Утицај ерадикације *Helicobacter pylori* на концентрацију витамина Ц и превенција рака желуца

К. Лазаревић¹, А. Нагорни², Љ. Тадић³, Љ. Стошић⁴, С. Милутиновић⁵

Influence of *Helicobacter Pylori* Eradication on Concentration Vitamin C and Gastric Cancer Prevention

Konstansa Lazarević, Aleksandar Nagorni, Ljiljana Tadić, Ljiljana Stošić, Suzana Milutinović

Сажетак: Витамин Ц је снажан антиоксидант, значајан за превенцију оксидативног стреса насталог услед инфекције *H. pylori*. Циљ овог рада јесте да разјасни ефекте инфекције *H. pylori* и ерадикације *H. pylori* на концентрацију витамина Ц у желучаном соку и серуму инфицираних особа.

Кључне речи: витамин Ц, *Helicobacter pylori*, инфекција.

Summary: Ascorbic acid as antioxidant is potentially important for the prevention of oxidative stress caused by *H. pylori* infection. The aim of this paper is to clarify the effect of *H. pylori* infection and *H. pylori* eradication on vitamin C concentration in gastric juice and serum of infected persons.

Key words: vitamin C, *Helicobacter pylori*, infection.

Увод

Иако је инциденца рака желуца у свету у опадању, овај малигном се још увек налази на четвртом месту као узрок морбидитета, а на другом месту као узрок mortalитета од малигних болести¹. Болест се ретко рано открива због оскудне симптоматологије. Дисфагија, губитак телесне масе и присуство палпабилне масе у абдомену најчешћи знаци су, а јављају се у унапредовалој фази болести, када је тумор често иноперабилан².

У основи настанка рака желуца јесте оксидативно оштећење³, а процес представља интеракцију три главна фактора: агенса (*Helicobacter pylori*), домаћина (генетски фактори) и спољне средине (лоши хигијенски услови и исхрана).

Витамин Ц делује протективно у процесу канцерогенезе изазване *H. pylori*, као антиоксидант неутралишући слободне радикале инхибирајући пролиферацију канцерских ћелија, смањујући имуни одговор и директно спречавајући размножавање *H. pylori*⁴.

Циљ овог рада јесте приказ литературних података о утицају инфекције и ерадикације *H. pylori* на концентрацију витамина Ц у желудачном соку и серуму инфицираних особа.

Утицај инфекције на концентрацију витамина Ц

Почетком деведесетих година *H. pylori* је сврстан у I групу хуманих канцерогена⁵, а инфекција овом грам негативном бактеријом до-

1 Мр сц. др Констанса Лазаревић, Институт за јавно здравље, Ниш.

2 Проф. др Александар Нагорни, Клиника за гастроентерологију, Клинички центар Ниш, Универзитет у Нишу, Медицински факултет Ниш.

3 Др Љиљана Тадић, Одељење примарне здравствене заштите, Војна болница, Ниш.

4 Др сц. мед. Љиљана Стошић, Институт за јавно здравље, Ниш.

5 Др сц. мед. Сузана Милутиновић, Институт за јавно здравље, Ниш.

води се у везу са настанком преканцерозних и канцерозних стања желуца⁶⁻⁸.

У желуцу делује тако што изазива оксидативни стрес-инфламацију желудачне мукозе праћену инфилтрацијом макрофага и полиморфонуклеарних неутрофила. У исто време, са овим променама, инфламаторне ћелије синтетишу антиоксидантне ензиме, као што су каталаза и супероксид дисмутаза. Они могу спречити оштећење ћелија узроковано оксидативним стресом⁹.

Рана детекција преканцерозних стања и ерадикација *H. pylori* изузетно су значајни, јер је желудачна канцерогенеза вишестепени и мултифакторијални процес који такође може бити реверзибилан^{10, 11}.

