

ze najčešće mutiranih gena (geni ABCC8 i KCNJ11) u skladu s razumijevanjem genske osnove fokalnog i difuznog KHI te uvođenje u praksu 18-F-L-DOPA-PET-CT uređaja i usavršavanje kirurških metoda danas su potpuno promijenili klinički pristup bolesnicima s KHI. Slika 3. prikazuje algoritam dijagnosticiranja i liječenja bolesnika s KHI prema preporukama iz novije literature.^{10,15} U sredinama gdje genska analiza nije brzo dostupna PET-CT treba u postupniku zauzeti njezino mjesto.

Na kraju je potrebno spomenuti da je nuždan multidisciplinarni pristup bolesnicima s ovom složenom bolesti. Naime, jedino suradnjom neonatologa, pedijataru specijalista za genetiku i bolesti metabolizma, kirurga, radiologa, patologa, biokemičara i molekularnog biologa moguće je adekvatno liječiti ove bolesnike i izbjeći štetne posljedice hipoglikemijskih kriza na razvoj djeteta.

Zahvala

Posebna zahvala osoblju Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i Kliničkog zavoda za pedijatrijsku kardiologiju te prof. Barbari Plecko iz Sveučilišne kliničke bolnice u Grazu na pomoći u organizaciji scintigrafske pretrage u bolesnika br. 3. Ovaj rad poduprlo je Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske znanstvenim projektom 0108-1081870-1885.

LITERATURA

- Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Arch Dis Child 2009;94:450-7.
- Hussain K. Congenital hyperinsulinism. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:369-76.
- James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. J Med Genet 2009;46:289-99.
- Thomas PM, Cote GJ, Wohlk N i sur. Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Science 1995;268:426-9.
- Thomas PM, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Hum Mol Genet 1996;5:1809-12.
- Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. Mol Genet Metab 2004;81:S45-S51.
- Martens GA, Vervoort A, Van de Casteele M i sur. Specificity in beta cell expression of L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase short chain, and potential role in down-regulating insulin release. J Biol Chem 2007;282:21134-44.
- Hardy OT, Hohmeier HE, Becker TC i sur. Functional genomics of the beta cell: short-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase regulates insulin secretion independent of K⁺ currents. Mol Endocrinol 2007;21:765-73.
- Otonkoski T, Jiao H, Kaminen-Ahola N i sur. Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. Am J Hum Genet 2007;81:467-74.
- Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. Horm Res 2008;69:2-13.
- Kapoor RR, James C, Hussain K. Hyperinsulinism in developmental syndromes. Endocr Dev 2009;14:95-113.
- Hennewig U, Hadzik B, Vogel M i sur. Congenital central hypoventilation syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. J Hum Genet 2008;53:573-77.
- Meissner T, Rabl W, Mohnike K, Scholl S, Santer R, Mayatepek E. Hyperinsulinism in syndromal disorders. Acta Paediatr 2001;90:856-59.
- De Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC i sur. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. N Engl J Med 1999;340:1169-75.
- Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2009;5:101-12.
- Mardešić D i sur. Pedijatrija, 6. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2003, str. 167.
- Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J i sur. Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. Diabetes 2003;52:199-204.
- Glaser B, Hirsch HJ, Landau H. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term Octreotide treatment without pancreatectomy. J Pediatr 1993;123:644-50.
- Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F108-F112.
- Mohnike K, Blankenstein O, Minn H, Mohnike W, Fuchtmeyer F, Otonkoski T. (18F)-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism. Horm Res 2008;70:65-72.
- Hardy OT, Hernandez-Pampaloni M, Saffer JR. Accuracy of (18F)-fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:4706-11.
- Stringer MD, Davison SM, McClean P i sur. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:363-7.
- Yıldızdas D, Erdem S, Kucukosmanoglu O, Yilmaz M, Yuksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. Adv Ther 2008;25:515-19.
- Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. J Pediatr Surg 2004;39:270-5.

