



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI**

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE  
BIOMEDICHE**

*Direttore della Scuola: Prof. Andrea Fausto Piana*

**INDIRIZZO IN FISIOPATOLOGIA MEDICA**

**XXVIII CICLO**

**VARIAZIONE DELLA PREVALENZA DELL'INFEZIONE  
DA *H. PYLORI* E ULCERA PEPTICA IN PAZIENTI  
DISPEPTICI SARDI**

***Direttore:***

Prof. Andrea Fausto Piana

***Tutor:***

Prof. Maria Pina Dore

***Tesi di dottorato di:***

Dott. Giuseppina Marras

**Anno Accademico 2014 – 2015**

*A mio padre*

# INDICE

<b>RIASSUNTO</b>	pag.4
<b>INTRODUZIONE</b>	pag.6
La sindrome dispeptica	pag.6
Epidemiologia	pag.8
Fisiopatologia	pag.8
<b>SCOPO DELLO STUDIO</b>	pag.12
Pazienti e metodi	pag.13
Popolazione studiata	pag.13
Metodi diagnostici	pag.14
<i>Helicobacterpylori</i> status	pag.15
Analisi statistica	pag.16
<b>RISULTATI</b>	pag.18
Prevalenza dell'infezione da <i>H. pylori</i> in relazione alle variabili studiate.	pag.18
Modifiche della prevalenza di infezione da <i>H. pylori</i> e malattie associate nel periodo considerato.	pag.20
Ulcera peptica	pag.23
<b>DISCUSSIONE</b>	pag.26
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	pag.29

## RIASSUNTO

Negli ultimi 50 anni la prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* si è notevolmente ridotta grazie al miglioramento degli standard di vita.

Le variazioni della prevalenza di tale infezione e le sue manifestazioni (ulcera peptica e lesioni della mucosa gastrica) sono state indagate in un'ampia casistica di soggetti sardi sottoposti ad endoscopia del tratto digerente prossimale, a causa di disturbi dispeptici. Nello specifico, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo su pazienti dispeptici indagati con esofago-gastro-duendoscopia dal 1995 al 2013.

L'infezione da *H. pylori* è stata accertata attraverso esame istologico in aggiunta al test rapido all'ureasi e/o <sup>13</sup>C-UBT. Le lesioni della mucosa gastrica sono state valutate istologicamente e sono stati inoltre raccolti dati riguardanti l'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e la presenza di ulcera peptica.

La prevalenza dell'*H. pylori* è stata calcolata per ciascun quartile del periodo considerato e per le coorti di nascita dal 1910 al 2000.

Complessivamente sono state esaminate 11.202 cartelle cliniche (con un 62,9% di soggetti di sesso femminile). La prevalenza di infezione da *H. pylori* è risultata essere del 43,8% (M: 46,6% rispetto alle F: 42.0%; p = 0.0001).

E' stata riscontrata una cospicua diminuzione della prevalenza dell'infezione nel corso del periodo di osservazione di 19 anni. L'effetto "coorte di nascita" era evidente in ciascuna categoria (quartile) rispecchiando così il continuo declino del rischio di trasmissione dell'*H. pylori*. Nel corso del tempo, la prevalenza di ulcere peptiche è diminuita, con conseguente aumento della percentuale di soggetti *H. pylori* negativi/ FANS positivi e *H. pylori* negativi /FANS negativi.

Anche la prevalenza di alterazioni della mucosa gastrica è diminuita, nonostante l'età.

In conclusione la riduzione della prevalenza di infezione da *H. pylori* negli ultimi 20 anni riflette probabilmente il miglioramento delle condizioni socio-economiche della popolazione Sarda il che ha reso meno frequente l'infezione da *H. pylori* e dei suoi esiti clinici compresa l'ulcera peptica anche tra i pazienti dispeptici.

# INTRODUZIONE

## La Sindrome dispeptica

*Definizione:* Dolore o fastidio persistente/ricorrente o cronico localizzato ai quadranti addominali superiori (Criteri di Roma I, 1991)<sup>1</sup>.

La dispepsia è una sindrome caratterizzata dalla presenza di sintomi cronici o ricorrenti riferiti all'apparato digerente superiore. I sintomi predominanti sono il dolore e/o il fastidio localizzati nella zona dell'epigastrio insieme al senso di pienezza post-prandiale e sazietà precoce i quali possono sovrapporsi a pirosi e rigurgiti acidi<sup>1</sup>.

La classificazione su base eziologica riconosce due tipi di dispepsia:

1. organica dovuta ad alterazioni di tipo patologico
2. funzionale non correlata ad alterazioni o cause specifiche strutturali o biochimiche

La dispepsia organica è data da patologie del tratto digestivo superiore, anche se possono entrare in gioco patologie extraintestinali o sistemiche (Tabella 1).

<b>Tab. 1 Principali cause di dispepsia organica</b>
<b>Apparato digerente</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Malattia da reflusso gastroesofageo</b></li><li>• <b>Neoplasie dell'esofago</b></li><li>• <b>Ulcera peptica</b></li><li>• <b>Litiasi biliare</b></li><li>• <b>Epatopatie</b></li><li>• <b>Pancreopatie</b></li></ul>
<b>Altre origini</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Endocrinopatie (iper e ipotiroidismo, iposurrenalismo, diabete mellito)</b></li><li>• <b>Insufficienza cardiaca congestizia</b></li><li>• <b>Insufficienza renale</b></li><li>• <b>Collagenopatie (LES, amiloidosi, sclerodermia)</b></li><li>• <b>Vasculopatie</b></li><li>• <b>Farmaci (FANS, aspirina, steroidi, antibiotici, calcio antagonisti, teofillina, bifosfonati)</b></li></ul>

Le classificazioni di Roma I e Roma II (termine derivato dalla sede della *Consensus Conference*) avevano identificato nella dispepsia funzionale due sottogruppi in base alla predominanza dei sintomi<sup>2</sup>.

