζί με την χορήγηση Fe αύξησε την Hb κατά 1.48 (95% CI: 0.96-2.00,  $p < 0.00001$ ), τον Fe ορού κατά 1.15 (95% CI: 0.87-1.43,  $p < 0.00001$ ) και την φερριτίνη ορού κατά 1.84 (95% CI: 1.20-2.48,  $p < 0.00001$ ) αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μία τάση αποτελεσματικότερου αποτελέσματος της αντιμικροβιακής αγωγής, σε συνδυασμό με λήψη σιδήρου, στα πιο χαμηλά επίπεδα Hb. Έτσι, οι συγγραφείς πρωτοεμφανίζουν μία νέα θεωρία, σύμφωνα με την οποία μία μέτρια προς σοβαρή IDA εμφανίζει μια πιο στενή συσχέτιση με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε σχέση με την ήπια αναιμία, ανεγείροντας την πολύ ενδιαφέρουσα πιθανότητα το μικρόβιο να έχει διαφορετικούς ρόλους στην παθογένεια της ήπιας με την σοβαρή IDA. Συμπερασματικά, η εν λόγω μετανάλυση κατέδειξε ότι η θεραπεία του ελικοβακτηριδίου θα μπορούσε να βελτιώσει αποτελεσματικά την αναιμία και τα επίπεδα του σιδήρου σε *H. pylori* (+) ασθενείς με IDA, με το αποτέλεσμα αυτό να είναι πιο εμφανές και πιο σταθερό στους ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή αναιμία στους οποίους η Hb είναι χαμηλότερη των 90 g/l. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι θα πρέπει να σκέφτονται οι κλινικοί ιατροί την πιθανότητα εκρίζωσης του *H. pylori* στους ασθενείς με σοβαρή ή ανθεκτική IDA.

Σύμφωνα με την τέταρτη μετανάλυση των Huang X, και συν. που δημοσιεύθηκε στο *Postgrad Med J* 2010, όπως και στις προηγούμενες τρεις μεταanalύσεις, έγινε προσπάθεια να καθορισθεί το εάν η εκρίζωση του *H. pylori* αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπευτική στρατηγική βελτίωσης της IDA και πιο ειδικά των συγκεντρώσεων Hb και φερριτίνης ορού.<sup>18</sup> Η μελέτη συμπεριέλαβε 450 συμμετέχοντες από οκτώ τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες εκ των οποίων όλες πραγματοποιήθηκαν στην Ασία και μάλιστα σε περιοχές με υψηλή συχνότητα *H. pylori* και IDA (Κίνα, Ινδία, Ν. Κορέα, Μπαγκλαντές) και συνέκριναν δύο ομάδες *H. pylori* + Fe vs Fe μόνο. Η WMD για την Hb ήταν 12.88 g/l (95%CI: 6.03-19.74 g/l,  $p < 0.00001$ ) ενώ για τη φερριτίνη ήταν 10.05 μg/l (95%CI: 5.48-14.63 μg/l,  $p < 0.00001$ ) προς όφελος της πρώτης ομάδας. Τα συμπεράσματα της μετανάλυσης κατέδειξαν ότι: i) η εκρίζωση του μικροβίου (μαζί με χορήγηση σιδήρου) είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία με σίδηρο,

ii) ιδιαίτερα στους ασθενείς με ανθεκτική IDA θα πρέπει να εκτιμάται η πιθανότητα χορήγησης αγωγής εκρίζωσης του μικροβίου, iii) οι ενήλικες συμμετέχοντες είχαν καλύτερη ανταπόκριση στην εκρίζωση σε σχέση με την ομάδα των παιδιών, iv) οι τριπλή αγωγή με βισμούθιο δείχνει μια καλύτερη απάντηση στην αύξηση Hb και φερριτίνης συγκριτικά με την κλασική τριπλή αγωγή, v) η χορήγηση σιδήρου X 8 εβδομάδες είναι πολύ καλύτερη σε σχέση με την χορήγηση Fe X 4 εβδομάδες.