HELICOBACTER PYLORI I INZULINSKA REZISTENCIJA

HELICOBACTER PYLORI AND INSULIN RESISTANCE

TOMISLAV MEŠTROVIĆ, ZORA PROFOZIĆ, VELIMIR PROFOZIĆ*

Deskriptori: *Helicobacter pylori* infekcije – epidemiologija, patofiziologija; Inzulinska rezistencija – fiziologija; Metabolički sindrom – patofiziologija, mikrobiologija; *Helicobacter pylori* – patogenost

Sažetak. Ekstragastrične ili ekstraintestinalne manifestacije infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* privlače sve više pozornosti, a u posljednje vrijeme taj se mikroorganizam povezuje i s inzulinskom rezistencijom (IR). Metabolički sindrom

* Poliklinika za medicinsku mikrobiologiju s parazitologijom, ginekologiju, internu medicinu, urologiju i medicinu rada »Dr. Zora Profozić«, Zagreb (Tomislav Meštrović, dr. med.; mr. sc. Zora Profozić, dr. med.; prof. dr. sc. Velimir Profozić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. T. Meštrović, Poliklinika za medicinsku mikrobiologiju s parazitologijom, ginekologiju, internu medicinu, urologiju i medicinu rada »Dr. Zora Profozić«, Bosutka 19, 10000 Zagreb, Hrvatska, e-mail: tomlav.mestrovic@gmail.com

Primljeno 13. lipnja 2011., prihvaćeno 26. rujna 2012.

sastoji se od više poznatih čimbenika koji uključuju IR, poremećaj metabolizma masti, povišen krvni tlak, centralnu pretilost te proupalno i protrombotsko stanje. Infekciju bakterijom *H. pylori* i metabolički sindrom povezuje porast učestalosti s dobi, a kako se IR nalazi u središtu patogeneze metaboličkog sindroma, posljednjih je godina intenzivirano proučavanje moguće povezanosti infekcije bakterijom *H. pylori* s IR-om. Nekoliko studija upozorilo je na međusobni odnos infekcije bakterijom *H. pylori* i pojave IR-a, a provedena su i istraživanja utjecaja eradikacijske terapije na IR i druge metaboličke parametre. Nužno je provesti dodatna prospektivna ispitivanja s potrebom kontroliranja svih varijabla koje mogu utjecati na krajnji ishod kako bi se razjasnio odnos infekcije bakterijom *H. pylori* i nastanka IR-a. Zasad još nema temelja za predlaganje intervencijskih mjera u rizičnoj populaciji, no ako se takva povezanost dokaže, moglo bi se raditi o važnoj promjeni u našem poimanju patofiziologije i liječenja IR-a, dijabetesa tipa 2 i metaboličkog sindroma.

Descriptors: Helicobacter infections – epidemiology, physiopathology; Insulin resistance – physiology; Metabolic syndrome – physiopathology, microbiology; Helicobacter pylori – pathogenicity

Summary. Extragastric or extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* infection attract a lot of attention, and recently this microorganism has also been linked with insulin resistance (IR). The metabolic syndrome consists of several known factors which include IR, abnormal fat metabolism, hypertension, abdominal obesity, proinflammatory and prothrombotic state. *H. pylori* infection and metabolic syndrome both show increase in prevalence with age, and since IR is a key factor in the pathogenesis of metabolic syndrome, research of a possible correlation between *H. pylori* infection and IR has intensified in the last decade. A few studies demonstrated a direct link between *H. pylori* infection and IR, and research studies on the influence of eradication therapy on IR and other metabolic parameters were also conducted. It is necessary to carry out additional prospective studies controlling all the confounding factors that could influence the end result so that the association between *H. pylori* infection and IR development could be elucidated. So far it is premature to advocate intervention measures in high-risk communities, but if this particular association is confirmed, it could drastically change our understanding of pathophysiology and treatment of IR, type 2 diabetes and metabolic syndrome.

Liječ Vjesn 2012;134:292–296

Kratko pismo dr. Marshalla o kulturi neidentificiranih zakrivljenih bacila objavljeno u Lancetu 1983. godine pokrenulo je revoluciju u našem poimanju bolesti gornjega probavnog sustava.¹ *Helicobacter pylori* našao se u središtu bazičnih biokemijskih i kliničkih istraživanja, a njegov utjecaj na ljudsko zdravlje više se ne može osporiti. Ta mikroaerofilna gram-negativna bakterija prepoznata je kao glavni uzročnik kroničnoga gastritisa, peptičkog ulkusa, adenokarcinoma želuca i MALT-limfoma.² Jednom kad se nađe u želucu, *H. pylori* dovodi do oštećenja epitela produkcijom amonijaka, ali i vakuolizacijom epitelnih stanica. Vakuolizacija je izazvana citotoksinom pod nazivom vakuolizirajući citotoksin A (VacA), tj. proteinom koji nakon aktivacije niskom pH-vrijednošću želučanog miljea endocitozom ulazi u epitelne stanice te potiče endosomsko-lizosomsku fuziju.³ Postoji više vrsta citotoksina, pa su tako agresivnije varijante povezane s peptičkim ulkusom, a blaže s gastritisom u ljudi koji nemaju simptome ili ulkusnu bolest.⁴ Drugi je važan patogeni čimbenik gen A pridružen citotoksinu (cagA) koji kodira CagA, jedan od prvih proteina povezanih s virulencijom *H. pylori*. Prisutnost CagA-proteina povezuje se s težim oblikom gastritisa, povećanim rizikom od peptičkog ulkusa, atrofičnoga gastritisa i karcinoma želuca, napose u zapadnoj populaciji.