Questi erano:

- Dispepsia simil motoria: nausea, gonfiore, scarso appetito.
- Dispepsia simil ulcerosa: pirosi, dolore epigastrico, alleviato da assunzione di cibo, da antiacidi e IPP (Inibitori della Pompa Protonica).

Tuttavia, studi successivi hanno evidenziato che esisteva un'ampia sovrapposizione di sintomi nella maggior parte di pazienti appartenenti ai due gruppi.

La più recente classificazione di Roma III (2006) ha proposto di considerare due livelli di dispepsia funzionale<sup>2</sup>.

Un primo livello, più generale, caratterizzato dalla presenza di diversi sintomi indispensabile per la clinica; un secondo utile sia per le classificazioni fisiopatologiche che per la scelta dei trattamenti terapeutici.

In base a quanto appena descritto la nuova distinzione è la seguente:

- sindrome da disturbo post-prandiale (senso di pienezza post prandiale e sazietà precoce);
- sindrome dolorosa epigastrica (bruciore e dolore epigastrico).

I sintomi suddetti possono coesistere nello stesso paziente. E' stato, inoltre stabilito dallo stesso Comitato, che i pazienti devono avere una di almeno tre mesi di dispepsia iniziata almeno sei mesi prima della diagnosi<sup>2</sup>.

## Epidemiologia

La dispepsia è una condizione clinica molto frequente.

Studi condotti negli Stati Uniti e nell'Europa occidentale riportano una prevalenza che varia dal 25 al 40% nella popolazione generale<sup>3</sup>.

La fascia d'età maggiormente coinvolta è quella tra i 40 ed i 50 anni.

Il 60% dei pazienti con sindrome dispeptica ha una dispepsia funzionale. In molti casi i sintomi sono di breve durata, perciò non ci si avvale della consulenza medica. Tuttavia, circa la metà dei pazienti con sindrome dispeptica richiede l'intervento del medico.

La prevalenza della dispepsia non è del tutto certa, in quanto la raccolta dati risulta difficile e tortuosa. Questo è da attribuirsi al fatto che si deve ricorrere spesso alla pratica della diagnosi per esclusione anche a causa della sovrapposizione con patologie quali ad esempio la sindrome dell'intestino irritabile (SII)<sup>4</sup>. I fattori di rischio che sembrano favorire i sintomi della sindrome dispeptica sono il sesso femminile e elevati livelli di somatizzazione<sup>5</sup>.

## Fisiopatologia

I meccanismi fisiopatogenetici della dispepsia non sono del tutto chiari<sup>6</sup>.

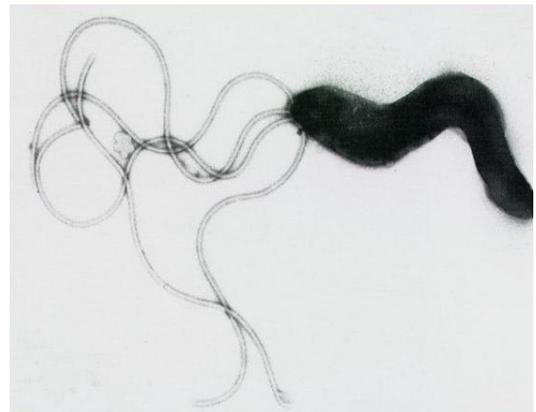
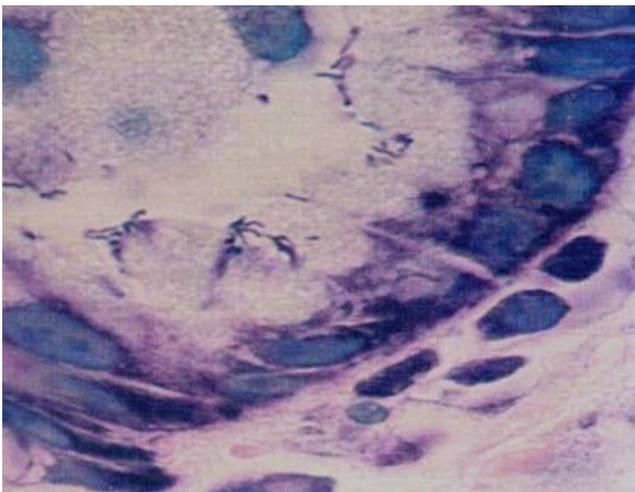
Sono tanti i meccanismi potenzialmente responsabili dell'origine dei sintomi (Tab. 2).