Σημαντική φαίνεται να είναι μία πρόσφατη μελέτη που συσχετίζει το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με τη νοητική ανάπτυξη, σε 200 υγιή Αραβο-Ισραηλινής καταγωγής παιδιά, σχολικής ηλικίας διαφόρων κοινωνικοοικονομικών ομάδων και ανεξαρτήτως θρεπτικής κατάστασης.<sup>19</sup> Η λοίμωξη με το μικρόβιο συσχετίστηκε με τη διαπίστωση χαμηλότερου IQ score κατά 4-6 βαθμούς (σε πλήρη κλίμακα) στα παιδιά με σχετικά υψηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Καθώς το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συσχετίζεται με την σιδηροπενική αναιμία και η εν λόγω αναιμία θεωρείται ότι μειώνει τις νοητικές ικανότητες και τις σχολικές επιδόσεις των παιδιών,<sup>20,21</sup> γίνεται αντιληπτό ότι οι χαμηλότερες αποθήκες σιδήρου και η αναιμία που σχετίζεται με το μικρόβιο θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ λοίμωξης και χαμηλότερων επιπέδων IQ. Μία άλλη εξήγηση θα μπορούσε να είναι η πρόκληση υποχλωρυδρίας από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η οποία με την σειρά της θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο διαρροϊκών κενώσεων που οδηγούν σε υποθρεψία, σιδηροπενική αναιμία και τελικά σε επηρεασμό της νοητικής ανάπτυξης.<sup>22</sup> Το ότι παρατηρήθηκε αυτή η ανάστροφη σχέση με τα υψηλότερα στρώματα ερμηνεύθηκε από τους συγγραφείς ότι οφείλεται στην πολύ συμπαγή υποομάδα των συγκεκριμένων παιδιών και στο γεγονός ότι εξελείπαν άλλοι παράγοντες που μπορεί να θεωρηθούν υπεύθυνοι για την αναιμία όπως η χαμηλή εκπαίδευση των μητέρων (στην ανατροφή των τέκνων και στη διατήρηση καλών συνθηκών υγιεινής) και η καλή θρεπτική κατάσταση των εν λόγω οικογενειών ενώ ταυτόχρονα δεν μπορεί να αποκλεισθεί και η πιθανότητα στατιστικών αδυναμιών της μελέτης ώστε να ανιχνευθεί μία σημαντική συσχέτιση με τα χαμηλά κοινωνικοοικονομικά στρώματα στα οποία το 88% των παιδιών εμφανίζονται ως *H. pylori* (+).

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις συστάσεις όλων των κοινοτήτων παγκοσμίως, υπάρχουν δεδομένα που συνδέουν το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με την αιτιολογία της, άλλοτε ποτέ αναφερόμενης, ανεξήγητης σιδηροπενικής αναιμίας οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις θα ήταν σκόπιμο να γίνεται εκρίζωση του μικροβίου. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διερευνηθούν τη συσχέτιση μεταξύ IDA και *H. pylori* με ιδιαίτερη έρευνα στα κάτωθι πεδία: i) εάν η συχνότητα της IDA θα μειωθεί μακροπρόθεσμα μετά την εκρίζωση του *H. pylori*, ii) εάν η εκρίζωση του μικροβίου χωρίς την ταυτόχρονη λήψη σιδήρου θα βελτιώσει την IDA, iii) εάν υπάρχει διαφοροποίηση στην βελτίωση της IDA στα διάφορα στελέχη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (π.χ. CagA+ στελέχη), iv) στην πλήρη εξήγηση των μηχανισμών του ρόλου του μικροβίου στην IDA.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-871.
2. Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter* 2010;15:1-20.
3. Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
4. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-1316.
5. WHO. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. 2001.
6. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:122-128.
7. Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev* 2002;60:S46-52.
8. World Health Organization. Micronutrient deficiencies – Iron deficiency anaemia. Available from: URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>, accessed 2001.
9. Muhsen K, Barak M, Shifnaidel L, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with low serum ferritin levels in Israeli Arab children: a seroepidemiologic study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:262-264.
10. Muhsen K, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008;13:323-340.
11. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482-488.
12. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987;107:224-233.
13. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2010;16:886-896.
14. Zhang Z, Yang N, Zhao G, et al. Meta analysis. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chin Med J* 2010;123:1924-1930.
15. Hallberg L. Combating iron deficiency: daily administration of iron is far superior to weekly administration. *Am J Clin Nutr* 1998;68:213-217.
16. Zimmerman MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-520.
17. Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:665-676.
18. Huang X, Qu X, Yan W, et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010;86:272-278.
19. Muhsen K, Ornoy A, Akawi A, Alpert G, Cohen D. An association between *Helicobacter pylori* infection and cognitive function in children at early school age: a community-based study. *BMC Pediatr* 2011;11:1-8.
20. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med* 1991;325:687-694.

21. Lozoff B, Jimenez E, Smith JB. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1108-1113.
22. Windle HJ, Kelleher D, Crabtree JE. Childhood *Helicobacter pylori* infection and growth impairment in developing countries: a vicious cycle? *Pediatrics* 2007;119:e754-e759.