Do prijenosa bakterije *H. pylori* dolazi uglavnom u djetinjstvu fekalno-oralnim ili gastro-oralnim putem. U zemljama u razvoju više od 80% populacije zaraženo je do dobi od 20 godina, dok se u razvijenom svijetu proširenost infekcije povećava sukladno dobi. Dokazano je da je poboljšanje socioekonomskih uvjeta života zaslužno za manje stope zaraze u djetinjstvu.⁵ Tako nedavna istraživanja u Australiji pokazuju prevalenciju od 30% u osoba starijih od 70 godina, no tek 5% za osobe mlađe od 40.⁶ Prethodnim istraživanjima pokazano je da prosječna stopa infekcije u Hrvatskoj iznosi 60,4%, s većim brojem zaraženih u starijim dobnim skupinama. Tako je u trećem desetljeću života uzročnik dokazan kod 51,6% ispitanika, dok je u šestom desetljeću zahvaćeno gotovo 70% ljudi. Veći postotak zaraženih nalazio se u

južnom dijelu zemlje (71,3%), u usporedbi sa središnjom i sjevernom Hrvatskom (58,4%; 59,5%).⁷

U posljednjih 15–20 godina dosta pozornosti privlače tzv. ekstragastrične (izvanželučane) ili ekstraintestinalne (izvancrijevne) manifestacije infekcije bakterijom *H. pylori* koje variraju od sideropenične anemije i kronične urtikarije pa do teških neuroloških, imunosnih i reumatoloških stanja. Već je odavno poznato da neki uzročnici zaraznih bolesti koji zahvaćaju određeni dio tijela mogu imati posljedice za čitav organizam. Tipičan je primjer tog fenomena beta-hemolitički streptokok grupe A, čest uzročnik akutnog ili kroničnog tonzilitisa koji može dovesti do reumatske vrućice, endokarditisa, glomerulonefritisa te neuroloških oštećenja.⁸ Pretpostavljeni patofiziološki procesi u podlozi povezanosti infekcije *H. pylori* s pojavom ekstraintestinalnih idiopatskih bolesti jesu sustavna upala uzrokovana infekcijom koja dovodi do »oksidativnog stresa« te ukriženi imunosni odgovori molekularne mimikrije s antigenima domaćina.⁹ Sve brojniji epidemiološki dokazi upućuju na moguću vezu između infekcije ovom bakterijom i pojave inzulinske rezistencije.¹⁰

Inzulinska rezistencija i metabolički sindrom

Inzulinska rezistencija (IR) klinički se definira kao nedjelotvornost egzogenog ili endogenog inzulina na povećani unos i iskorištavanje glukoze u usporedbi s normalnom populacijom, tj. nemogućnost inzulina da proizvede svoj uobičajeni biološki učinak u koncentraciji koja je učinkovita u zdravih pojedinaca.¹¹ Uz kompenzatornu hiperinzulinemiju glavni je poremećaj u metaboličkom sindromu, a upravo ta kombinacija razlikuje metabolički sindrom od dijabetesa tipa 2. Ostale komponente metaboličkog sindroma jesu centralna pretilost, poremećaj metabolizma masti, povišen krvni tlak, proupalno i protrombotsko stanje.¹² Ovi se poremećaji u bolesnika s metaboličkim sindromom kombinirano javljaju češće nego što bi se to moglo pripisati slučaju, a sam je sindrom važan čimbenik rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2.