<b>Tab.2 Fisiopatologia della dispepsia funzionale: possibili meccanismi e sintomi associati.</b>	
<b>Meccanismi</b>	<b>Sintomi associati</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ritardato svuotamento gastrico</li><li>• Ipersensibilità alla distensione gastrica</li><li>• Alterata accomodazione gastrica</li><li>• Infezione da <i>H. pylori</i></li><li>• Ipersensibilità duodenale ai grassi</li><li>• Ipersensibilità duodenale all'acido</li><li>• Mancata inibizione della contrattilità fasica</li><li>• Ipersensibilità esofagea all'acido</li><li>• Contrazioni esofagee longitudinali</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pienezza post-prandiale, nausea, vomito</li><li>• Dolore epigastrico, peso epigastrico, perdita di peso</li><li>• Senso di sazietà precoce, perdita di peso</li><li>• Sconosciuti</li><li>• Nausea</li><li>• Nausea</li><li>• Gonfiore</li> <li>• Pirosi</li><li>• Dolore toracico</li></ul>

Considerato l'importante dispendio di risorse sanitarie e l'inconveniente per i pazienti di dover essere sottoposti a numerosi esami invasivi e non, sulla base di numerosi studi sono state elaborate delle linee guida per un approccio accurato e poco costoso ai pazienti con dispepsia funzionale.

***Helicobacter pylori***: infetta più del 50% della popolazione mondiale con una maggiore prevalenza nei Paesi in via di sviluppo<sup>7</sup>. La prevalenza dell'infezione da *H. pylori* varia in rapporto all'area geografica e all'interno di essa tra gruppi sociali diversi.

Sotto due immagini dell'*H. pylori*.



I fattori di rischio di infezione da *H. pylori* si associano a<sup>8</sup>:

- Bassi livelli socio-economici
- Famiglie numerose
- Condizioni igienico-sanitarie non adeguate
- Uso di acqua potabile contaminata
- Vita in aree rurali
- Basso livello di istruzione

L'infezione da *H. pylori* è tipicamente acquisita durante l'infanzia e la maggior parte dei bambini contrae l'infezione prima dei dieci anni di età, con una prevalenza che arriva all'80% e persino oltre nei Paesi in via di sviluppo<sup>9</sup>.

La prevalenza dell'infezione aumenta con l'età. E' stato infatti dimostrato che l'acquisizione dell'infezione risponda al fenomeno "di coorte di nascita"<sup>10</sup>.

Tuttavia, anche all'interno di una comunità, l'infezione è più probabile tra i gruppi di basso livello socio-economico come ad esempio i neri e gli ispanici negli Stati Uniti ed i pastori in Sardegna<sup>7-9, 11</sup>.

Tali differenze sono state attribuite a vari fattori socio-economici, allo stile di vita, ai servizi igienico-sanitari e, forse, al contatto diretto con vari animali<sup>7-9, 11</sup>.

In uno studio condotto in Sardegna nel 1999 si è osservato che la prevalenza dell'infezione da *H. pylori* in una popolazione di allevatori sardi e delle loro famiglie era particolarmente elevata<sup>7-9, 11</sup> in relazione al loro contatto quotidiano con pecore e cani pastore (Figura 1).

• Asymptomatic Shepherds*	121/123	98%
• Family Members	22/30	73%
• Blood Donors	221/509	43%

\*Shepherds vs. Blood Donors:  $p < 0.0001$ , OR = 78.8  
(Dore MP et al, Dig Dis and Sci 1999)

**Fig.1:** Prevalenza dell'infezione da *H. pylori* in una popolazione di allevatori sardi e delle loro famiglie

All'interno di un determinato Paese, la prevalenza dell'infezione da *H.pylori* è generalmente correlata a variazioni di standard di vita e condizioni igienico sanitarie.

In Giappone, per esempio, è stato riportato che tra il 70 80% degli adulti nati prima del 1950, il 45% di coloro nati tra il 1950 e 1960, ed il 25% di coloro nati tra il 1960 e il 1970 risultava infetto<sup>12</sup>.

Gli autori del lavoro hanno attribuito questo rapido declino al progresso e allo sviluppo economico del Giappone nel dopoguerra, nonché al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie<sup>12</sup>.

L'infezione da *H. pylori* è una delle principali cause di malattie gastroduodenali.

Gli individui infetti sviluppano gastrite cronica attiva o gastrite follicolare che può progredire a metaplasia intestinale, atrofia, displasia e carcinoma gastrico.

L' *H. pylori* si associa inoltre ad ulcera peptica spesso presente in associazione alla dispepsia. Tuttavia, i sintomi dispeptici si riscontrano spesso nella popolazione adulta, e nonostante il calo della prevalenza di *H. pylori*, rimangono un'indicazione importante per l'endoscopia<sup>1,13</sup>.

## **SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare la prevalenza dell'infezione da *H. pylori* e ulcera peptica in pazienti sottoposti ad esofagogastroduodenoscopia o EGDS per sintomi dispeptici durante il periodo in cui la prevalenza di *H. pylori* è andata rapidamente calando.

## **PAZIENTI E METODI**

### ***Popolazione studiata***

Si tratta di uno studio monocentrico retrospettivo. Sono state esaminate le cartelle cliniche informatizzate di pazienti con sintomi dispeptici sottoposti ad EGDS, dal gennaio 1995 al dicembre 2013, afferenti ad un centro specializzato di endoscopia digestiva, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Sassari, Italia. Ciascun paziente è stato valutato da un Gastroenterologo prima dell'esame.

Sono stati registrati i sintomi dispeptici che avevano portato il paziente all'esecuzione della EGDS. Tra i vari: il dolore epigastrico, fastidio addominale superiore, sazietà precoce, nausea e vomito. Durante il colloquio sono stati raccolti i dati demografici tra cui l'età, il sesso, lo stato civile, il luogo di residenza, l'abitudine al fumo, e la professione nonché tutti i farmaci assunti negli ultimi 2 mesi prima della EGDS.

