

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Παγκόσμια δεδομένα συσχέτισης *Helicobacter pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος

Τα δεδομένα που αφορούν στον επιπολασμό της *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) λοίμωξης σε ασθενείς ποικίλων τύπων γλαυκώματος παρουσιάζουν γεωγραφικές και εθνικές ομοιότητες ή διαφορές, φαίνεται δε ότι αντανακλούν την παρουσία γεωγραφικών διακυμάνσεων της συχνότητας της *H. pylori* λοίμωξης και των τύπων του γλαυκώματος. Ειδικότερα, τα δεδομένα που αφορούν στον ελλαδικό χώρο δείχνουν αυξημένη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης σε Έλληνες ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και ψευδο-αποφολιδωτικό γλαύκωμα, η θεραπεία εκρίζωσης έχει θετική επίπτωση στη διετή πορεία του γλαυκώματος και ο αυξημένος τίτλος των ειδικών anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό γλαυκωματικών ασθενών ενδεχομένως να αντανακλά τη βαρύτητα της γλαυκωματικής βλάβης, ευρήματα που υποδηλώνουν ότι η *H. pylori* λοίμωξη φαίνεται να εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεση του γλαυκώματος. Εφαρμόζοντας ποικίλες σχετικές μεθόδους διάγνωσης της *H. pylori* λοίμωξης, μελέτες από Κορέα, Κίνα, Ινδία, Ιράν και Τουρκία συμφωνούν με τα αναφερόμενα ελληνικά δεδομένα, ενώ μελέτες από Καναδά, Ιταλία και Ισραήλ, εφαρμόζοντας την ορολογική διαγνωστική μέθοδο, δεν αναφέρουν συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος. Εν τούτοις, επισημαίνεται ότι η ορολογική μέθοδος έχει περιορισμούς, επειδή κατά κύριο λόγο αδυνατεί να διαχωρίσει την παρούσα-ενεργό από παλαιά λοίμωξη. Η εν λόγω μελέτη ανασκοπεί τα σχετικά δημοσιευμένα δεδομένα σε παγκόσμια κλίμακα και επιχειρεί κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων βάσει των διαγνωστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ενδείξεις πιθανής συσχέτισης *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) λοίμωξης και χρόνιου γλαυκώματος ανοικτής γωνίας εστιάζονται σε επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν ότι οι δύο αυτές νοσολογικές οντότητες προσβάλλουν σχετικά μεγάλες ηλικίες. Επί πλέον, η *H. pylori* λοίμωξη, επάγοντας την έκλυση αγγειοδραστικών και φλεγμονωδών παραγόντων, προκαλεί συστηματικές εκδηλώσεις αγγειακής δυσλειτουργίας, που περιλαμβάνουν ισχαιμική καρδιακή νόσο, ημικρανία και φαινόμενο Raynaud, δεδομένα αγγειακής δυσλειτουργίας που επίσης ισχύουν στην παθογένεση του γλαυκώματος.¹ Μεταβολές στην ενδοθηλιακή αγγειακή ρύθμιση και ειδικότερα ενδοθηλιακοί ρυθμιστές της μικροκυκλοφορίας που σχετίζονται με το γλαύκωμα και την *H. pylori* λοίμωξη περιλαμβάνουν το μονοξειδίο του αζώτου (NO), που καταλύεται από τη συνθετάση του NO, την ενδοθηλίνη (ET)-1, η οποία αποτελεί ισχυρό αγγειο-

συσπαστικό παράγοντα, την αιματική υπεργλοιότητα και δίκτυο κυτταροκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (tumor necrosis factor, TNF) και οι ιντερλευκίνες-1, -6 και -8. Επίσης, η *H. pylori* λοίμωξη και το γλαύκωμα σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα αθηροσκληρώσεως-υπέρτασης με συνοδό ενεργοποίηση-συγκόλληση των αιμοπεταλίων.¹⁻³ Ειδικότερα, επί παρουσίας βλάβης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, διερχόμενοι κυκλοφορούντες παράγοντες όπως η *H. pylori* σχετιζόμενη ET-1 δυνατόν να προκαλέσουν αγγειοσύσπαση και απόφραξη των αγγείων του αμφιβληστροειδούς εγγύς της θηλής με συνέπεια τη βλάβη του οπτικού νεύρου, του παρακείμενου αμφιβληστροειδικού ιστού, την επί πλέον επιβάρυνση της λειτουργίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού⁴ και την εγκατάσταση πιθανού φαύλου κύκλου. Στην εν λόγω συνάφεια, η ET-1, ελαττώνοντας τις ενδοθηλιακές στερεές συνδέσεις και επί πλέον η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 του στρώματος αποδομώντας τη βασική μεμβράνη, συμβάλλουν ώστε, εκτός από μακρομοριακούς

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):295-306
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):295-306

**Χ. Ζαβός,
Ι. Κουντουράς**

Γαστρεντερολογικό Εργαστήριο,
Β΄ Παθολογική Κλινική, Γενικό
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
«Ίπποκράτειο», Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

World data on the association
between *Helicobacter pylori*
infection and glaucoma

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Γεωγραφικές ομοιότητες και διαφορές
Επιδημιολογία
Helicobacter pylori
Χρόνιο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας

Υποβλήθηκε 13.4.2010
Εγκρίθηκε 15.6.2010

παράγοντες, ερυθρά αιμοσφαίρια να διαπερνούν τον παθολογικό αιματοεγκεφαλικό ή αιματοοφθαλμικό φραγμό προκαλώντας αιμορραγία του οπτικού δίσκου.^{4,5} Εκτός από την ET-1, η μεταβολή του αγγειακού τόνου στην οφθαλμική αρτηρία από το *H. pylori* επαγόμενο NO δυνατόν επίσης να προκαλέσει γλαυκωματική βλάβη. Το NO, ένα ταχέως διαχεόμενο αέριο, αποτελεί ισχυρή νευροτοξίνη, η οποία ενδέχεται να επάγει τον αποπτωτικό θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς που παρατηρείται στη γλαυκωματική οπτική νευροπάθεια.^{1,3,6} Η υπόθεση της νευροτοξικότητας του NO στο γλαύκωμα ενισχύεται από το εύρημα ότι ειδικοί αναστολείς της συνθετάσης του NO ή εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του TNF-α, ο οποίος επίσης δρα συστηματικά, μειώνουν τον αποπτωτικό θάνατο των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς,

υποδηλώνοντας ότι αναστολείς της συνθετάσης του NO ή του TNF-α πιθανόν να αποτελούν νέους θεραπευτικούς στόχους για νευροπροστασία έναντι της γλαυκωματικής οπτικής νευροπάθειας.⁷

Εξ αιτίας υφιστάμενων γεωγραφικών διακυμάνσεων της συχνότητας της *H. pylori* λοίμωξης⁶ υπάρχουν διαφορές της κλινικής αντιπροσώπευσης της λοίμωξης σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές οφειλόμενες και σε διαφορές του *H. pylori* γονιδιακού υλικού. Αντίστοιχα δεδομένα δείχνουν, επίσης, ότι υφίστανται σημαντικές γεωγραφικές-εθνικές διαφοροποιήσεις για το γλαύκωμα.^{8,9} Στην παρούσα μελέτη ανασκοπούνται τα δημοσιευμένα δεδομένα με χρονολογική σειρά από διάφορα γεωγραφικά μήκη και πλάτη σ' ό,τι αφορά στη συσχέτιση της *H. pylori* λοίμωξης και του γλαυκώματος (πίν. 1).

Πίνακας 1. Σύνοψη των δημοσιευμένων δεδομένων που αφορούν στη συσχέτιση *Helicobacter pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος.

Έτος	1ος συγγραφέας	Χώρα	Αποτέλεσμα	Μέθοδος	Υλικό
2000	Kountouras J ²³	Ελλάδα	Υψηλότερη συχνότητα	Ιστολογική/ELISA	Βιοψία/ορός
2000	Özturk F ²⁴	Τουρκία	Υψηλότερη συχνότητα	ELISA	Ορός
2001	Kountouras J ¹⁰	Ελλάδα	Υψηλότερη συχνότητα	Ιστολογική/ELISA	Βιοψία/ορός
2002	Kountouras J ¹¹	Ελλάδα	Η εκρίζωση βελτίωσε το γλαύκωμα	Ιστολογική/ELISA /παράγοντες οπτικών πεδίων	Βιοψία/ορός
2003	Kountouras J ¹²	Ελλάδα	Υψηλότερος τίτλος anti- <i>H. pylori</i> IgG αντισωμάτων σε υδατοειδές υγρό	ELISA	Υδατοειδές υγρό/ορός
2003	Galloway PH ²⁷	Καναδάς	Απουσία διαφοράς σε συχνότητα	ELISA	Ορός
2003	Jahadi HR ³²	Ιράν	Απουσία διαφοράς σε συχνότητα	ELISA/δοκιμασία κοπράνων	Ορός/κόπρανα
2004	Roozitalab MH ³³	Ιράν	Αυξημένη συχνότητα γλαυκώματος με φυσιολογική ΕΟΠ σε <i>H. pylori</i> (+)	Ιστολογική/CLOtest	Βιοψία
2005	Quaranta L ³⁷	Ιταλία	Απουσία διαφοράς σε συχνότητα σε σχέση με καταρρακτικούς	ELISA	Ορός
2006	Razeghinejad MR ³⁴	Ιράν	Υψηλότερος τίτλος anti- <i>H. pylori</i> IgG αντισωμάτων σε υδατοειδές υγρό μόνο σε PXG	ELISA	Υδατοειδές υγρό
2007	Abrishami M ³⁶	Ιράν	Υψηλότερη συχνότητα	ELISA	Ορός
2007	Hong Y ³⁸	Κίνα	Υψηλότερη συχνότητα	¹³ C-δοκιμασία ουρίας αναπνοής	Δοκιμασία αναπνοής
2008	Kurtz S ⁴⁰	Ισραήλ	Απουσία διαφοράς σε συχνότητα CagA (+) κλώνων	Immunoblot analysis kit	Ορός
2008	Deshpande N ⁵²	Ινδία	Υψηλότερη συχνότητα και υψηλότερος τίτλος anti- <i>H. pylori</i> IgG σε υδατοειδές υγρό μόνο σε ΡΟΑΓ	ELISA	Υδατοειδές υγρό/ορός
2009	Özturk F ²⁵	Τουρκία	Υψηλότερη συχνότητα <i>H. pylori</i> στο 1ο μέρος/απουσία διαφοράς σε συχνότητα γλαυκώματος σε ασθενείς με <i>H. pylori</i> στο 2ο μέρος	Ιστολογική/ELISA	Βιοψία/ορός
2011 (υπό δημοσίευση)	Kim JM ⁵³	Κορέα	Υψηλότερη συχνότητα <i>H. pylori</i> σε γλαύκωμα με φυσιολογική ΕΟΠ	ELISA	Ορός
2009	Izzotti A ⁵⁴	Ιταλία	Μετα-ανάλυση		