Postoji nekoliko različitih metoda za procjenu IR-a. Eugli-kemijski hiperinzulinemijski *clamp-test* smatra se zlatnim standardom u istraživanju i kvantificiranju IR-a, a mjeri količinu glukoze potrebne za kompenzaciju povišenih razina inzulina bez izazivanja hipoglikemije.¹³ Rijetko se rabi u kliničke svrhe, već gotovo jedino svrhu biomedicinskih istraživanja. Još jedna metoda mjerenja IR-a jest modificirani inzulinski supresijski test koji je uveo Gerald Reaven sa Sveučilišta u Stanfordu. Njegovi rezultati dobro koreliraju s opisanom *clamp-testom* uz reduciranu mogućnost ljudske pogreške, a naveliko se rabio u brojnim istraživanjima metaboličkog sindroma.¹⁴ Ipak, zbog kompliciranije prirode *clamp-testa* (i potencijalne opasnosti od hipoglikemije u nekih pacijenata) pronađene su alternativne metode kako bi se pojednostavnilo mjerenje IR-a. To su homeostatski model procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) te indeks kvantitativne procjene inzulinske osjetljivosti (QUICKI). Oba se koriste razinama inzulina i glukoze u gladovanju kako bi izračunali IR, a rezultati vrlo dobro koreliraju s eugli-kemijskim hiperinzulinemijskim *clamp-testom*. HOMA-IR najčešća je metoda za procjenu IR-a u kliničkoj praksi i epidemiološkim studijama^{15,16} pa tako i u istraživanju utjecaja infekcije bakterijom *H. pylori* na pojavu IR-a i metaboličkog sindroma. Trenutačno ne postoji široko prihvaćen normalan raspon za HOMA-IR, no predložena gornja *cut-off* vrijednost (kojom se definira IR) nalazi se između 2,0 i 3,0 u različitim populacijama.¹⁷⁻¹⁹

Iako se seropozitivnost na *H. pylori* značajno povećava s dobi u oba spola, posljedično zahvaćajući polovicu svjetske populacije, on se tek odnedavno počeo povezivati s IR-om i metaboličkim sindromom.^{20,21} Osim što obje bolesti zahvaćaju ponajviše stariju populaciju, ono što posebno povezuje infekciju bakterijom *H. pylori* i metabolički sindrom jesu brojne ekstradiagnostivne vaskularne manifestacije. To se odnosi ponajprije na funkcionalne vaskularne poremećaje uzrokovane otpuštanjem vazoaktivnih i proinflatornih tvari te na aktivaciju i agregaciju trombocita, rezultirajući proupalnim i protrombotskim stanjem.²² Budući da se IR nalazi u središtu patogeneze metaboličkog sindroma, posljednjih je godina intenzivirano proučavanje povezanosti infekcije bakterijom *H. pylori* s IR-om.

Istraživanja međusobne povezanosti

U presječnoj studiji provedenoj između siječnja i travnja 2007. godine u Iranu Eshraghian i suradnici pokušali su na 71 ispitaniku dokazati povezanost infekcije bakterijom *H. pylori* s IR-om.²³ Kod 43 (60,6%) pacijenata infekcija je dokazana, dok je 28 (39,4%) njih bilo negativno. Dob i indeks tjelesne težine (BMI) nisu se značajno razlikovali između te dvije skupine. Ipak, pozitivni pacijenti imali su statistički značajno povišenu vrijednost HOMA-IR ($3,54 \pm 2,2$) u usporedbi sa skupinom negativnom na *H. pylori* ($2,46 \pm 1,9$) (p -vrijednost $< 0,05$). Razina serumskog inzulina natašte bila je također statistički značajno viša u pozitivnoj skupini ($19,41 \pm 3,08$ $\mu\text{U/ml}$) u usporedbi s negativnom ($16,57 \pm 2,02$ $\mu\text{U/ml}$) (p -vrijednost $< 0,05$). Inače, seroprevalencija infekcije u toj zemlji iznosi 69% u skupini osoba starijih od 18 godina te se povećava s dobi,²⁴ dok kod djece i adolescenata postotak inficiranih varira od 40 do 47% (sa značajno većom rasprostranjenošću u južnom Iranu).²⁵ Istraživanje IR-a na seropozitivnoj djeci u Turskoj pokazalo je identične rezultate.²⁶ Ozdem je sa suradnicima određivao razinu serumskog inzulina i glukoze natašte u grupi djece s dokazanom infekcijom (31 ispitanik prosječne dobi 12 godina) te u grupi bez dokazane infekcije (29 ispitanika pro-

sječne dobi 13 godina). Metoda HOMA-IR poslužila je za procjenu IR-a. Razina serumske glukoze natašte nije se značajno razlikovala između navedenih grupa, no vrijednost HOMA-IR i razina serumskog inzulina bile su značajno povišene kod zaražene skupine u usporedbi s djecom iz kontrolne skupine. U dobnoj skupini od 6 do 17 godina prevalencija infekcije u Turskoj iznosi 64%, dok se kod odraslih penje na 80%.²⁷