Sono stati inseriti nello studio solo quei pazienti per i quali era disponibile il dato sull'infezione da *H. pylori* ed i risultati istologici della biopsie gastriche.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale (Prot N\_ 2099 / CE, 2014). Ad ogni paziente è stato chiesto di firmare un consenso informato al momento dell'arruolamento.

### **Criteri di esclusione**

Sono stati esclusi dallo studio pazienti che assumevano IPP, Anti H2, antiacidi, composti del bismuto, antibiotici e /o probiotici quattro settimane prima dell'EGDS. Altri criteri di esclusione sono stati l'assenza delle 4 biopsie gastriche, stato dell'infezione da *H. pylori* non disponibile, ulcera emorragica acuta, malattia epatica significativa o precedente trattamento per infezione da *H. pylori*. Per i pazienti per i quali erano disponibili più EGDS, si è considerato solo il primo esame endoscopico.

## Metodi diagnostici

I risultati dell'endoscopia e degli esami istologici sono stati inseriti in un sistema computerizzato per l'analisi statistica.

La diagnosi di ulcera peptica si è basata sulla rilevazione endoscopica del tipico cratere ulcerato nello stomaco o nel duodeno di un diametro di almeno 0,5 cm o superiore (Figura 1 e 2).



Fig. 2 Ulcera gastrica



Fig. 3 Ulcera duodenale

Per ciascun paziente, sono stati effettuati almeno quattro prelievi biotici di mucosa gastrica: due dall'antro, uno dall' angulus, e uno dal corpo dello stomaco.

I campioni biotici per l'istologia sono stati fissati immediatamente in formalina tamponata al 10% e colorati con ematossilina-eosina o Giemsa per stabilire la densità di *H. pylori*. La morfologia è stata valutata da un anatomopatologo esperto in gastroenterologia.

La presenza di infiltrazione della mucosa da parte di cellule polimorfonucleate (infiammazione attiva), e di cellule infiammatorie mononucleate (infiammazione cronica), è stata definita gastrite cronica attiva. Un aggregato di linfociti con centro germinativo e aggregati linfoidi, tipo accumuli di linfociti e plasmacellule senza centro germinativo, è stato definito "follicolo linfoide"; la presenza di vari follicoli linfoidi è stata designata come "gastrite follicolare". La sostituzione di normale mucosa gastrica differenziata con mucosa istologicamente simile al normale epitelio intestinale è stata definita "metaplasia intestinale". Come atrofia si è considerata la perdita delle ghiandole specifiche nel sito della biopsia.

### ***Helicobacter pylori status***

L'infezione è stata accertata mediante almeno due tests: la presenza del batterio in un esame istologico di mucosa gastrica e positività al RUT o al <sup>13</sup>C-UBT.

La biopsia antrale è stata subito posta in una soluzione di urea al 6% per il test rapido all'ureasi (TRU) (CP-test, Yamanouchi SpA, Milano, Italia). Un risultato positivo è stato definito come il cambiamento di colore dal giallo al rosa entro 24 h.

L'urea breath test o <sup>13</sup>C-UBT si basa sulla capacità del microrganismo di scindere per mezzo dell'enzima ureasi, la CO<sub>2</sub> presente nell'urea ingerita. L'assunzione di urea marcata comporta la produzione di CO<sub>2</sub> marcata che, assorbita, viene successivamente eliminata con il respiro.

Questo test viene eseguito secondo un protocollo standardizzato, la cui sensibilità e la specificità sono del 95%<sup>14</sup>. Tutti i test del respiro sono stati analizzati presso lo stesso laboratorio utilizzando un unico spettrometro di massa (ABCA, Europe Scientific, Crewe, Regno Unito).

### Analisi statistica

I pazienti sono stati considerati positivi per l'*H. pylori* quando il microrganismo è stato rilevato in almeno una biopsia gastrica, o è stata riscontrata positività al 13C-UBT- e/o al RUT.

La gastrite attiva, la metaplasia intestinale, la gastrite follicolare e l'atrofia sono state prese in considerazione se osservate in almeno una biopsia, indipendentemente dal sito.

Lo status socio- economico dei paziente si è basato sul tipo di occupazione<sup>15</sup>.

A tal proposito sono state identificate le seguenti categorie:

<b>Categoria I</b>	<b>Categoria II</b>	<b>Categoria III</b>	<b>Categoria IV</b>
Insegnante, Medico, Libero professionista, Architetto, Consulente fiscale, Farmacista, Dirigente di industria, Dirigente scolastico, Ricercatore universitario, Pilota aeronautica, Avvocato, Prefetto, Giornalista, Ingegnere, Agronomo, Veterinario.	Impiegato, Ragioniere, Ferroviere, Religioso, Infermiere, Carabiniere, Guardia giurata, Guardia di finanza, Guardia forestale, Poliziotto, Pilota portuale, Geometra, Perito elettronico, Agente di custodia, Vigile urbano, Vigile del fuoco, Assicuratore, Odontotecnico, Assistente sociale, Assistente geriatrica, Assistente disabili.	Agricoltore, Cuoco, Agente di commercio, Commerciante, Muratore, Manovale, Allevatore, Imprenditore, Operaio, Magazziniere, Collaboratore scolastico, Falegname, Commesso, Barista, Minatore, Macellaio, Colf, Artigiano, Parrucchiere, Meccanico, Pescatore, sarto, Panettiere, Artista, Autista, Eletttricista, Idraulico, Escavatorista, Cameriere, Operatore turistico, Tappezziere, Saldatore, Fabbro, Restauratore.	Studente, Disoccupato, Casalinga, Pensionato.