Инфекција *H. pylori* доводи и до дефицита појединих микронутријената у организму (гвожђе, витамин Б12, фолна киселина), као и витамина битних у антиоксидативној одбрани: као што су витамин Ц, α -токоферол и β -каротен^{12, 13}. Такође, особе оболеле од рака желуца имају знатно ниже концентрације витамина Ц¹⁴, неких каротенида, ретинола, α -токоферола¹⁵ у серуму у односу на здраве особе.

Запажено је да у популацијама са високим ризиком за настанак рака желуца где је висока преваленца инфекције *H. pylori* присутна знатно нижа концентрација витамина Ц у желучаном соку¹⁶. Смањење концентрације витамина Ц у желучаном соку примећено је не само код оболелих од рака желуца, већ и код особа са преканцерозним стањима желуца (пернициозна анемија, улкус желуца, жeluдац након ресекције)^{17, 18}.

Да до пада витамина Ц долази још у раним стадијумима инфекције показује и истраживање међу децом у Кореји. Резултати тог истраживања говоре да је код деце инфициране *H. pylori* тежина патохистолошких промена у значајној вези са концентрацијом витамина Ц у крви, серуму и желучаном соку¹⁹. Није утврђена и значајна разлика између концентрација витамина Ц у желудачном соку особа са метаплазијом и раком желуца. Напред наведена истраживања указују нам да до пада витамина Ц долази још у раним фазама канцерогенезе.

Разлог је што инфламација желуца проузрокована овом инфекцијом повећава значајно потребе за витамином Ц, али делује и на смањење секреције витамина Ц у лумен желуца²⁰. Инфекција *H. pylori* смањује и системску расположивост витамина Ц у организму²¹, али особе код којих постоји инфекција *H. pylori*, а уносе ниске концентрације витамина Ц храном, имају већи ризик за настанак рака желуца, од особа са овом инфекцијом а високим уносом витамина Ц²².

Витамин Ц може деловати заштитно на настанак рака желуца инхибирајући настанак из нитрита канцерогених нитрозамина. Највећи део нитрита присутан у желучаном соку код особа са нормалном секрецијом потиче из нитрата из хране. У желучаном соку нитрити се под утицајем витамина Ц редукују до азотног оксида. Током овог процеса аскробинска киселина оксидише до дезоксиаскробинске киселине. У случају смањене концентрације витамина Ц, и када је рН сока неутралан или виши, нитрити ће се нагомилавати у желучаном соку. *H. pylori* инфекција оштећењем слузокоже желуца изазива губитак ацидосекретујућих ћелија и на тај начин изазива смањење киселости и гомилања нитрита²³. Ниво нитрита у желучаном соку *H. pylori* инфицираних особа има значајну улогу у настанку рака желуца код особа са атрофичним гастритисом²⁴.

Новије студије указују да инфекција *H. pylori* не утиче на биорасположивост антиоксиданаса (витамина Ц и витамина Е) у асимптоматским фазама инфекције, али када дође до настанка оксидативног стреса, може доћи до смањења биорасположивости ових витамина²⁵.

Суплементација витамина Ц и Е код замораца са *H. pylori* изазваним гастритисом показала је тренутно протективно дејство, али ефекти слабе ако се суплементацијом настави дуже време а инфекција и даље постоји²⁶.

Концентрација витамина Ц у желудачном соку значајно је нижа код особа које имају навику пушења, без обзира да ли је особа инфицирана *H. pylori* или не²⁷, а утврђена је и негативна веза између високе концентрације витамина Ц у серуму и настанка рака желуца само код особа које никада нису пушиле²⁸.

Значај ерадикације

Ерадикација *H. pylori* показала се ефикасном у спречавању настанка рака желуца^{29, 30}, а пре свега интестиналног типа³¹.

Четри студије са почетка деведесетих година прошлог века³²⁻³⁵ доказале су да се након ерадикације *H. pylori* повећава концентрација витамина Ц у желучаном соку.