Povezanost je dokazana i u slučaju metaboličkog sindroma. U velikome japanskom istraživanju na 5488 muškaraca i 1906 žena Gunji i suradnici ispitivali su uz pomoć metoda regresijske analize povezanost serološke prisutnosti bakterije *H. pylori* s metaboličkim sindromom i tradicionalnim faktorima rizika od razvoja ateroskleroze.²¹ Seropozitivnost na *H. pylori* bila je značajno povišena kod osoba s metaboličkim sindromom u usporedbi s onima bez njega ($p < 0,001$). Također je dokazana i povezanost seropozitiviteta s povišenim sistoličkim krvnim tlakom ($p = 0,014$), nižom razinom HDL-kolesterola ($p < 0,001$) te povišenom razinom LDL-kolesterola ($p = 0,005$). U Japanu se seropozitivnost kod zdrave djece povisuje s dobi te iznosi 29% u skupini između 15 i 19 godina.²⁸ Kod odraslih osoba postotak je najveći u zapadnom dijelu Japana te iznosi 70,1%.²⁷ U afričkoj studiji na 205 ispitanika evaluirana je povezanost seropozitiviteta na *H. pylori*, ali i aktivne infekcije (gdje je uz serologiju i histološki dokazan gastritis) s tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika te određenim komponentama metaboličkog sindroma.²⁹ Kod pozitivnih osoba također su uspoređivani parametri prije i nakon provedene antibiotske terapije. Za stariju dob, povišene trigliceride, pretjeranu tjelesnu težinu, širi opseg struka, hiperfibrinogemiju, zadebljanu arterijsku stijenku te povećanu učestalost hipertenzije dokazana je značajna povezanost sa seropozitivitetom na *H. pylori*. Snižena vrijednost HDL-kolesterola, arterijska hipertenzija, povećana tjelesna težina, abdominalna pretilost, izolirano povišen sistolički krvni tlak te povišeni trigliceridi, kolesterol, urišne kiseline, fibrinogen, hematokrit i glukoza u plazmi značajno su povezani s aktivnom infekcijom *H. pylori*. Razine urične kiseline ($p < 0,05$), glukoze u plazmi ($p < 0,01$), ukupnog kolesterola ($p < 0,01$), fibrinogena ($p < 0,01$) i krvnog tlaka ($p < 0,05$) bile su niže nakon trodnevne antibiotske terapije u usporedbi s vrijednostima prije; tjelesna težina, opseg struka i razina triglicerida ostali su nepromijenjeni nakon završetka liječenja antibioticima ($p < 0,05$). Navedena studija provedena je u Demokratskoj Republici Kongo gdje raširenost infekcije kod zdravih osoba doseže 77,4%,³⁰ a u pojedinim dijelovima Afrike (kao što je Etiopija) čak prelazi 95%.²⁷

Dosad su provedena samo dva istraživanja utjecaja eradikacijske terapije na IR. U retrospektivnoj longitudinalnoj studiji 169 pacijenata inficiranih bakterijom *H. pylori* iz Južne Koreje (gdje je prevalencija infekcije u općoj populaciji u rasponu od 40,6% do 56%)²⁷ uspoređivani su metabolički i upalni parametri kao što su lipidogram, glukoza u krvi, CRP, broj leukocita te IR prije i godinu dana nakon provođenja eradikacijske terapije.³¹ Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: 87 ih je primilo eradikacijsku terapiju u trajanju od tjedan dana (omeprazol 20 mg, amoksicilin 1000 mg i klaritromicin 500 mg), a 82 ispitanika služila su kao kontrola skupina. Ispitivani parametri nisu bili promijenjeni nakon eradikacijske terapije, stoga je zaključeno da eradikacija bakterije ne utječe na metaboličke i upalne parametre, kao ni na IR. Ipak, prospektivna studija nedavno provedena u Turskoj s duljim trajanjem eradikacijske terapije pokazala je pozitivne učinke eradikacije *H. pylori* na IR, abnormalno-