Come si vede dalla tabella, la categoria I raccoglieva i vari professionisti (cioè, laureati); la categoria II, tecnici e amministratori (diplomati); la categoria III, impiegati, tecnici e

commercianti; la categoria IV, lavoratori semi-qualificati e non qualificati e agricoltori. Categorie ad alto rischio includeva le occupazioni note per essere a più alto rischio per l'acquisizione dell'infezione, come pastori, macellai, veterinari e infermieri<sup>7,16,17</sup>.

L'associazione tra ciascuna variabile indipendente e la prevalenza di infezione da *H. pylori* è stata analizzata col test chi quadrato di Mantel-Haenszel, calcolando gli odds ratio (OR) e i loro intervalli di confidenza del 95% (IC al 95%). Un'analisi di regressione logistica multipla è stata effettuata per valutare l'effetto dei fattori di rischio noti sulla suscettibilità all'infezione da *H. pylori* correggendo per l'eventuale effetto confondente delle covariate.

E' stato impiegato il test di Hosmer- Lemeshow per valutare la concordanza del modello statistico con i dati empirici. Per ciascuna covariata, sono stati riportati gli odds ratio e l'intervallo di confidenza al 95%. E' stato fissato un livello di significatività di  $P < 0.05$  per tutti i calcoli. L'analisi statistica è stata condotta con il programma SPSS 16.0 per Windows (Chicago, IL).

## RISULTATI

### Prevalenza dell'infezione da *H. pylori* in relazione alle variabili studiate

E' stato esaminato un totale di 12.749 cartelle cliniche, di cui solo 11.202 ritenute valide per l'analisi. I pazienti con stato di infezione da *H. pylori* sconosciuto o con una serie incompleta (quattro) di biopsie gastriche sono stati esclusi dallo studio (1.525) più 22 pazienti provenienti dall'Africa e dalla Cina.

Tutti i pazienti erano individui bianchi del Nord Sardegna, 7.042 (62,9%) erano donne.

La prevalenza complessiva dell'infezione da *H. pylori* è stata del 43,8%, e un po' significativamente più alta nei maschi rispetto alle femmine (46,6% vs 42,0%; OR 1,20, IC 95% 1,11-1,29, P = 0,0001) (Tabella 3).

Variable	Total No Tested	<i>H. pylori</i> Pos.	OR* (95% CI)† P
<b>Diagnosis time frame (years)</b>			
1995-1999‡	1680	1082	Reference
2000-2004	2532	1390	0.67 (0.59-0.76) 0.0001
2005-2009	3922	1646	0.40 (0.36-0.46) <0.0001
2010-2013	3065	782	0.19 (0.17-0.21) <0.0001
Missing	3		
<b>Gender</b>			
Women‡	7042	2964	Reference
Men	4160	1937	1.20(1.11-1.29) 0.0001
Missing	0		
<b>Occupation of the patients</b>			
I (Highest) ‡	901	340	Reference
II (Upper Middle)	2097	865	1.15(0.98-1.35) n. s.
III (Middle)	2504	1216	1.65(1.41-1.93) 0.0001
IV (Lowest)	4342	1802	1.33(0.14-1.54) 0.0001
Missing	31		
<b>Risk categories</b>			
Non-High Risk Group‡	(total population-1327)		
High-Risk Group	1327	663	1.66 (1.39-1.98) 0.0001
<b>Smoking</b>			
No‡	3041	1031	Reference
Yes	1084	347	0.94(0.81-1.10) n. s.
Ex-smoker	595	183	0.90(0.72-1.14) n. s.
Missing	6482		

**Tab. 3** Prevalenza dell'infezione da *H. pylori* in relazione alle variabili studiate

Abbiamo classificato il periodo complessivo di studio in quattro intervalli (quartili): 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009, e 2010-2013. Abbiamo notato un calo significativo della prevalenza dell'infezione dal primo all'ultimo periodo (Tabella 3).

I pazienti esaminati tra gli anni 2010 e 2013 avevano degli ORs costantemente inferiori di infezione da *H. pylori* rispetto a quelli tra il 1995 e il 1999 (25,6% vs 64%, rispettivamente OR 0.19, IC 95% 0,17-0,21,  $P < 0,0001$ ).

Non si è riscontrata alcuna differenza nella prevalenza dell'infezione da *H. pylori* in relazione alle abitudini al fumo (Tabella 3). La prevalenza dell'infezione si è dimostrata significativamente più alta nelle categorie socioeconomiche III (48%), IV (42%) e nel gruppo ad alto rischio (50%) rispetto alle categorie I (37%) e II (41%), la differenza è rimasta significativa anche dopo la correzione per età e sesso (Tabella 3).

Nell'analisi di regressione logistica multipla solo gli intervalli di età e di tempo restavano predittivi significativi di infezione da *H. pylori* ( $P < 0,0001$ ), mentre tutte le altre covariate risultavano non significative (Tabella 4).