ΕΟΠ: Ενδοφθάλμια πίεση, PXG: Ψευδοαποφρολιδικό γλαύκωμα, ΡΟΑΓ: Πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας

2. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΕΛΛΑΔΑ

Το 2001, με βάση τον ιστολογικό έλεγχο του γαστρικού βλεννογόνου, που αποτελεί την πρακτική μέθοδο αναφοράς (gold standard) για τη διάγνωση της *H. pylori* λοίμωξης, η ομάδα μας παρουσίασε για πρώτη φορά αυξημένη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης σε Έλληνες ασθενείς με πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοικτής γωνίας (ΡΟΑΓ) και ψευδοαποφολιδωτικό γλαύκωμα (ΡΧΓ), θέτοντας το έναυσμα στο οποίο βασίστηκαν όλες οι επόμενες μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος.¹⁰ Η αρχική μελέτη έδειξε ιστολογική παρουσία *H. pylori* λοίμωξης σε 87,5% των ασθενών με ΡΟΑΓ (28 από 32), σε 88,9% των ασθενών με ΡΧΓ (8 από 9) και σε 46,7% των αναιμικών μαρτύρων (14 από 30) [p (ΡΟΑΓ έναντι μαρτύρων)=0,0006 και p (ΡΧΓ έναντι μαρτύρων)=0,02]. Οι συγγραφείς θεώρησαν ότι τα ευρήματα αυτά δυνατόν να υποδηλώνουν είτε έναν κοινό υφιστάμενο παράγοντα (γενετικό) που προδιαθέτει για την ανάπτυξη της *H. pylori* λοίμωξης και των δύο τύπων του γλαυκώματος, είτε ότι η *H. pylori* λοίμωξη αυτή καθ' αυτή δυνατόν να ενέχεται στην αιτιοπαθογένεια του γλαυκώματος. Υποστήριξαν ότι για τη δεύτερη πιθανότητα απαιτούνται μελλοντικές σχετικές μελέτες που να βεβαιώνουν ότι η *H. pylori* λοίμωξη σχετίζεται με το γλαύκωμα, εκτιμώντας ότι η εκρίζωση της *H. pylori* λοίμωξης δυνατόν να έχει μείζονα επίπτωση στη θεραπεία του γλαυκώματος. Κατά συνέπεια, προτού καθιερωθεί η θεραπεία εκρίζωσης της *H. pylori* λοίμωξης στη θεραπευτική φαρέτρα του γλαυκώματος, απαιτούνται επαρκή δεδομένα που να δείχνουν ότι οι παράμετροι του γλαυκώματος επηρεάζονται θετικά από τη θεραπεία εκρίζωσης της *H. pylori* λοίμωξης.

Η επόμενη μελέτη από την ίδια ομάδα ερευνητών δημοσιεύτηκε το 2002¹¹ και ανέφερε όφελος στην πρόοδο του γλαυκώματος έπειτα από θεραπεία εκρίζωσης της *H. pylori* λοίμωξης. Ειδικότερα, οι συγγραφείς μελέτησαν την επίπτωση της θεραπείας εκρίζωσης της *H. pylori* λοίμωξης σε δύο καθιερωμένες κλινικές παραμέτρους του γλαυκώματος: την ενδοφθάλμια πίεση (ΕΟΠ) και τους δείκτες των οπτικών πεδίων. Η μελέτη ανέφερε ότι οι ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη, οι οποίοι έλαβαν επιτυχώς θεραπεία εκρίζωσης, είχαν στατιστικώς σημαντική μείωση στην ΕΟΠ 1 και 2 έτη μετά το πέρας της θεραπείας. Παρόμοια βελτίωση σημειώθηκε και στα δεδομένα των δεικτών των οπτικών πεδίων (mean defect, short-term fluctuation και corrected loss variance) το ίδιο χρονικό διάστημα. Τα αποτελέσματα αυτά σε *H. pylori* (+) ασθενείς με ΡΟΑΓ παρουσιάζουν ενδιαφέρον, επειδή είναι ασύνηθες οι αναφερόμενες παράμετροι να βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου. Επισημαίνεται ότι η βελτίωση των αναφερόμενων παραμέτρων επιτεύχθηκε ενώ οι ασθενείς ελάμβαναν την ίδια τοπική αντιγλαυκωματική αγωγή. Αντίθετα, οι ασθενείς με ΡΟΑΓ που ήταν θετικοί

στην *H. pylori* λοίμωξη, αλλά στους οποίους η θεραπεία εκρίζωσης απέτυχε, παρουσίασαν μικρή επιδείνωση στους δείκτες των οπτικών πεδίων στο τέλος της παρακολούθησης (2 έτη). Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η *H. pylori* λοίμωξη φαίνεται να αποτελεί αιτιοπαθογενετικό παράγοντα στο γλαύκωμα. Κατά συνέπεια, ήταν σημαντικό να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρόλος της *H. pylori* λοίμωξης στην έναρξη, στην πρόοδο ή στην ευαισθησία του ΡΟΑΓ και του ΡΧΓ, αναλύοντας την ποιοτική και την ποσοτική παρουσία του βακτηρίου σε τοπικό επίπεδο (υδατοειδές υγρό) των συγκεκριμένων ασθενών.

Σε τρίτη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003,¹² από την ίδια ομάδα των ερευνητών, διερευνήθηκε η παρουσία αντι-*H. pylori* ειδικών IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με ΡΟΑΓ και ΡΧΓ και έγινε σύγκριση των επιπέδων τους με τα αντίστοιχα επίπεδα στο υδατοειδές υγρό ασθενών με καταρράκτη παρόμοιας ηλικίας (μάρτυρες), ώστε να καθοριστεί αν η *H. pylori* λοίμωξη διαδραματίζει ρόλο στους δύο αυτούς συνηθεις τύπους γλαυκώματος στον ελλαδικό χώρο. Ειδικότερα, υδατοειδές υγρό ελήφθη στην έναρξη του χειρουργείου του γλαυκώματος (τραμπεκουλεκτομής) από 26 οφθαλμούς 26 ασθενών με ΡΟΑΓ, 27 οφθαλμούς 27 ασθενών με ΡΧΓ και στην έναρξη του χειρουργείου καταρράκτη (φακοθρυψίας) από 31 οφθαλμούς 31 ασθενών με καταρράκτη και φυσιολογική ΕΟΠ. Δείγματα ορού για εκτίμηση του ορολογικού ελέγχου (anti-*H. pylori* IgG) ελήφθησαν επίσης την ημέρα πριν από το χειρουργείο από όλους τους ασθενείς. Η συγκέντρωση των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό και τον ορό εκτιμήθηκε με ενζυμική μέθοδο ELISA. Η μέση συγκέντρωση των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με ΡΟΑΓ ανευρέθηκε στατιστικά υψηλότερη από την αντίστοιχη στο υδατοειδές υγρό των μαρτύρων ($14,27 \pm 3,86$ U/mL έναντι $4,67 \pm 1,07$ U/mL, $p=0,006$). Αντίστοιχα, η μέση συγκέντρωση των anti-*H. pylori* IgG των ασθενών με ΡΧΓ ($14,25 \pm 3,39$ U/mL) υπερέιχε επίσης στατιστικώς σημαντικά σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($p=0,003$). Επί πλέον, ο τίτλος του αντισώματος συσχετίστηκε με το vertical cupping, το οποίο σχετίζεται με βαρύτητα της γλαυκωματικής βλάβης.¹² Η μελέτη υποστήριξε ότι ο τίτλος των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό γλαυκωματικών ασθενών πιθανόν να παρέχει έμμεση ένδειξη σχετικά με τη βλάβη της γλαυκωματικής οπτικής νευροπάθειας, που πιθανόν επάγεται από το βακτήριο μέσω αυτοάνοσων διεργασιών μοριακής μίμησης. Επί πλέον, τα ευρήματα της αρχικής και της τελευταίας μελέτης υποδηλώνουν ότι οι δύο τύποι του γλαυκώματος φαίνεται να μοιράζονται ως πιθανό κοινό αιτιοπαθογενετικό παράγοντα την *H. pylori* λοίμωξη. Οι συγγραφείς επισημαίνουν και ορισμένους περιορισμούς στη συγκεκριμένη τους μελέτη, όπως το σχετικά μικρό

αριθμό ασθενών, και ότι ο τίτλος των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό δεν συγκρίθηκε με κάποια άλλη πρωτεΐνη-μάρτυρα, όπως για παράδειγμα την IgG ή τη λευκωματίνη. Εν τούτοις, το τελευταίο δεν επιτεύχθηκε γιατί ο όγκος του υδατοειδούς υγρού που ελήφθη ήταν πολύ μικρός και πρακτικά ανεπαρκής για τη μέτρηση της συγκέντρωσης του τίτλου των συνολικών IgG πρωτεϊνών.