sti lipida te upalne parametre, kao i potencijal u prevenciji koronarne bolesti srca i metaboličkog sindroma.³² Istraživanje je uključivalo 88 pacijenata s prisutnim infektom te 71 pacijenta bez dokazane prisutnosti bakterije. HOMA-IR, trigliceridi, ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i CRP bili su značajno viši, a razina HDL-kolesterola bila je značajno niža u pacijenata s infekcijom u usporedbi s nezahvaćenom skupinom ($p < 0,05$). Eradikacijska terapija uključivala je 14-dnevni sekvencijalni režim (pantoprazol 40 mg 2x/dan i amoksisilin 1000 mg 2x/d tijekom 7 dana, zatim pantoprazol 40 mg 2x/d, metronidazol 500 mg 2x/d i tetraciklin 500 mg svaki dan još 7 dana), a njezina uspješnost iznosila je 53,4%. Šest tjedana nakon završetka terapije kod pacijenata s uspješnom eradikacijom razina inzulina natašte, HOMA-IR, triglicerida, ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i CRP-a statistički je značajno snižena u usporedbi s razinama prije liječenja ($p < 0,05$), dok je razina HDL-kolesterola statistički značajno povišena u usporedbi s razinom prije liječenja ($p < 0,05$). Navedeni parametri u pacijenata s neuspješnom eradikacijom nisu bili značajno promijenjeni ako se usporede s njihovom razinom prije liječenja. Valja spomenuti i zanimljiv prikaz slučaja 84-godišnjeg pacijenta iz Japana objavljen u Lancetu.³³ Njegovu kliničku prezentaciju obilježila je istodobna pojava sindroma IR-a tipa II (rijedak uzrok dijabetesa) i imunosne trombocitopeničke purpore. Oba su se stanja značajno popravila nakon eradikacije *H. pylori*, a liječenje dijabetesa više nije bilo potrebno, iako se prije eradikacije on nije mogao učinkovito kontrolirati.

Patofiziologija infekcije i sličnost drugih infekcija

Kronična upala i promjene u hormonalnoj osi smatraju se odgovornima za patogenezu IR-a, a iako veza između *H. pylori* i IR-a još nije potpuno jasna, ova infekcija mogla bi utjecati na patofiziologiju IR-a i metaboličkog sindroma na nekoliko načina. Tu je ponajprije otpuštanje velike količine proinflatornih i vazoaktivnih tvari, poput citokina (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , interferon C), eikozanoida (prostaglandini i leukotrijeni) te proteina akutne faze (fibrinogen, CRP),^{34,35} koji su uključeni i u patogenezu metaboličkog sindroma.³⁶ Takav odgovor nastaje putem aktivacije mukoznih dendritičkih stanica nakon čega dolazi do aktivacije limfocita te razvoja T-staničnog odgovora.³⁴ Nadalje, infekcija dovodi do pojačane aktivacije trombocita te agregacije trombocita s leukocitima, što je u metaboličkom sindromu praćeno i niskim koncentracijama adiponektina.³⁷

Indukcija kroničnog atrofičnoga gastritisa, s pratećim padom koncentracije vitamina B12 i folata, dovodi do povišenja homocisteina,³⁸ nezavisnoga rizičnog čimbenika u IR-u i povezanim poremećajima. Metabolički sindrom i ukupni homocistein u plazmi značajno su povezani s jačinom koronarne arterijske bolesti.³⁹ Uz to, oslabljena produkcija grelina dovodi do sniženja njegove razine u organizmu, što se značajno povezuje s povišenom razinom inzulina natašte te razvojem IR-a.⁴⁰ Infekcija bakterijom *H. pylori* također se povezuje s nižim razinama leptina,⁴¹ što dovodi do poremećaja u metabolizmu lipida, osjetljivosti na inzulini te ukupnoj energetske homeostazi.⁴² Istražuje se i utjecaj bakterije na proces apoptoze,^{34,35} koji također ima važnu patofiziološku ulogu u IR-u i mnogim drugim metaboličkim poremećajima.³⁶

Postoje dokazi za povezanost drugih infekcija s IR-om. Brojnim radovima potvrđeno je javljanje IR-a kod kroničnog hepatitisa C,^{43,44} koji je također povezan s visokom preva-

lencijom koinfekcije bakterijom *H. pylori*,⁴⁵ dok za hepatitis B nije dokazana slična veza.^{44,46} Pacijenti inficirani HIV-om također pokazuju dramatični porast IR-a, no antiretrovirusna terapija značajno utječe na metabolički odgovor takve populacije.⁴⁷ Treba istaknuti da naizgled zdravi pojedinci izloženi učestalim patogenima, kao što su virus herpesa tipa 1 i 2, enterovirusi, *Chlamydomphila pneumoniae* i CMV često imaju povećanu količinu masnog tkiva te učestaliju pojavu IR-a.⁴⁸⁻⁵⁰ U principu vrijedi ovo pravilo: što je veće opterećenje patogenim organizmima, veći je udio masnog tkiva i IR-a.^{49,50}