Variable	HP positive (%)	Odds ratio (95 % CI)	P value
Diagnosis time frame			
1995–1999	1982 (64.4 %)	1.00	
2000–2004	1390 (54.9 %)	0.914 (0.814–1.025)	0.125
2005–2009	1646 (42.0 %)	0.592 (0.531–0.660)	> 0.0001
2010–2013	782 (25.5 %)	0.323 (0.286–0.365)	>0.0001
Gender			
Women	2964 (42.1 %)	1.00	
Men	1937 (46.6 %)	1.032 (0.907–1.175)	0.631
Occupation of the patients			
Non-high-risk groups	1327	1.00	
High-risk group	663 (50.0 %)	1.128 (0.931–1.367)	0.219
Smoking			
No	1031 (33.9 %)	1.00	
Yes	347 (32.0 %)	1.010 (0.871–1.172)	0.896
Ex-smoker	183 (30.8 %)	0.808 (0.650–1.004)	0.054

**Tab.4** Analisi di regressione logistica multipla tra l'infezione da *H. pylori* ed i suoi fattori di rischio

**Modifiche della prevalenza di infezione da *H. pylori* e malattie associate nel periodo considerato.**

La prevalenza è stata confrontata tra i quattro gruppi in esame per ciascuna coorte di nascita durante quattro periodi di tempo: 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2013.

Si è notata una drastica riduzione della prevalenza dell'infezione da *H. Pylori* durante tutto il periodo in studio (19 anni) sottolineando un chiaro fenomeno di coorte (Tabella 5).

	<i>H. pylori</i> positive/No. tested between years:			
<b>Birth Cohort</b>	<b>1995-1999</b>	<b>2000-2004</b>	<b>2005-2009</b>	<b>2010-2013</b>
1910-1919	47/85 (55.3%)	31/48 (64.6%)	10/17 (58.8%)	2/3 (66.7%)
1920-1929	177/269 (65.8%)	151/248 (60.9%)	107/258 (41.5%)	18/99 (18.2%)
1930-1939	284/411 (69.1%)	305/496 (61.5%)	296/591 (50.1%)	105/405 (25.9%)
1940-1949	234/319 (73.4%)	311/506 (61.5%)	355/747 (47.5%)	171/659 (25.9%)
1950-1959	162/239 (67.8%)	223/393 (56.7%)	327/682 (47.9%)	171/603 (28.4%)
1960-1969	123/215 (57.2%)	218/400 (54.5%)	312/732 (42.6%)	153/533 (28.7%)
1970-1979	53/130 (40.8%)	121/347 (34.9%)	169/563 (30.0%)	104/421 (24.7%)
1980-1989	2/12 (16.7%)	29/89 (32.6%)	67/299 (22.4%)	50/275 (18.2%)
1990-2000	0.0 (0%)	1/5 (20.0%)	3/31 (9.7%)	8/65 (12.3%)
>2000	0	0	0/2	0/2

**Tab.5** Distribuzione dell'infezione da *H. pylori* tra coorti durante quattro periodi di tempo.

La presenza di metaplasia intestinale, gastrite follicolare, della displasia associata o meno a displasia in assenza del batterio è stata considerata come segno di pregressa infezione correlata all'evoluzione della gastrite cronica attiva fino alla displasia (nella quale il batterio non trova un ambiente adatto per la propria sopravvivenza).

La prevalenza di questi quadri istologici ha mostrato un trend simile a quello dell'infezione attiva nelle differenti coorti di nascita essendo più alta nei pazienti più anziani (26/99; 26.3%) rispetto ai pazienti più giovani (3/65; 4.6%) (Tabella 6).

Birth Cohort	Patients positive/no. tested between years:			
	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2013
1910-1919	11/85 (12.9%)	10/48 (20.8%)	3/17 (17.6%)	0/3 (0%)
1920-1929	28/269 (10.4%)	38/248 (15.3%)	58/258 (22.5%)	26/99 (26.3%)
1930-1939	29/411 (7.1%)	67/496 (13.5%)	103/591 (17.4%)	113/405 (27.9%)
1940-1949	17/319 (5.3%)	59/506 (11.7%)	106/747 (14.2%)	161/659 (24.4%)
1950-1959	11/239 (4.6%)	44/393 (11.2%)	80/682 (11.7%)	121/603 (20.1%)
1960-1969	2/215 (0.9%)	22/400 (5.5%)	72/732 (9.8%)	78/533 (14.6%)
1970-1979	1/130 (0.8%)	24/347 (6.9%)	42/563 (7.5%)	32/421 (7.6%)
1980-1989	1/12 (8.3%)	3/89 (3.4%)	19/299 (6.4%)	17/275 (6.2%)
1990-2000	0 (0%)	0/5 (0%)	3/31 (9.7%)	3/65 (4.6%)
>2000	0 (0%)	0 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)

**Tab. 6** Prevalenza di metaplasia intestinale e /o gastrite follicolare e/o displasia e/o atrofia nelle biopsie gastriche in differenti coorti di nascita durante quattro periodi di tempo considerati.

## Ulcera peptica.

Le più comuni manifestazioni cliniche dei farmaci anti-infiammatori non steroidei o FANS sono a carico dei tessuti gastro intestinali.

Queste sono una combinazione di erosioni gastroduodenali ed ulcere, spesso dovute ad una gastropatia indotta dai FANS e si manifestano nel 25-50% dei consumatori cronici di FANS<sup>18,20</sup> (Figura 4).