Прво у току примене ерадикационе терапије у коју су укључени инхибитори протонске пумпе долази до пада концентрације витамина Ц^{36, 37} у желудачном соку, а до повећања концентрације нитрита. У три студије у оквиру ерадикационе терапије ординирао је и витамин Ц³⁸⁻⁴⁰, али је број студија мали да би се донели неки закључци.

На сам третман ерадикације могу утицати и други чиниоци, на пример навика пушења. Тако се третман ерадикације *H. pylori* показао мање ефикасним код пушача, него код непушача и особа које су током третмана прекинуле са пушењем⁴¹. Пажња научне јавности је данас поново усмерена на питање да ли ера-

дикација *H. pylori* утиче на концентрацију витамина Ц и нитрита у желучаном соку⁴², и да ли се напред наведним процесом може зауставити канцерогенеза желуца.

Закључак

Имајући у виду доказану улогу инфекције *H. pylori* у настанку инфламације и њен утицај на смањење концентрације витамина Ц, приказана истраживања указују на улогу овог витамина у превенцији настанка оксидативног стреса, као и на то да након ерадикације *H. pylori* долази до повећања концентрације витамина Ц и смањења рН вредности у желучаном соку.

Ерадикацијом *H. pylori* преко повећања концентрације витамина Ц у желудачаном соку повећао бих се антиоксидативни потенцијал у одбрани од оксидативног стреса, смањило би се присуство канцерогених нитрозамина и превенирао би се настанак преканцерозних и канцерозних лезија желуца.

Литература

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
2. Maconi G, Manes G, Porro GB: Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14(8): 1149–55.
3. Correa P: Human gastric cancerogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735–40.
4. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, et al.: Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis* 2006; 27(11): 2250–7.
5. IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monograph 61, in, Editor-Editors. 1994: Lyon.
6. Huang J-Q, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH: Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169–79.
7. Helicobacter and Cancer Collaborative Group, Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347–53.
8. Kuipers J: *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(Suppl.1): 71–88.
9. Pignatelli B, Bancel B, Esteve J, Malaveille C, Calmels S, Correa P, et al.: Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7: 439–47.
10. Walker MM: Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *Gut* 2003; 52(1): 1–4.
11. Komarov FI, Osadchuk AM, Osadchuk MA, Kogan NIU, Kveshnoĭ IM: Specifics of apoptotic activity and expression of regulatory molecules (Ki-67, Bcl-2) of gastric mucosal epitheliocytes, in the process of Correa's cascade. *Klin Med (Mosk)* 2007; 85(10): 48–51.