U posljednjih godinu dana objavljen je znatan broj radova o genskoj raznolikosti *H. pylori* među genima koji kodiraju vanjske membranske proteine, o mikrobnjoj mimikriji s antigenima domaćina te o čimbenicima koji modificiraju imunosni odgovor domaćina,³⁴ što će svakako poboljšati naše razumijevanje patogenetskih mehanizama ove bakterije te njihovu povezanost s IR-om i metaboličkim sindromom.

Zaključak

Važno je naglasiti da i rezultati navedenih studija i brojnih drugih istraživanja zasad još nisu konkretan dokaz uloge bakterije *H. pylori* u razvoju IR-a. Budući da je većina obuhvaćenih studija presječnog tipa, a dva istraživanja utječaja eradikacijske terapije na IR pokazuju suprotne rezultate, u budućnosti je nužno provesti dodatna prospektivna ispitivanja s potrebom kontroliranja svih varijabla koje mogu utjecati na krajnji ishod (poput socioekonomskog statusa i geografske lokacije, vremena primoinfekcije, prisutnosti različitih sojeva bakterije, prethodnog antimikrobnog liječenja, kao i prisutnosti infekcije drugim uzročnicima raznih bolesti) kako bi se razjasnio odnos infekcije bakterijom *H. pylori* i nastanka IR-a. Zasad još nema temelja za predlaganje intervencija u populacijama s velikom raširenošću infekcije u obliku poboljšanja higijene te provođenja trojne terapije. S obzirom na to da eradikacija *H. pylori* često dovodi do nestanka ili poboljšanja nekih drugih ekstraintestinalnih tegoba, potrebne su daljnje epidemiološke, laboratorijske i kontrolirane intervencijske studije kako bi se pokušalo identificirati može li i na koji točan način *H. pylori* dovesti do razvoja IR-a. Ako se takva povezanost dokaže, moglo bi se raditi o značajnoj promjeni u našem poimanju patofiziologije i liječenja IR-a, dijabetesa tipa 2 i metaboličkog sindroma, kao i proširenja kliničkih aktivnosti u smislu prevencije bolesti srca i krvnih žila.

LITERATURA

1. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
2. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;346:1175-86.
3. Ge Z, Taylor DE. Contributions of genome sequencing to understanding the biology of *Helicobacter pylori*. Review. *Annu Rev Microbiol* 1999;53:353-87.
4. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr i sur. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*: association of specific vacA types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270:17771-7.
5. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:205-14.
6. Pandeya N, Whiteman DC. Australian Cancer Study. Prevalence and determinants of *Helicobacter pylori* sero-positivity in the Australian adult community. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1283-9.
7. Babuš V, Presečki V, Katičić M i sur. Distribution of *Helicobacter pylori* infection in the adult population of Croatia. *Liječ Vjesn* 1997; 119:139-42.
8. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783-93.