Τέλος, η ομάδα μας μελέτησε και άλλες σχετικές νευροεκφυλιστικές νοσολογικές οντότητες εξάγοντας παρόμοια συμπεράσματα, όπως για παράδειγμα τη νόσο Alzheimer, η οποία σχετίζεται και μοιράζεται παρόμοιους παράγοντες κινδύνου και παθογενετικούς μηχανισμούς με το γλαύκωμα.¹³⁻¹⁸ Πράγματι, οι συγγραφείς ανέφεραν (α) παρουσία συσχέτισης *H. pylori* λοίμωξης με νόσο Alzheimer και ήπια γνωστική έκπτωση (mild cognitive impairment) σε ομάδα Ελλήνων ασθενών, (β) ότι η εκρίζωση της *H. pylori* λοίμωξης δυνατόν να επηρεάζει θετικά τις εκδηλώσεις της νόσου Alzheimer σε διαστήματα παρακολούθησης 2 και 5 ετών και (γ) ότι ο αυξημένος τίτλος των anti-*H. pylori* ειδικών IgG αντισωμάτων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) δυνατόν να αντανάκλα τη βαρύτητα της νόσου Alzheimer, υποστηρίζοντας το ρόλο της συνήθους αυτής λοίμωξης στην παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer.^{14,16-19} Συσχέτιση μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και των άλλων νευροεκφυλιστικών νόσων που μοιράζονται επίσης παρόμοιους μηχανισμούς με το γλαύκωμα έχει αναφερθεί σε άλλες μελέτες των ίδιων ερευνητών σε Έλληνες ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και σύνδρομο Guillain-Barré.²⁰⁻²²

3. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟΥΡΚΙΑ

Η ομάδα μας παρουσίασε σε προφορική ανακοίνωση τα πρόδρομα αποτελέσματά της στο 6ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Γλαυκώματος στο Λονδίνο, το 2000.²³ Στο ίδιο συνέδριο, οι Özturk et al από την Τουρκία παρουσίασαν αναρτημένη ανακοίνωση για θετική συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος χρησιμοποιώντας μόνο ορολογική μέθοδο.²⁴

Πολύ πρόσφατα, το 2009, επιτεύχθηκε πλήρης δημοσίευση της μελέτης από την Τουρκία,²⁵ η οποία αποτελείται από δύο σκέλη. Στο πρώτο σκέλος συμπεριλήφθηκαν 137 ασθενείς με POAG και 85 υγιείς μάρτυρες που υποβλήθηκαν σε ορολογικό έλεγχο για *H. pylori* λοίμωξη με μέθοδο ELISA. Τα επίπεδα anti-*H. pylori* IgG και IgA ανευρέθηκαν στατιστικώς αυξημένα στους ασθενείς με POAG σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($p=0,001$ και $p<0,001$, αντίστοιχα) και η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης ήταν στατιστικώς μεγαλύτερη στους ασθενείς με POAG σε σύγκριση με

τους μάρτυρες ($p=0,031$ και $p<0,001$ για τα anti-*H. pylori* IgG και IgA, αντίστοιχα). Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης συμπεριλήφθηκαν 250 ασθενείς με συμπτώματα από το πεπτικό (γαστρίτιδας ή πεπτικού έλκους) που είχαν ήδη υποβληθεί σε ενδοσκοπικό και ιστολογικό έλεγχο του ανώτερου πεπτικού για παρουσία γλαυκώματος. Από τους 250 συγκεκριμένους ασθενείς, οι 155 είχαν ιστολογική παρουσία *H. pylori* λοίμωξης και οι 95 είχαν απουσία *H. pylori* λοίμωξης. Η μελέτη δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην παρουσία POAG σε ασθενείς με *H. pylori* σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν λοίμωξη. Συγκεκριμένα, μόνο σε έναν ασθενή με *H. pylori* λοίμωξη ανευρέθηκε γλαύκωμα και σε κανέναν ασθενή χωρίς *H. pylori* λοίμωξη δεν ανευρέθηκε γλαύκωμα. Στη συζήτησή τους οι συγγραφείς αναφέρονται στα αντιφατικά συμπεράσματα του πρώτου και του δεύτερου σκέλους της μελέτης τους και υποστηρίζουν ότι αν και οι ορολογικοί δείκτες δείχνουν συσχέτιση, εν τούτοις δεν υφίσταται ιστολογική συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος, αντιπαραβάλλοντας το εν λόγω επιχείρημα στα ιστολογικά δεδομένα της μελέτης των Kountouras et al.²³ Παρ' όλα αυτά, ο σχεδιασμός του δεύτερου σκέλους της μελέτης των Özturk et al φαίνεται να παρουσιάζει προβλήματα, γιατί (α) βασίστηκε σε ασθενείς που είχαν ήδη ενδοσκοπηθεί και η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη προοπτικά, (β) οι συγγραφείς ερεύνησαν το αντίθετο από αυτό που διερεύνησε προοπτικά η ομάδα μας, δηλαδή τη συχνότητα του γλαυκώματος σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη *H. pylori* λοίμωξη. Κατά συνέπεια, δεν αποτελούν συγκρίσιμες μελέτες. Δεδομένου ότι μόνο ένας ασθενής στην ομάδα των *H. pylori* (+) ασθενών είχε γλαύκωμα, γίνεται αντιληπτό ότι το γλαύκωμα αποτελεί μια μακροχρόνια διεργασία με διάφορα στάδια εξέλιξης σε σύγκριση με την *H. pylori* λοίμωξη που ανευρίσκεται στο 80% του πληθυσμού της Τουρκίας και (γ) μολονότι έγινε αναφορά στη μέθοδο ότι μελετήθηκαν τα οπτικά πεδία, εν τούτοις στα αποτελέσματα δεν παρατίθενται συγκρίσεις των μετρήσεων των δεικτών των οπτικών πεδίων, σε αντίθεση με την αυξημένη ΕΟΠ. Επί πλέον, δεν έγινε αναφορά αν διενεργήθηκε ενδεδειγμένος σχετικός έλεγχος για ανάδειξη πρώιμων αλλοιώσεων συμβατών με γλαύκωμα με φυσιολογική ΕΟΠ, για το οποίο πιθανόν να εμπλέκεται παθογενετικά η *H. pylori* λοίμωξη.²⁶ Εν τούτοις, παρά τα αντιφατικά δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης, το αρχικό σκέλος της βεβαιώνει τα πιλοτικά ευρήματα των συγγραφέων (2000) και αναδεικνύει τον αυξημένο επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με γλαύκωμα στην Τουρκία.

4. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΚΑΝΑΔΑ

Δύο έτη μετά από τη δημοσίευση των Kountouras et al,¹⁰

η μελέτη των Galloway et al από τον Καναδά επιχείρησε να διερευνήσει την περαιτέρω έκθεση στην *H. pylori* λοίμωξη σε ασθενείς με διαφορετικούς υποτύπους γλαυκώματος σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες εφαρμόζοντας με ορολογική μέθοδο μια προοπτική μεθοδολογία ασθενών και μαρτύρων.²⁷ Η μελέτη τους περιελάμβανε 38 ασθενείς με POAG, 19 με γλαύκωμα και συνοδό φυσιολογική πίεση, 16 με PXG, 24 με αυξημένη ΕΟΠ και 94 υγιείς μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας που ελέγχθηκαν αρνητικοί για γλαύκωμα. Οι ερευνητές ανέλυσαν τον ορό των συμμετεχόντων στη μελέτη για παρουσία anti-*H. pylori* ειδικών IgG αντισωμάτων με ELISA. Συνολικά, 26% των ασθενών με POAG είχαν ορολογική παρουσία *H. pylori* λοίμωξης συγκριτικά με το 20,2% των υγιών μαρτύρων, υποδηλώνοντας πολύ μικρή, μη στατιστικά σημαντική αύξηση, που δεν παρείχε πρόσθετη επιβεβαίωση συσχέτισης *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος. Εν τούτοις, τα μειονεκτήματα της εν λόγω καναδικής μελέτης έγιναν αντικείμενο σχολιασμού σε επιστολή προς τη σύνταξη, που δημοσίευσε η ομάδα μας σε επόμενο τεύχος του ίδιου περιοδικού.²⁸ Στην εν λόγω επιστολή αναφέρεται ότι η μέθοδος ELISA που εφαρμόστηκε για την ανίχνευση της *H. pylori* λοίμωξης έχει μειωμένη ευαισθησία και ειδικότητα (85% και 79%, αντίστοιχα). Το διαγνωστικό gold standard που χρησιμοποιήθηκε στις ελληνικές μελέτες παραμένει η ιστολογική παρουσία της *H. pylori* λοίμωξης. Επί πλέον, οι ερευνητές δεν χρησιμοποίησαν την εναλλακτική δοκιμασία ουρίας αναπνοής, η οποία εφαρμόζεται ευρέως ως η μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος εκλογής, με ευαισθησία και ειδικότητα περίπου 95%, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς που αρνούνται να υποβληθούν σε ενδοσκοπικό έλεγχο και λήψη βιοψιών. Κατά συνέπεια, η μελέτη του Καναδά, χρησιμοποιώντας τη λιγότερο αξιόπιστη ορολογική μέθοδο, δεν ήταν δυνατόν να υποστηρίξει τελικά συμπεράσματα. Επί πλέον, θα αναμενόταν μεγαλύτερη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης στην ομάδα μαρτύρων της καναδικής μελέτης, επειδή στον Καναδά ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης φαίνεται ότι είναι 50% περίπου σε ηλικία 60–70 ετών,²⁹ αντίστοιχος με αυτόν στον ελληνικό πληθυσμό. Επίσης, σε ορισμένες αυτόχθονες καναδικές κοινότητες ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης πιθανόν να ανέρχεται έως 95%. Η πολύ μικρή συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης (20,2%) στην ομάδα μαρτύρων και ασθενών (26%) πιθανόν να αποδίδεται στο γεγονός ότι οι συγγραφείς δεν απέκλεισαν ασθενείς που είχαν λάβει αντιβιοτικά για άλλες λοιμώξεις ή φάρμακα που δυνατόν να επηρεάζουν τους ορολογικούς δείκτες της *H. pylori* λοίμωξης. Οι Galloway et al παραδέχονται έμμεσα το συγκεκριμένο γεγονός λέγοντας ότι αν είχαν χρησιμοποιήσει τη δοκιμασία ουρίας αναπνοής, η οποία απαιτεί αποφυγή λήψης αντιβιοτικών, πιθανόν να είχαν αποκλείσει πολλούς ασθενείς με θεραπευμένες λοιμώξεις

στο παρελθόν. Επί πλέον, επειδή το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και η εκπαίδευση σχετίζονται με τη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης, οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στην καναδική μελέτη φαίνεται ότι ανήκαν σε ανώτερο μορφωτικό επίπεδο, το οποίο σχετίζεται με χαμηλότερο επιπολασμό της λοίμωξης σε σύγκριση με πληθυσμούς με χαμηλότερο κοινωνικό και μορφωτικό επίπεδο,^{30,31} δεδομένα που πιθανόν αλλοιώνουν τις εκτιμήσεις της καναδικής μελέτης.

5. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΙΡΑΝ

Από την Πανεπιστημιακή Οφθαλμολογική Κλινική της πόλης Shiraz προήλθαν τρεις ανεξάρτητες μεταξύ τους επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη συσχέτιση *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος, οι οποίες δημοσιεύθηκαν στην περσική γλώσσα με αγγλική περίληψη το 2003, το 2004 και το 2006. Η πρώτη ιρανική προοπτική μελέτη των Jahadi et al³² διερεύνησε τη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης σε 60 ασθενείς με γλαύκωμα, με ορολογικό έλεγχο και με δοκιμασία κοπράνων. Ενώ η συχνότητα λοίμωξης στους ασθενείς με γλαύκωμα ήταν υψηλή (85% στην ορολογική δοκιμασία και 91,7% στη δοκιμασία κοπράνων), εν τούτοις δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τους 65 υγιείς μάρτυρες (70% και 88,6% στις αντίστοιχες δοκιμασίες). Το πρόβλημα έγκειται στο γεγονός ότι ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης στις χώρες με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο είναι υψηλός και συνεπώς η ισχύς των σχεδιαζόμενων μελετών είναι αρκούντως χαμηλή, επισημαίνοντας ότι απαιτούνται αρκετές χιλιάδες ατόμων για να αποδειχθεί πιθανή στατιστική σημαντικότητα.

Το 2004, η μελέτη των Roozitalab et al³³ συμπεριέλαβε 352 ασθενείς που είχαν ένδειξη για ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού, από τους οποίους οι 120 ασθενείς ηλικίας 18–88 ετών υποβλήθηκαν σε έλεγχο για παρουσία γλαυκώματος από ειδικούς (μέτρηση ΕΟΠ, οπτικών πεδίων, ένδειξη γλαυκώματος με τη βυθοσκόπηση). Επί πλέον, οι 120 ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο για *H. pylori* λοίμωξη με ιστολογική μέθοδο και CLOtest και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: Θετικούς και αρνητικούς για *H. pylori* λοίμωξη. Γλαύκωμα ανευρέθηκε σε 43,1% των ασθενών με θετική ιστολογική διάγνωση *H. pylori* λοίμωξης έναντι 22,5% στους ασθενείς χωρίς *H. pylori* λοίμωξη ($p=0,016$). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι όλες οι περιπτώσεις του γλαυκώματος που ανευρέθηκαν ήταν με φυσιολογική ΕΟΠ. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η συχνότητα γλαυκώματος με φυσιολογική ΕΟΠ σε ασθενείς με πεπτικό έλκος και ιστολογική παρουσία *H. pylori* λοίμωξης είναι στατιστικώς σημαντικά αυξημένη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς *H. pylori* λοίμωξη και συνεπώς συστήνουν ως σημαντική την έγκαιρη οφθαλμολογική εκτίμηση για

ανεύρεση γλαυκώματος σε ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη. Τα δεδομένα αυτά αντιπαραβάλλονται με τα αντιφατικά δεδομένα που παρουσίασαν οι Özturk et al.²⁵

Η τρίτη ιρανική μελέτη των Razeghinejad et al, από το ίδιο κέντρο, διερεύνησε τα επίπεδα anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό ασθενών με POAG, PXG και καταρράκτη.³⁴ Ειδικότερα, η μελέτη περιέλαβε 41 ασθενείς με γλαύκωμα (21 με PXG και 20 με POAG), αντίστοιχα προς την ελληνική μελέτη αναφοράς, και 39 ασθενείς με καταρράκτη, που αποτέλεσαν την ομάδα μαρτύρων. Το υδατοειδές υγρό ελήφθη στην έναρξη του χειρουργείου τραμπεκουλεκτομής και φακοθρυψίας στους ασθενείς με γλαύκωμα και καταρράκτη, αντίστοιχα. Τα επίπεδα των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων εκτιμήθηκαν με ELISA. Τα επίπεδα των αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με POAG ($0,44 \pm 0,64$ U/mL) δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά από τα αντίστοιχα των ασθενών με PXG ($0,63 \pm 0,71$ U/mL) και καταρράκτη ($0,24 \pm 0,52$ U/mL) ($p=0,44$ και $p=0,18$, αντίστοιχα). Εν τούτοις, τα επίπεδα των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό των ασθενών με PXG ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων με καταρράκτη ($p=0,03$). Από τη μελέτη προέκυψε ότι η συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* λοίμωξης και POAG δεν επιβεβαιώθηκε και ότι η αυξημένη συγκέντρωση των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στους ασθενείς με PXG σε σύγκριση με τους ασθενείς με καταρράκτη ενδεχομένως να οφείλεται σε διάσπαση του αιματο-υδατοειδούς φραγμού. Εν τούτοις, η σχετική μελέτη δεν αποκλείει τον πιθανό ρόλο των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στην παθοφυσιολογία του PXG, επειδή απλά δεν βρέθηκε παρόμοιο αποτέλεσμα στους Ιρανούς ασθενείς με POAG.³⁵ Στη συνάφεια αυτή, η ομάδα των Kountouras et al δημοσίευσε επιστολή προς τη σύνταξη του περιοδικού επισημαίνοντας και επί πλέον περιορισμούς της μελέτης.³⁵ Ειδικότερα, στην ιρανική μελέτη δεν έγινε συζήτηση για (α) το σχετικά μικρό αριθμό ασθενών που περιελήφθησαν, (β) την περιορισμένη ισχύ της μελέτης, (γ) την πιθανότητα ότι η ομάδα μαρτύρων αποτελεί μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών, οδηγώντας σε υποκειμενικά αποτελέσματα και (δ) την απουσία σύγκρισης των συγκεντρώσεων των τίτλων των αντισωμάτων του υδατοειδούς υγρού έναντι μιας άλλης πρωτεΐνης-μάρτυρα ορού, όπως η IgG ή η λευκωματίνη.

Τέλος, το 2007, οι Abrishami et al³⁶ διερεύνησαν με ορολογική μέθοδο ELISA τη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης σε 44 ασθενείς με POAG και 79 ασθενείς με καταρράκτη (μάρτυρες) αντίστοιχης ηλικίας. Οροθετικότητα στην *H. pylori* λοίμωξη παρουσίασε το 70,5% των ασθενών με γλαύκωμα, έναντι του 40,5% των καταρρακτικών μαρτύρων, με λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) 3,51 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 2,89–4,11, $p=0,001$). Οι συγγραφείς, καταλήγοντας στο

συμπέρασμα ότι η *H. pylori* λοίμωξη είναι συχνότερη στους ασθενείς με POAG, υποδηλώνουν την ύπαρξη συσχέτισης *H. pylori* λοίμωξης και γλαυκώματος.

6. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΙΤΑΛΙΑ

Οι Quaranta et al,³⁷ το 2005, διερεύνησαν τη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης σε 25 ασθενείς με POAG που επρόκειτο να υποβληθούν σε τραμπεκουλεκτομή. Η εκτίμηση της λοίμωξης έγινε μόνο με ορολογική δοκιμασία ELISA και έδειξε παρόμοια συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης στους ασθενείς (56%) σε σχέση με 26 καταρρακτικούς μάρτυρες (55%).

7. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΚΙΝΑ

Οι Hong et al, το 2007,³⁸ διερεύνησαν τον επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης σε Κινέζους ασθενείς με POAG και σε υγιείς μάρτυρες. Ειδικότερα, η μελέτη συμπεριέλαβε 24 ασθενείς με γλαύκωμα –η πλειονότητα των οποίων είχαν POAG– και όμοιο αριθμό υγιών μαρτύρων χωρίς γλαύκωμα από την ίδια Οφθαλμολογική Κλινική. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ουρίας αναπνοής με σεσημασμένο ¹³C, η οποία, όπως αναφέρθηκε, χρησιμοποιείται ευρέως ως η κατ' εξοχήν μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος εκλογής της *H. pylori* λοίμωξης. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά αυξημένη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης στους ασθενείς με γλαύκωμα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (54,2% έναντι 20,8%, $p=0,017$). Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και του σταδίου γλαυκώματος, όπως εκτιμήθηκε από τους δείκτες mean visual defect και cup-disc ratio σε 13 *H. pylori* (+) και 11 *H. pylori* (-), αντίστοιχα, επειδή οι εν λόγω δείκτες δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά στους ασθενείς αυτούς με ή χωρίς *H. pylori* λοίμωξη.