12. Annibale B, Capurso G, Delle Fave G: Consequences of *Helicobacter pylori* infection on the absorption of micronutrients. *Dig Liver Dis* 2002; 34 Suppl 2: S72–7.
13. Salgueiro J, Zubillaga M, Goldman C, Barrado A, Martinez Sarraque M, Leonardi N, et al.: Review article: is there a link between micronutrient malnutrition and *Helicobacter pylori* infection? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1029–34.
14. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, et al.: Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis* 2006; 27(11): 2250–7.
15. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, et al.: Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer* 2006; 95: 406–15.
16. Feiz HR, Mobarhan S: Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected populations? *Nutr Rev* 2002; 60(1): 34–6.
17. O'Connor HJ, Schorah CJ, Habibzadah N, Axon AT, Cockel R: Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources. *Gut* 1989; 30(4): 436–42.
18. Jaskiewicz K, Van Helden PD, Wiid IJ, Steenkamp HJ, Van Wyk MJ: Chronic atrophic gastritis, gastric pH, nitrites and micronutrient levels in a population at risk for gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1990; 10(3): 833–6.
19. Park JH, Kim SY, Kim DW, Lee WG, Rhee KH, Youn HS: Correlation between *Helicobacter pylori* infection and vitamin C levels in whole blood, plasma, and gastric juice, and the pH of gastric juice in Korean children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(1): 53–62.
20. Zhang ZW, Farthing MJ: The roles of vitamin C in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. *Chin J Dig Dis* 2005; 6(2): 53–8.
21. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K: *Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(3): 233–7.
22. Kim DS, Lee MS, Kim YS, Kim DH, Bae JM, Shin MH, et al.: Effect modification by vitamin C on the relation between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(1): 67–71.
23. Shiotani A, Iishi H, Kumamoto M, Nakae Y: *Helicobacter pylori* infection and increased nitrite synthesis in the stomach. Inflammation and atrophy connections. *Dig Liver Dis* 2004; 36(5): 327–32.
24. Tari A, Kodama K, Sumii M, Tani H, Sumii K, Chayama K: Does intragastric nitrite concentration reflect gastric carcinogenesis in Japanese *Helicobacter pylori*-infected patients? *Dig Dis Sci* 2003; 48(9): 1730–6.
25. Naja F, Kreiger N, McKeown Eyssen G, Allard J: Bioavailability of vitamins E and C: does *Helicobacter pylori* infection play a role? *Ann Nutr Metab* 2010; 56(4): 253–9.
26. Sun YQ, Girsensone I, Leanderson P, Petersson F, Borch K: Effects of antioxidant vitamin supplements on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2005; 10(1): 33–42.
27. Kim DS, Lee MS, Kim YS, Kim DH, Bae JM, Shin MH, et al.: Effect modification by vitamin C on the relation between gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Eur J Epidemiol* 2005; 20(1): 67–71.
28. Yuan JM, Ross RK, Gao YT, Qu YH, Chu XD, Yu MC: Prediagnostic levels of serum micronutrients in relation to risk of gastric cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(11): 1772–80.
29. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Mitsuno Y, et al.: The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(3): 279–83.
30. De Vries AC, Kuipers EJ: Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (Suppl 2): 25–35.
31. Takenaka R, Okada H, Kato J, Makidono C, Hori S, Kawahara Y, Miyoshi M, Yumoto E, Imagawa A, Toyokawa T, Sakaguchi K, Shiratori Y: *Helicobacter pylori* eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(7): 805–12.
32. Ruiz B, Rood JC, Fonham ET, Malcom GT, Hunter FM, Sobhan M, Johnson WD, Correa P: Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti-*Helicobacter pylori* treatment *Am J Gastroenterol* 1994; 89(4): 533–9.
33. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie AD, McColl KE: Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut* 1994; 35(3): 317–22.
34. Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, Mavrogeorgis A, Kalogeropoulos N, Giannikos N: *Helicobacter pylori* infection and gastric juice vitamin C levels. Impact of eradication. *Dig Dis Sci* 1995; 40(3): 615–21.
35. Sobala GM, Schorah CJ, Shires S, Lynch DA, Gallacher B, Dixon MF, Axon AT: Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1993; 34(8): 1038–41.

36. Mowat C, McColl KE: Alterations in intragastric nitrite and vitamin C levels during acid inhibitory therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(3): 523–37.
37. Safranow K, Korzonek M, Dziedziejko V, Jakubowska K, Sulzyc-Bielicka V, Domański L, et al.: Influence of gastric juice pH on the metabolism of vitamin C in gastric mucosa and juice. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20(116): 168–72.
38. Chuang CH, Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Huang AH, Yang HB, et al.: Adjuvant effect of vitamin C on omeprazole-amoxicillin-clarithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(73): 320–4.
39. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, Diana F, Winn S, Castagna G, et al.: Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach: a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(10): 1303–9.
40. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, McColl KE: Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(6): 539–45.
41. Camargo MC, Piazuelo MB, Mera RM, Fontham ET, Delgado AG, Yopez MC, et al.: Effect of smoking on failure of *H. pylori* therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37(4): 238–45.
42. Tari A, Kitadai Y, Sumii M, Sasaki A, Tani H, Tanaka S, Chayama K: Basis of decreased risk of gastric cancer in severe atrophic gastritis with eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(1): 232–9.