Fig. 4 Erosioni a graffio di gatto

Nelle figura 5 e 6 è spiegata la patogenesi del danno da abuso di FANS:

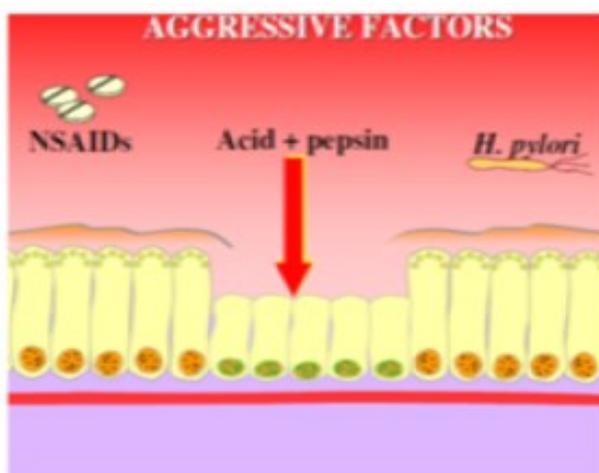
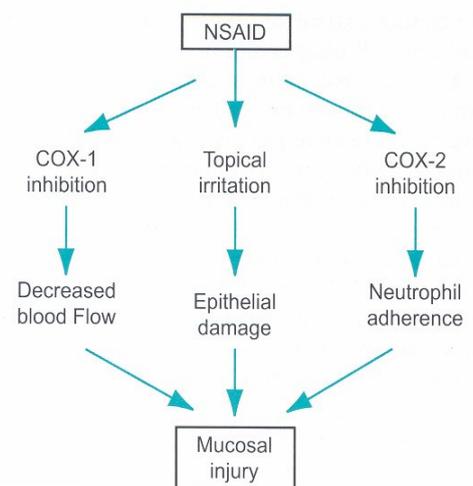


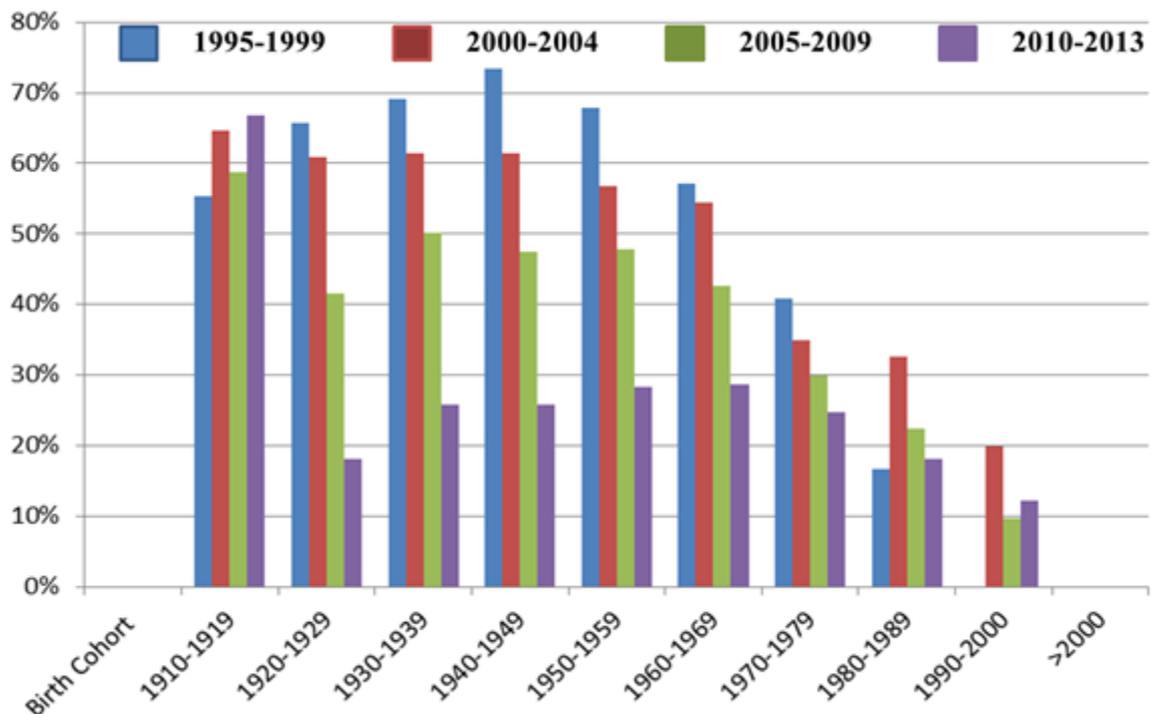
Fig.5 e 6 Patogenesi del danno gastrico da FANS



L'infezione da *H. pylori* e l'uso di FANS indipendentemente l'uno dall'altro aumentano il rischio di ulcera peptica<sup>21</sup>.

Pertanto, abbiamo confrontato la distribuzione dell'ulcera peptica/erosioni nelle coorti di nascita tra consumatori e non consumatori di FANS.

E' stata dimostrata una relazione positiva tra la prevalenza di ulcera peptica/erosione nei pazienti trattati con FANS.



Nei pazienti negativi all'*H. pylori*, il rischio di ulcera peptica/erosioni nei consumatori di FANS è stato quasi il doppio rispetto ai non consumatori (16,5 vs 10%, rispettivamente, OR 1.74, 95% CI 1,38-2,19; P \ 0,0001).

Se si considera soltanto la presenza di ulcera peptica i valori di OR risultano essere 5,5 volte maggiori tra i pazienti positivi all'*H. pylori* consumatori di FANS rispetto ai pazienti negativi all'*H. pylori* che non consumavano FANS (Tabella 7).