Σχολιάζοντας την πιθανή διαφορά των δεδομένων της Κίνας και της Ελλάδας σ' ό,τι αφορά στη συσχέτιση μεταξύ της *H. pylori* λοίμωξης και του σταδίου γλαυκώματος, η ομάδα μας δημοσίευσε επιστολή προς τη σύνταξη του ίδιου περιοδικού, το 2009, υποστηρίζοντας πως τα δεδομένα τους δείχνουν ότι μόνον ο δείκτης mean vertical cupping συσχέτιστηκε σημαντικά με τον τίτλο των anti-*H. pylori* ειδικών IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό, υποδηλώνοντας συσχέτιση με τη βαρύτητα της γλαυκωματικής βλάβης.³⁹ Συνεπώς, τα δεδομένα που παρουσίασαν οι Hong et al δεν είναι συγκρίσιμα με τα ελληνικά στοιχεία. Επί πλέον, επισημάνθηκε ότι οι μετρήσεις σε τόσο μικρό αριθμό ασθενών σημαίνει ότι η μελέτη της κινεζικής ομάδας έχει χαμηλή ισχύ και συνεπώς απαιτείται συνέχιση της σχετικής μελέτης εντάσσοντας μεγαλύτερο δείγμα ασθενών. Ακόμη, θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρον εάν οι Κινέζοι ερευνητές θα μπορού-

σαν να αναφέρουν διαφορές ή ομοιότητες με τα ελληνικά δεδομένα σ' ό,τι αφορά στην ΕΟΠ και τις παραμέτρους των οπτικών πεδίων short-term fluctuation και corrected loss of variance μεταξύ των ασθενών με ή χωρίς *H. pylori* λοίμωξη. Τέλος, είναι ουσιώδες να αναφερθεί ότι, επειδή η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης είναι σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (ΓΟΠΝ) από την Ανατολική Ασία, περιλαμβανομένης της Κίνας, σε σύγκριση με τους ασθενείς Δυτικών Χωρών, πιθανόν υποδηλώνοντας έναν προστατευτικό ρόλο της λοίμωξης έναντι της ΓΟΠΝ, αντίστοιχα δεδομένα δεν μπορούν να εξηγήσουν τη συσχέτιση της λοίμωξης με την ανάπτυξη του γλαυκώματος στον πληθυσμό της Κίνας.³⁹

8. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΙΣΡΑΗΛ

Οι Kurtz et al, το 2008,⁴⁰ διερεύνησαν με ορολογικό έλεγχο anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων και CagA οροθετικότητας τη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης σε 51 ασθενείς με γλαύκωμα και σε 36 ασθενείς με καταρράκτη, που μετείχαν ως μάρτυρες. Εκτός του ορολογικού ελέγχου των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων, οι συγγραφείς εκτίμησαν τα επίπεδα της CagA κυτταροτοξίνης αναφέροντας υφιστάμενα δεδομένα που δείχνουν ότι το γονίδιο CagA είναι ένα από τα πολλά γονίδια της παθογόνου νησίδας Cag PAI, ενώ δίνεται έμφαση στη λειτουργική σημασία της συγκεκριμένης νησίδας, επειδή παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα παραγωγής IL-8 και υψηλότερος βαθμός γαστρικής φλεγμονής και ατροφίας μεταξύ των *H. pylori* στελεχών που περιέχουν τη νησίδα Cag PAI σε σύγκριση με τα CagA (-) στελέχη. Έτσι, τα δείγματα ορού αναλύθηκαν για παρουσία anti-*H. pylori* ειδικών IgG αντισωμάτων με ορολογική δοκιμασία ELISA και CagA οροθετικότητας με μέθοδο Western blot. Το βακτήριο ανιχνεύτηκε σε 31 από τους 51 (60,8%) γλαυκωματικούς ασθενείς, σε σύγκριση με 22 από τους 36 (61,1%) μάρτυρες με καταρράκτη (p =μη σημαντικό). Επί πλέον, 26 από τους 51 γλαυκωματικούς ασθενείς (51%) και 19 από τους 36 μάρτυρες (52,8%) ήταν CagA (+) (p =μη σημαντικό). Τα ποσοστά της *H. pylori* λοίμωξης και των CagA (+) στελεχών ήταν παρόμοια σε όλες τις υποκατηγορίες γλαυκώματος και δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά από τα αντίστοιχα ποσοστά των μαρτύρων. Στη συζήτησή τους, οι Kurtz et al επιχείρησαν να ενισχύσουν τη διαφορά των αποτελεσμάτων τους με τα αποτελέσματα των μελετών αναφοράς των Kountouras et al,¹⁰⁻¹² συμπεραίνοντας ότι η εν λόγω διαφορά, που θα μπορούσε να αποδοθεί σε εθνικές διαφορές Ελλάδας και Ισραήλ όσον αφορά στον επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης, δεν είναι δυνατόν να υποστηριχθεί, επειδή οι ερευνητές του Ισραήλ αναφέρουν ότι υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που αποδεικνύουν ότι οι δύο χώρες μοιράζονται όμοια

επιδημιολογικά στοιχεία σ' ό,τι αφορά στον επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης.⁴¹

Αντικρούοντας κατά κύριο λόγο το συμπέρασμα αυτό, που δεν φαίνεται να έχει ενδελεχή επιστημονική τεκμηρίωση, η ομάδα μας δημοσίευσε επιστολή προς τη σύνταξη στο ίδιο περιοδικό τονίζοντας αρχικά την άποψη ότι η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης βαίνει μειούμενη εξ αιτίας της ευρείας χρήσης των θεραπειών εκρίζωσης.⁴² Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια περιόδου δεκαετίας, οι Apostolorou et al⁴¹ διεξήγαγαν σχετική επιδημιολογική μελέτη –που ανέφεραν οι Ισραηλίτες ερευνητές για να υποστηρίξουν τα συμπεράσματά τους– και βρήκαν σημαντική μείωση της *H. pylori* λοίμωξης στην Ελλάδα. Παρομοίως, στο Tel Aviv, χρησιμοποιώντας την προαναφερθείσα δοκιμασία αναπνοής που ελέγχθη ότι απαρτίζει τη διαγνωστική μέθοδο εκλογής της *H. pylori* λοίμωξης με σημαντικά υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια σε σύγκριση με την ορολογική μέθοδο, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς,⁴³ οι Niv et al βρήκαν σχετικά χαμηλότερη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης σε ποσοστό 33% των ηλικιωμένων ατόμων που μελέτησαν.⁴⁴ Εν τούτοις, είναι ενδιαφέρον ότι η μελέτη των Kurtz et al από την ίδια πόλη (Tel Aviv) ανέφερε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης στους μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και ίδιας εθνότητας (61,1%). Η σημαντική αυτή διαφορά στη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης στις ομάδες μαρτύρων των συγκεκριμένων μελετών^{40,44} πιθανόν να δικαιολογείται από τον πολύ μικρό αριθμό ασθενών που περιελήφθησαν στην πρώτη μελέτη ($n=36$ έναντι $n=2.128$, αντίστοιχα).

Είναι περισσότερο σημαντικό το γεγονός ότι οι ερευνητές που ανήκαν στην ομάδα του Dr Kurtz, εφαρμόζοντας τη δοκιμασία αναπνοής, παρατήρησαν, πάλι στο Tel Aviv, εποχική διακύμανση στη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης.⁴⁵ Ειδικότερα, εντόπισαν σημαντικά ελαττωμένη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης κατά τη διάρκεια του θέρους (Ιούλιος–Σεπτέμβριος) σε σύγκριση με το χειμώνα (Δεκέμβριος–Ιανουάριος) [42,3% έναντι 60,9%, $p<0,007$, αποτελέσματα από 371 *H. pylori* (+) συμμετέχοντες]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης της ομάδας Kurtz, οι συμμετέχοντες πιθανόν να είχαν ενταχθεί στη μελέτη κατά τη διάρκεια του χειμώνα, επειδή βρέθηκε τόσο μεγάλη συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης (60,8% στους γλαυκωματικούς ασθενείς και 61,1% στους μάρτυρες). Από την άλλη πλευρά, αν η επιλογή των ασθενών είχε γίνει κυρίως κατά τη διάρκεια του θέρους (συχνότητα λοίμωξης 42,3%), πιθανόν θα είχε καταδειχθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης μεταξύ των ασθενών με γλαύκωμα και των μαρτύρων τους. Σε κάθε περίπτωση, ο πλέον σημαντικός περιορισμός της σχετικής μελέτης είναι ο πολύ χαμηλός αριθμός των ασθενών που στρατολογήθηκαν.

Άλλο σημαντικό δεδομένο είναι ότι η συχνότητα της *H.*

pylori λοίμωξης στο Ισραήλ ποικίλλει ανάλογα με εθνότητες του πληθυσμού [Serphardic (ασιατικής και αφρικανικής προέλευσης) έναντι Ashkenazi (ευρωπαϊκής και αμερικανικής προέλευσης)],⁴⁶ γεγονός που απαιτείται να λαμβάνεται υπ' όψη προκειμένου να καθοριστεί η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης στους ασθενείς με γλαύκωμα και στους συμμετέχοντες ως μάρτυρες. Τέτοιες διαφορετικές εθνότητες προφανώς δεν υφίστανται στην Ελλάδα. Επί πλέον, οι μελέτες των Kountouras et al χρησιμοποιήσαν κυρίως θήλεις μάρτυρες με σιδηροπενική αναιμία. Ειδικότερα, στη μελέτη του γλαυκώματος η συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης σε θήλεις μάρτυρες ήταν 53,3%, ενώ στη μελέτη της σκληρήρυνσης κατά πλάκας 44%. Στη συνάφεια αυτή, παρόμοιες μελέτες από το Ισραήλ σε προεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία, αντίστοιχες με τις θήλεις μάρτυρες που χρησιμοποίησε η ομάδα μας στη μελέτη της σκληρήρυνσης κατά πλάκας, ανέφεραν συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης μόνο 16% μεταξύ των συμμετεχουσών.⁴⁷

Αναλύοντας τα προαναφερθέντα δεδομένα, συμπεραίνεται ότι το αναφερθέν σκεπτικό που παραθέτει ο Dr Kurtz για να στηρίξει τα αντιφατικά δεδομένα μεταξύ της μελέτης του και των ελληνικών μελετών φαίνεται να στερείται επιστημονικής τεκμηρίωσης, επειδή υφίστανται ουσιαστικά διαφορετικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την *H. pylori* λοίμωξη μεταξύ των εν λόγω χωρών.