9. Gasbarrini A, Franceschi F, Armuzzi A i sur. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* gastric infection. Gut 1999;45(Suppl):119–22.
10. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. Helicobacter 2011;16:79–88.
11. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001;109(Suppl 2):S135–48.
12. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI i sur. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004;109:433–8.
13. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:E214–23.
14. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer FB, Tobey TA, Reaven GM. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. Diabetes 1981;30:387–92.
15. Bonora E, Targher G, Alberiche M i sur. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000;23:57–63.
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004;27:1487–95.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412–9.
18. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H i sur. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. Helicobacter 2009;14:144–50.
19. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. J Physiol Biochem 2005;61:381–8.
20. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. South Med J 2010;103:190–6.
21. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H i sur. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. Am J Gastroenterol 2008;103:3005–10.
22. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. Helicobacters and extragastric diseases. Helicobacter 2009;14:58–68.
23. Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A i sur. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance. Dig Dis Sci 2009;54:1966–70.
24. Nourate M, Latifi-Navid S, Rezvan H i sur. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. Helicobacter 2009;14:40–6.
25. Mansour-Ghanaei F, Yousefi Mashhour M, Joukar F, Sedigh M, Bagher-Zadeh AH, Jafarshad R. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection among Children in Rasht, Northern Iran. Middle East J Dig Dis 2009;1:84–8.
26. Ozdem S, Akcam M, Yilmaz A, Artan R. Insulin resistance in children with *Helicobacter pylori* infection. J Endocrinol Invest 2007;30:236–40.
27. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F i sur; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. J Gastrointest Liver Dis 2011;20:299–304.
28. Yamashita Y, Fujisawa T, Kimura A, Kato H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children: a serologic study of the Kyushu region in Japan. Pediatr Int 2001;43:4–7.
29. Longo-Mbenza B, Nkondi Nsenga J, Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics. Int J Cardiol 2007;121:229–38.
30. Glupczynski Y, Bourdeaux L, Verhas M, DePrez C, DeVos D, Devreker T. Use of a urea breath test versus invasive methods to determine the prevalence of *Helicobacter pylori* in Zaire. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:322–7.
31. Park SH, Jeon WK, Kim S i sur. *Helicobacter pylori* eradication has no effect on metabolic and inflammatory parameters. J Natl Med Assoc 2005;97:508–13.
32. Gen R, Demir M, Ataseven H. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on insulin resistance, serum lipids and low-grade inflammation. South Med J 2010;103:190–6.
33. Imai J, Yamada T, Saito T i sur. Eradication of insulin resistance. Lancet 2009;374:264.
34. Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2010;15:14–20.
35. Aebischer T, Meyer TF, Andersen LP. Inflammation, immunity and vaccines for *Helicobacter*. Helicobacter 2010;15:21–8.
36. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. Curr Mol Med 2009;72:299–314.
37. Yeh JJ, Tsai S, Wu DC, Wu JY, Liu TC, Chen A. P-selectin-dependent platelet aggregation and apoptosis may explain the decrease in platelet count during *Helicobacter pylori* infection. Blood 2010;115:4247–53.
38. Evrengul H, Tanriverdi H, Kuru O, Enli Y, Yuksel D, Kilic A. Elevated homocysteine levels in patients with slow coronary flow: relationship with *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2007;12:298–305.
39. Hsieh MJ, Chen CC, Lee TH i sur. Metabolic syndrome and homocysteine level as predictors of the severity of coronary artery disease in patients with carotid stenosis. Am J Med Sci 2009;338:447–52.
40. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. Diabetes 2003;52:2546–53.
41. Roper J, Francois F, Shue PL i sur. Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2350–7.
42. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. J Clin Gastroenterol 2011;45:50–4.
43. Arrese M, Riquelme A, Soza A. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications. Ann Hepatol 2010;9:112–8.
44. Persico M, Masarone M, La Mura V i sur. Clinical expression of insulin resistance in hepatitis C and B virus-related chronic hepatitis: differences and similarities. World J Gastroenterol 2009;15:462–6.
45. El-Masry S, El-Shahat M, Badra G, Aboel-Nour MF, Lotfy M. *Helicobacter pylori* and hepatitis C Virus coinfection in Egyptian Patients. J Glob Infect Dis 2010;2:4–9.
46. Kumar M, Choudhury A, Manglik N i sur. Insulin resistance in chronic hepatitis B virus infection. Am J Gastroenterol 2009;104:76–82.
47. Bevilacqua M, Dominguez LJ, Barbagallo M. Insulin Resistance and the cardiometabolic syndrome in HIV infection. J Cardiometab Syndr 2009;4:40–3.
48. Ebrahimi A, Nabipour I, Vahdat K i sur. High sensitivity C-reactive protein is associated with the metabolic syndrome independent to viral and bacterial pathogen burden. Diabetes Res Clin Pract 2009;84:296–302.
49. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Vendrell J, Ferri MJ, Recasens M, Ricart W. Burden of infection and insulin resistance in healthy middle-aged men. Diabetes Care 2006;29:1058–64.
50. Fernández-Real JM, Ferri MJ, Vendrell J, Ricart W. Burden of infection and fat mass in healthy middle-aged men. Obesity 2007;15:245–52.

OBAVIJEST

SNIŽENJE CIJENE KNJIGE »LIJEČNICI U TREĆOJ DOBI«

Obavještavamo sve zainteresirane kolegice i kolege, koji još nisu nabavili knjigu »Liječnici u trećoj dobi« da preostale primjerke te knjige mogu dobiti kod gospođe Draženke Kontek u HLZ-u (tel. 469-3300) uz cijenu od 50,00 kuna!