Σ' ό,τι αφορά στο πιθανό επιχείρημα ότι η ομάδα μας χρησιμοποίησε μικρό αριθμό ασθενών, τονίστηκε ότι στις μελέτες τους η *H. pylori* λοίμωξη διαγνώστηκε κυρίως ιστολογικά σε δείγματα βιοψιών βλεννογόνου, μέθοδος η οποία αποτελεί το αναφερθέν πρακτικό διαγνωστικό gold standard που αναδεικνύει παρούσα ενεργό λοίμωξη. Μόνο η ενεργός λοίμωξη επάγει χυμικές και κυτταρικές ανοσιακές απαντήσεις, οι οποίες μέσω μοριακής μίμησης ενδέχεται να συμβάλλουν στην πρόκληση γλαυκωματικής νευροπάθειας. Ενώ η ομάδα μας παραδέχεται ότι ήταν πολύ δύσκολο να λάβουν τη συγκατάθεση ασθενών με γλαύκωμα ώστε να υποβληθούν σε ενδοσκοπήση ανώτερου πεπτικού, εν τούτοις στρατολόγησαν 41 ασθενείς με γλαύκωμα που τους υπέβαλαν στη συγκεκριμένη διαγνωστική μέθοδο εκλογής και συνεπώς θεωρείται ότι ο αριθμός αυτός είναι επαρκής για την ασφαλή εξαγωγή των συμπερασμάτων τους. Επί πλέον, η ομάδα μας υπέδειξε ότι δυνατόν να υφίστανται διαφορές, ιδιαίτερα στη συχνότητα του PXG, μεταξύ Ελλήνων ασθενών και άλλων πληθυσμών, περιλαμβανομένου και του Ισραήλ, με την επισήμανση της ύπαρξης μεγάλης συχνότητας του PXG στην Ελλάδα και στη Σκανδιναβία.⁴² Τέλος, εκτός από την *CagA* του *H. pylori* που μελέτησαν οι Kurtz et al, η οποία πιθανόν να εμπλέκεται σε ορισμένες νευροεκφυλιστικές διαταραχές,⁴⁸ η γνωστή *VacA* του *H. pylori* επίσης φαίνεται ότι εμπλέκεται σε νευροπάθειες

του περιφερικού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, περιλαμβανομένων του συνδρόμου Guillain-Barré και των prion εγκεφαλοπαθειών.^{22,49} Στην ίδια συνάφεια, οι ασθενείς με anti-r-*VacA* IgG φαίνεται ότι παρουσιάζουν σημαντική απομυελίνωση των περιφερικών νευρών.^{50,51} Συνεπώς, μελλοντικές μελέτες σχετικές με *VacA* στους γλαυκωματικούς ασθενείς πιθανόν να διαλευκάνουν τη συμμετοχή της *H. pylori* *VacA* κυτταροτοξίνης στην παθοφυσιολογία του γλαυκώματος.

9. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΙΝΔΙΑ

Οι Deshpande et al, το 2008, υπογράμμισαν το γεγονός ότι η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης δυνατόν να ποικίλλει στο γενικό πληθυσμό και να εξαρτάται από πολιτισμικές, κοινωνικοοικονομικές ή γεωγραφικές διαφορές.⁵² Ειδικότερα, οι συγγραφείς διεξήγαγαν μια προοπτική ανάλυση ασθενών-μαρτύρων επιχειρώντας να διερευνήσουν τη συχνότητα έκθεσης στο *H. pylori* σε ασθενείς με POAG και PXG από τη νότια Ινδία. Οι ερευνητές συμπεριέλαβαν 150 συμμετέχοντες (50 με POAG, 50 με PXG και 50 με καταρράκτη ως μάρτυρες). Τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού ήταν αντίστοιχα με τις ελληνικές μελέτες αναφοράς των Kountouras et al.¹⁰⁻¹² Οι Ινδοί ερευνητές έλαβαν 60 mL υδατοειδούς υγρού πριν από την επέμβαση του γλαυκώματος στους ασθενείς –δημιουργία του σκληρικού κρημνού– και του καταρράκτη στην ομάδα των μαρτύρων (φακοθρυψία). Επί πλέον, έλαβαν 3 mL φλεβικού αίματος από τους συμμετέχοντες την ίδια ημέρα του χειρουργείου. Όλα τα δείγματα αναλύθηκαν για παρουσία *H. pylori* λοίμωξης με ELISA, ενώ η τιμή διαχωριστικού ορίου (cut-off) για τα anti-*H. pylori* ειδικά IgG αντισώματα στο υδατοειδές υγρό υπολογίστηκε με βάση τη μεθοδολογία που αναπτύχθηκε στη μελέτη των Kountouras et al.¹²

Η ορολογική ανάλυση των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων έδειξε ότι η ομάδα των ασθενών με POAG είχε σημαντικά αυξημένους τίτλους σε σχέση με την ομάδα των ασθενών με PXG (52,26±52,51 έναντι 25,22±35,27, p=0,01). Επί πλέον, τα anti-*H. pylori* IgG αντισώματα ήταν σημαντικά αυξημένα στον ορό των ασθενών με POAG έναντι των μαρτύρων (54,05±55,04 έναντι 33,83±41,73, p=0,04). Τα ποιοτικά δεδομένα έδειξαν ότι η συχνότητα της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με POAG ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους ασθενείς με PXG και τους μάρτυρες με καταρράκτη (POAG: 70%, PXG: 44%, μάρτυρες: 66%, p [POAG έναντι PXG]=0,009, p [POAG έναντι μαρτύρων]=0,04, p [PXG έναντι μαρτύρων]=0,67). Τα ευρήματά τους δεν έδειξαν στατιστική διαφορά του τίτλου των anti-*H. pylori* IgG αντισωμάτων στο υδατοειδές υγρό μεταξύ των τριών ομάδων. Τέλος, η μέση τιμή του δείκτη vertical cupping στους ασθενείς με POAG

και PXG ήταν στατιστικά υψηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων ($0,82 \pm 0,10$ έναντι $0,48 \pm 0,22$, $p=0,02$ και $0,79 \pm 0,15$ έναντι $0,48 \pm 0,22$, $p=0,08$, αντίστοιχα).

Στη συζήτησή τους, οι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη ότι η αυτοάνοση βλάβη στο οπτικό νεύρο από τα anti-*H. pylori* IgG αντισώματα αρχίζει από τα πρώτα έτη της ζωής και εκδηλώνεται στις μετέπειτα δεκαετίες, γεγονός που δυνατόν να εξηγήσει μερικώς την αυξημένη συχνότητα του POAG προόδου της ηλικίας, ενώ η *H. pylori* λοίμωξη υποχωρεί προοδευτικά.⁵² Επί πλέον, σχολιάζοντας την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του PXG και της *H. pylori* λοίμωξης, οι συγγραφείς διατύπωσαν την υπόθεση ότι αυτό δυνατόν να οφείλεται στους διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς που υφίστανται στις συγκεκριμένες ομάδες του γλαυκώματος. Το PXG είναι τύπος γλαυκώματος ανοικτής γωνίας που προκαλείται δευτερογενώς από απόφραξη του σκληροκερατοειδικού ηθμού με αποφολιδωτικό υλικό και επακόλουθη γλαυκωματική βλάβη της κεφαλής του οπτικού νεύρου, και συνεπώς είναι λιγότερο πιθανό να σχετίζεται άμεσα με τον ορολογικό τίτλο των anti-*H. pylori* αντισωμάτων στους ασθενείς αυτούς. Τέλος, οι συγγραφείς επισημαίνουν δύο περιορισμούς στη μελέτη τους: (α) την υφιστάμενη διαφορά ηλικίας μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων, και (β) το γεγονός ότι ο πληθυσμός τους ήταν μάλλον ομογενής. Στο γενικό πληθυσμό της νότιας Ινδίας, η συχνότητα *H. pylori* λοίμωξης είναι 83,3% και κατά συνέπεια απαιτείται στρατολόγηση πολύ μεγάλου αριθμού ασθενών για την τεκμηρίωση σημαντικής διαφοράς σ' ό,τι αφορά στην *H. pylori* λοίμωξη μεταξύ των ασθενών με γλαύκωμα και του γενικού πληθυσμού. Παρά το γεγονός αυτό, η καταγραφείσα στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με γλαύκωμα που ανήκουν σε τέτοιου είδους πληθυσμούς σε σύγκριση με τους μάρτυρες με καταρράκτη καθιστά τα παρόντα αποτελέσματα αξιόπιστα για εξαγωγή συμπερασμάτων. Συμπερασματικά, τα ινδικά δεδομένα υποστηρίζουν τον πιθανό ρόλο της *H. pylori* λοίμωξης στον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό ανάπτυξης POAG.⁵²

10. ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΚΟΡΕΑ

Η μελέτη των Kim et al διερεύνησε την πιθανότητα συσχέτισης *H. pylori* λοίμωξης με γλαύκωμα με φυσιολογική ΕΟΠ σε γενετικά ομογενή πληθυσμό της Κορέας.⁵³ Ειδικότερα, η μελέτη συμπεριέλαβε 100 ασθενείς με γλαύκωμα με φυσιολογική ΕΟΠ (Ομάδα 1), 88 μάρτυρες (Μάρτυρες 1), 104 ασθενείς με φυσιολογική ΕΟΠ (Ομάδα 2) και 1.116 υγιείς μάρτυρες (Μάρτυρες 2). Η Ομάδα 1 προήλθε από ασθενείς με POAG που εξετάστηκαν στα οφθαλμολογικά εξωτερικά ιατρεία, ενώ οι Μάρτυρες 1 ήταν ασθενείς των

οφθαλμολογικών εξωτερικών ιατρείων οι οποίοι δεν έπασχαν από γλαύκωμα και υποβλήθηκαν σε ορολογικό έλεγχο *H. pylori* λοίμωξης στο ίδιο διάστημα. Οι ασθενείς της Ομάδας 2 και οι Μάρτυρες 2 προήλθαν από κέντρο υγείας, οι οποίοι εξετάστηκαν ακολούθως στο κέντρο όπου διεξήχθη η μελέτη σε διάστημα περίπου δύο ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με γλαύκωμα φυσιολογικής ΕΟΠ είχαν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη συχνότητα ορολογικής παρουσίας *H. pylori* λοίμωξης. Έγινε σύγκριση της Ομάδας 1 με τους Μάρτυρες 1 και τους Μάρτυρες 2 χωριστά, καθώς επίσης και της Ομάδας 2 με τους Μάρτυρες 2, καταλήγοντας σε στατιστικώς σημαντικές διαφορές, ενώ τα odds ratio κυμάνθηκαν από 1,8–2. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η *H. pylori* λοίμωξη πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γλαυκώματος με φυσιολογική ΕΟΠ. Στη συζήτησή τους επισημαίνουν μειονεκτήματα της μελέτης, με κυριότερο εκείνο του αναδρομικού σχεδιασμού της, αλλά και την έλλειψη ιστολογικής επιβεβαίωσης της *H. pylori* λοίμωξης. Τέλος, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η μελέτη τους δεν διαλευκαίνει το μηχανισμό εμπλοκής της *H. pylori* λοίμωξης στο γλαύκωμα με φυσιολογική ΕΟΠ και ειδικότερα αν πρόκειται για άμεση προσβολή του σκληροκερατοειδικού ηθμού από παρουσία του βακτηρίου στην περιοχή ή για παραγωγή αντισωμάτων που προκαλούν βλάβη μέσω μοριακής μίμησης.

11. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟ ΙΤΑΛΙΑ

Ο Izzotti et al⁵⁴ διερεύνησαν κατά πόσο υπάρχουν εθνικές συσχέτισεις γλαυκώματος και *H. pylori* λοίμωξης και αν οι δύο νόσοι μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, κυρίως τους μηχανισμούς οξειδωτικής βλάβης. Η μελέτη έδειξε συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ των προαναφερθεισών μελετών από Ελλάδα και των δεδομένων για το POAG και το PXG από Κίνα (με τη δοκιμασία αναπνοής με ¹³C), Τουρκία (με ορολογικό έλεγχο) και Ιράν (με ανάλυση των συγκεντρώσεων των αντισωμάτων του υδατοειδούς υγρού). Αντίθετα, στη μετα-ανάλυσή τους οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι δύο μελέτες από τον Καναδά και το Ισραήλ δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ *H. pylori* οροθετικότητας και συχνότητας του γλαυκώματος.

Σε άρθρο σύνταξης, το οποίο συνόδεψε τη μετα-ανάλυση, ο καθηγητής Κουντουράς, προσθέτοντας τα πλέον πρόσφατα σχετικά δεδομένα από Ινδία, τα οποία στο μεταξύ είχαν έλθει στο φως της δημοσιότητας υποδεικνύοντας το ρόλο των anti-*H. pylori* ειδικών IgG αντισωμάτων ως αιτιοπαθογενετικού μηχανισμού του γλαυκώματος, ανέφερε ότι φαίνεται να υφίστανται γεωγραφικές και εθνικές ομοιότητες ή διαφορές στον επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με γλαύκωμα.⁵⁵ Κατά συνέπεια, απαιτούνται

πραιτέρω μεγάλες σχετικές μελλοντικές μελέτες, ειδικά σε πληθυσμούς με μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης από *H. pylori* λοίμωξη και ανάπτυξη και πρόοδο του γλαυκώματος,^{2,56} για τον καθορισμό ενός τελικού συμπεράσματος. Το τελευταίο είναι αναγκαίο, επειδή η εκρίζωση της *H. pylori* λοίμωξης ενδέχεται να επιβραδύνει την πρόοδο του γλαυκώματος και των άλλων σχετικών με το γλαύκωμα νευροεκφυλιστικών νόσων,^{22,26,57-59} ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδιά τους.

Οι Izzotti et al περιέγραψαν λεπτομερώς το ρόλο του επαγόμενου από το *H. pylori* οξειδωτικού stress, το οποίο εμπλέκεται, κατά κύριο λόγο, στην παθογένεση του γλαυκώματος. Στο άρθρο σύνταξης επισημάνθηκε ότι το οξειδωτικό stress αποτελεί κύριο αιτιοπαθογενετικό παράγοντα που σχετίζεται με τις νευροφλεγμονώδεις και τις νευροεκφυλιστικές νόσους, περιλαμβανομένου του γλαυκώματος, και τις διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού

φραγμού που συνδέονται με τις συγκεκριμένες νόσους. Ποικίλοι *H. pylori*-σχετιζόμενοι παράγοντες προκαλούν βλάβη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, οδηγώντας στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων στον εγκέφαλο, περιλαμβανομένου του γλαυκώματος.⁵⁵ Τέλος, αναφέρεται πρόσβαση γνωστών παθογόνων και δυνητικά του *H. pylori* στον εγκέφαλο ή στους οφθαλμούς μέσω της ενδορρινικής οδού, προκαλώντας ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών νόσων, περιλαμβανομένου και του πιθανού *H. pylori*-σχετιζόμενου γλαυκώματος.⁵⁵

Συνοπτικά, υφίστανται γεωγραφικές και εθνικές ομοιότητες ή διαφορές στον επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς με γλαύκωμα και απαιτούνται περαιτέρω σχετικές μελέτες για τον τελικό καθορισμό του ρόλου της *H. pylori* λοίμωξης στην ανάπτυξη και την πρόοδο του γλαυκώματος.

ABSTRACT

World data on the association between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma

C. ZAVOS, J. KOUNTOURAS

Department of Gastroenterology, Second Medical Clinic, "Hippokraton" General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):295-306

Data on the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with various types of glaucoma present geographical and ethnic similarities and diversities, possibly reflecting the presence of geographical variability in the prevalence of both *H. pylori* infection and glaucoma types. Specifically, the relevant Greek data show a high prevalence of *H. pylori* infection in Greek patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and pseudoexfoliation glaucoma. *H. pylori* eradication was shown to have a beneficial effect on glaucoma progression, suggesting a possible causal link between the bacterium and glaucoma. *H. pylori*-specific IgG antibody concentration was increased in the aqueous humor of patients with POAG, and correlated with the degree of vertical cupping, possibly indicating the severity of glaucomatous damage. These data indicate that *H. pylori* infection appears to be involved in the pathogenesis of glaucoma. Based on various relevant diagnostic methods for the detection of *H. pylori* infection, the data from Korean, Chinese, Indian, Iranian and Turkish studies are in accordance with the Greek findings, whereas data from Canadian, Italian and Israeli studies, using serology, failed to document an association between *H. pylori* infection and glaucoma. It must be pointed out that the serological method has limitations, mainly because it cannot distinguish between current and past infections. This is a review of the relevant data published worldwide, with a critical analysis of the results based on the diagnostic methods employed.

Key words: Chronic open-angle glaucoma, Epidemiology, Geographical similarities and diversities, *Helicobacter pylori*

Βιβλιογραφία

1. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, CHATZOPOULOS D. Apoptosis: An overview and a proposed link between glaucoma and *Helicobacter pylori* infection. In: Reece SM (ed) *Trends in glaucoma research*. 1st ed. Nova Biomedical (Nova Science), Hauppauge, New York, 2005:1-28
2. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, GRIGORIADIS N, DERETZI G, KATSINELOS P, TZILVES D. *Helicobacter pylori* infection as an environmental familial clustering risk factor for primary open-angle glauco-

- ma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008, 36:296–297
3. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, CHATZOPOULOS D. Primary open-angle glaucoma: Pathophysiology and treatment. *Lancet* 2004, 364:1311–1312
 4. FLAMMER J, MOZAFFARIEH M. What is the present pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy? *Surv Ophthalmol* 2007, 52(Suppl 2):S162–S173
 5. GRIESHABER MC, FLAMMER J. Does the blood-brain barrier play a role in glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2007, 52(Suppl 2):S115–S121
 6. ZAVOS C, KOUNTOURAS J, DERETZI G, GRIGORIADIS N, TZILVES D, KATSINELOS P ET AL. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for glaucoma: Geographical similarities and diversities. In: Westerhouse AN (ed) *Eye research developments: Glaucoma, corneal transplantation, and bacterial eye infections*. 1st ed. Nova Science Pub Inc, New York, 2009:67–86
 7. TEZEL G, WAX MB. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells. *J Neurosci* 2000, 20:3552–3562
 8. RINGVOLD A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1999, 77:371–375
 9. KIM E, VARMA R. Glaucoma in Latinos/Hispanics. *Curr Opin Ophthalmol* 2010, 21:100–105
 10. KOUNTOURAS J, MYLOPOULOS N, BOURA P, BESSAS C, CHATZOPOULOS D, VENIZELOS J ET AL. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001, 108:599–604
 11. KOUNTOURAS J, MYLOPOULOS N, CHATZOPOULOS D, ZAVOS C, BOURA P, KONSTAS AG ET AL. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of chronic open-angle glaucoma. *Arch Intern Med* 2002, 162:1237–1244
 12. KOUNTOURAS J, MYLOPOULOS N, KONSTAS AG, ZAVOS C, CHATZOPOULOS D, BOUKLA A. Increased levels of *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003, 241:884–890
 13. KOUNTOURAS J, TSOLAKI M, BOZIKI M, GAVALAS E, ZAVOS C, STERGIPOULOS C ET AL. Association between *Helicobacter pylori* infection and mild cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2007, 14:976–982
 14. KOUNTOURAS J, TSOLAKI M, GAVALAS E, BOZIKI M, ZAVOS C, KARATZOGLOU P ET AL. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer disease. *Neurology* 2006, 66:938–940
 15. KOUNTOURAS J, GAVALAS E, ZAVOS C, STERGIPOULOS C, CHATZOPOULOS D, KAPETANAKIS N ET AL. Alzheimer's disease and *Helicobacter pylori* infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses* 2007, 68:378–388
 16. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, CHATZOPOULOS D. Induction of apoptosis as a proposed pathophysiological link between glaucoma and *Helicobacter pylori* infection. *Med Hypotheses* 2004, 62:378–381
 17. KOUNTOURAS J, BOZIKI M, GAVALAS E, ZAVOS C, GRIGORIADIS N, DERETZI G ET AL. Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2009, 256:758–767
 18. KOUNTOURAS J, BOZIKI M, GAVALAS E, ZAVOS C, DERETZI G, GRIGORIADIS N ET AL. Increased cerebrospinal fluid *Helicobacter pylori* antibody in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 2009, 119:765–777
 19. KOUNTOURAS J, BOZIKI M, GAVALAS E, ZAVOS C, DERETZI G, CHATZIGEORGIOU S ET AL. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol* 2010, 23:199–204
 20. GAVALAS E, KOUNTOURAS J, DERETZI G, BOZIKI M, GRIGORIADIS N, ZAVOS C ET AL. *Helicobacter pylori* and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2007, 188:187–189
 21. KOUNTOURAS J, DERETZI G, GRIGORIADIS N, ZAVOS C, BOZIKI M, GAVALAS E ET AL. Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008, 7:1080–1081
 22. KOUNTOURAS J, DERETZI G, ZAVOS C, KARATZOGLOU P, TOULOU-MIS L, NICOLAIDES T ET AL. Association between *Helicobacter pylori* infection and acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2005, 12:139–143
 23. KOUNTOURAS JK, MYLOPOULOS NM, BOURA P, BESSAS C, CHALKIDIS F, CHATZOPOULOS D ET AL. Relation between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. 6th Congress of the European Glaucoma Society, London, 2000:98 (Abstract)
 24. ÖZTURK F, KURT E, INAN ÜÜ, ÇETINKAYA Z, ALTINDIS M. Is *Helicobacter pylori* related to glaucoma? 6th Congress of the European Glaucoma Society, London, 2000:08 (Abstract)
 25. ÖZTURK F, KURT E, INAN ÜÜ, ERMI SS, ÇETINKAYA Z, ALTINDIS M. Is there a relationship between glaucoma and *Helicobacter pylori*? *Afr J Microbiol Res* 2009, 3:560–564
 26. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, GAVALAS E, BOZIKI M, CHATZOPOULOS D, KATSINELOS P. Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: *Helicobacter pylori* as a possible common underlying risk factor. *Med Hypotheses* 2007, 68:228–229
 27. GALLOWAY PH, WARNER SJ, MORSHED MG, MIKELBERG FS. *Helicobacter pylori* infection and the risk for open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2003, 110:922–925
 28. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, CHATZOPOULOS D. *Helicobacter pylori* and glaucoma. *Ophthalmology* 2003, 110:2433–2434
 29. McKEOWN I, ORR P, MACDONALD S, KABANI A, BROWN R, COGHLAN G ET AL. *Helicobacter pylori* in the Canadian arctic: Seroprevalence and detection in community water samples. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:1823–1829
 30. RUSSO A, EBOLI M, PIZZETTI P, Di FELICE G, RAVAGNANI F, SPINELLI P ET AL. Determinants of *Helicobacter pylori* seroprevalence among Italian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999, 11:867–873
 31. STETTIN D, WALDMANN A, WOLTERS M, TRUNZ B, SCHAUDER P, HAHN A. Infection with *Helicobacter pylori* – outcome of a cross-sectional investigation. *Dtsch Med Wochenschr* 2007, 132:2677–2682
 32. JAHADI HR, AFARID M, RAZEGHINEJAD MR, ALBORZI A, OBOODI B, RASEKHI AR ET AL. Relationship between *Helicobacter pylori* and open-angle glaucoma. *J Med Res* 2003, 2:25–32
 33. ROOZITALAB MH, BEIGZADEH F, DEHBASHI N. Prevalence of glaucoma among peptic ulcer patients with or without *Helicobacter pylori* infection. *Bina J Ophthalmol* 2004, 10:49–55
 34. RAZEGHINEJAD MR, KAMALI-SARVESTANI E, FARVARDIN M, POUR-

- HABIBI A. Aqueous levels of anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody in patients with primary open angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Iran J Immunol* 2006, 3:86–90
35. ZAVOS C, KOUNTOURAS J. *Helicobacter pylori* antibodies in the aqueous humor of an Iranian glaucoma cohort. *Iran J Immunol* 2006, 3:192–193
 36. ABRISHAMI M, KARGOZAR A, RASHED T, SHOEIBI N, ATTARANZADEH A. Association of *Helicobacter pylori* infection with primary open angle glaucoma. *Bina J Ophthalmol* 2007, 12:289–293
 37. QUARANTA L, NEGRINI M, TURANO R, GANDOLFO E. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and primary open angle glaucoma. Proceedings of 1st World Glaucoma Congress, Vienna, Austria, 2005:152 (P173)
 38. HONG Y, ZHANG C, DUAN L, WANG W. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and open angle glaucoma in China. *Asian J Ophthalmol* 2007, 9:205–208
 39. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, KATSINELOS P, ZAVOS N, TZILVES D. *Helicobacter pylori* infection and open-angle glaucoma association: Comparison of Greek and Chinese data. *Asian J Ophthalmol* 2009, 11:46–47
 40. KURTZ S, REGENBOGEN M, GOLDINER I, HOROWITZ N, MOSHKOWITZ M. No association between *Helicobacter pylori* infection or CagA-bearing strains and glaucoma. *J Glaucoma* 2008, 17:223–226
 41. APOSTOLOPOULOS P, VAFIADIS-ZOUBOULIS I, TZIVRAS M, KOURTESAS D, KATSILAMBROS N, ARCHIMANDRITIS A. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in Greece: The changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile. *BMC Gastroenterol* 2002, 2:11
 42. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, KATSINELOS P, GRIGORIADIS N, DERETZI G, TZILVES D. Greek and Israeli patterns of *Helicobacter pylori* infection and their association with glaucoma: Similarities or diversities? *J Glaucoma* 2008, 17:503–504
 43. PILOTTO A, FRANCESCHI M, LEANDRO G, RASSU M, ZAGARI RM, BOZZOLA L ET AL. Noninvasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in older subjects: Comparison of the ¹³C-urea breath test with serology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000, 55:M163–M167
 44. NIV Y, NIV G, KOREN R. ¹³C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Dig Dis Sci* 2004, 49:1840–1844
 45. MOSHKOWITZ M, KONIKOFF FM, ARBER N, PELED Y, SANTO M, BUJANOVER Y ET AL. Seasonal variation in the frequency of *Helicobacter pylori* infection: A possible cause of the seasonal occurrence of peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994, 89:731–733
 46. BIRKENFELD S, KETER D, DIKMAN R, SHEVAH O, SHIRIN H, NIV Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in health-care personnel of primary care and gastroenterology clinics. *J Clin Gastroenterol* 2004, 38:19–23
 47. CARTER D, MAOR Y, BAR-MEIR S, AVIDAN B. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci* 2008, 53:3138–3144
 48. WELLER C, OXLADE N, DOBBS SM, DOBBS RJ, CHARLETT A, BJARNASON IT. Role of inflammation in gastrointestinal tract in aetiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005, 44:129–135
 49. KOURIE JI. Prion channel proteins and their role in vacuolation and neurodegenerative diseases. *Eur Biophys J* 2002, 31:409–416
 50. CHIBA S, SUGIYAMA T, YONEKURA K, TANAKA S, MATSUMOTO H, FUJII N ET AL. An antibody to VacA of *Helicobacter pylori* in cerebrospinal fluid from patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73:76–78
 51. CHIBA S, SUGIYAMA T, YONEKURA K, TANAKA S, MATSUMOTO H, FUJII N ET AL. An antibody to VacA of *Helicobacter pylori* in the CSF of patients with Miller-Fisher syndrome. *Neurology* 2004, 63:2184–2186
 52. DESHPANDE N, LALITHA P, KRISHNA DAS SR, JETHANI J, PILLAI RM, ROBIN A ET AL. *Helicobacter pylori* IgG antibodies in aqueous humor and serum of subjects with primary open angle and pseudo-exfoliation glaucoma in a South Indian population. *J Glaucoma* 2008, 17:605–610
 53. KIM JM, KIM SH, PARK KH, HAN SY, SHIM HS. Investigation of the association between *Helicobacter pylori* infection and normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 [Epub ahead of print]
 54. IZZOTTI A, SACCA SC, BAGNIS A, RECUPERO SM. Glaucoma and *Helicobacter pylori* infection: Correlations and controversies. *Br J Ophthalmol* 2009, 93:1420–1427
 55. KOUNTOURAS J. *Helicobacter pylori*: An intruder involved in conspiring glaucomatous neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2009, 93:1413–1415
 56. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, GRIGORIADIS N, DERETZI G, KATSINELOS P, TZILVES D. *Helicobacter pylori* infection as an environmental familial clustering risk factor for primary open-angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008, 36:296–297
 57. KOUNTOURAS J, ZAVOS C, GAVALAS E, BOZIKI M, KATSINELOS P. *Helicobacter pylori* may hold a variable role in multiple sclerosis based on ethnicity. *Med Hypotheses* 2008, 71:614–615
 58. TAMURA H, KAWAKAMI H, KANAMOTO T, KATO T, YOKOYAMA T, SASAKI K ET AL. High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2006, 246:79–83
 59. KOUNTOURAS J, GAVALAS E, BOZIKI M, ZAVOS C. *Helicobacter pylori* may be involved in cognitive impairment and dementia development through induction of atrophic gastritis, vitamin B-12 folate deficiency, and hyperhomocysteinemia sequence. *Am J Clin Nutr* 2007, 86:805–806
- Corresponding author:*
- C. Zavos, Department of Gastroenterology, Second Medical Clinic, "Ippokraton" General Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, 49 Konstantinoupolos street, GR-546 42 Thessaloniki, Greece
e-mail: czavos@ymail.com; jannis@auth.gr