---

No-NSAIDs/Hp negative 147/5701; reference

NSAIDs/Hp negative 28/600; OR 1.85 (95 % CI 1.2–2.8); P < 0.0001

No-NSAIDs/Hp positive 382/4236; OR 3.74 (95 % CI 3.1–4.55); P < 0.0001

NSAIDs/Hp positive 84/665; OR 5.46 (95 % CI 3.47–5.01); P < 0.0001

---

**Tab. 7** Distribuzione dell'ulcera peptica sulla base della presenza di *H. pylori* e consumo di FANS

E' stata inoltre esaminata la distribuzione di ulcera peptica nei pazienti dispeptici per ogni intervallo di tempo. Si è notato un calo della prevalenza di ulcere col tempo, mentre è stato registrato un incremento della prevalenza di ulcere *H. pylori* negative ed un aumento della prevalenza di ulcere da FANS dal 12% nel 1996-1999 al 40,7% nel 2009-2013 (Figura 6).

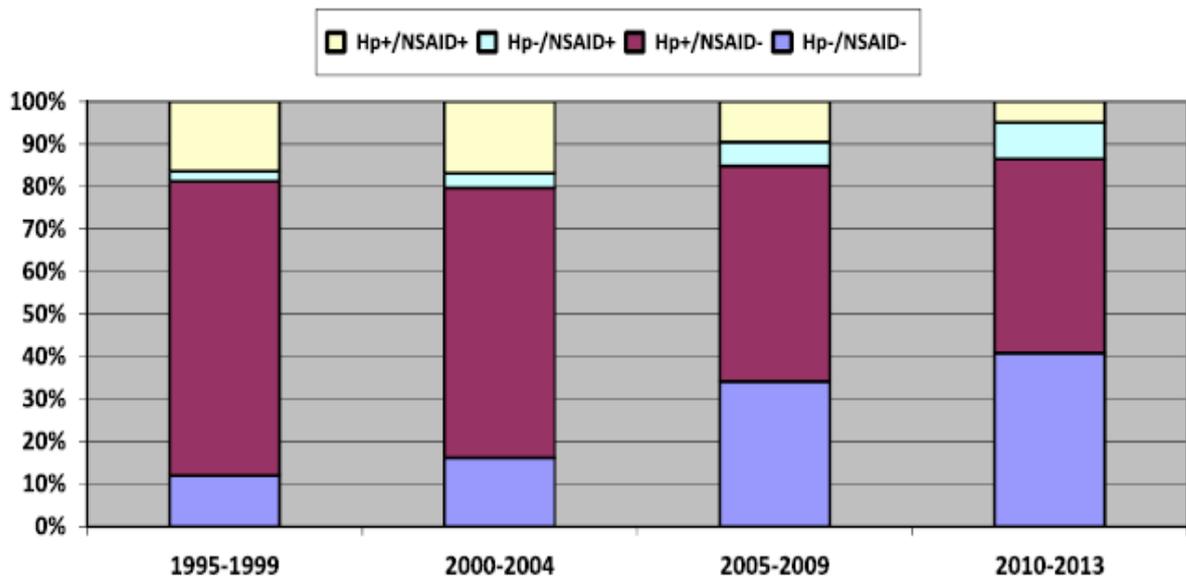


Fig.6: Distribuzione delle principali cause di ulcera peptica nei periodi esaminati.

## DISCUSSIONE

Questo studio ha preso in esame l'epidemiologia dell'infezione da *H. pylori* e dell'ulcera peptica in pazienti dispeptici Sardi residenti nella stessa area geografica.

Le cospicue dimensioni del nostro campione hanno permesso un confronto all'interno delle coorti di nascita tra i gruppi con diverso rischio per infezione da *H. pylori*.

La prevalenza di infezione da *H. pylori* e le sue sequele cliniche è diminuita nel corso del periodo preso in esame. Questi cambiamenti nella prevalenza dell'infezione sono interpretabili con la presenza di coorti di nascita con diverso rischio (ad esempio, le persone nate prima 1950 hanno un tasso notevolmente più elevato di infezione rispetto alle persone nate negli anni più recenti), sottolineando una importante variazione del tasso di acquisizione dell'infezione durante l'infanzia.

I risultati del presente studio suggeriscono che il tasso di acquisizione d'infezione da *H. pylori* è in calo in Sardegna almeno dal 1950.

Nella prima metà del XX secolo, la Sardegna era considerata una regione meno sviluppata rispetto al resto d'Italia<sup>22</sup>.

La Sardegna si è ripresa lentamente dopo la seconda guerra mondiale, avvantaggiata dai cospicui progressi economici e sociali della penisola<sup>22</sup>. Nel 1952, circa il 45% della popolazione sarda viveva dall'agricoltura e della pastorizia contro appena il 28% dall'industria (nel 1936 le percentuali erano 57% e 20%, rispettivamente)<sup>22</sup>.

Le condizioni sanitarie e il sistema idrico in Sardegna hanno subito un notevole sviluppo a partire dagli anni 1950. Il nostro studio dimostra che la prevalenza di infezione da *H. pylori* tra i nati tra il 1980 e 2000 varia dal 18 al 12%.

Questo cambiamento riflette i miglioramenti nei servizi igienico-sanitari e dei fattori socio-economici con standard di vita più elevati, una migliore educazione etc. Tutti fattori associati ad una minore prevalenza di infezione da *H. pylori*<sup>7,8</sup>.

La prevalenza della dispepsia come indicazione all'endoscopia si differenzia anche in relazione alla condizione socio-economica, con un più alto tasso di infezione nelle classi sociali più basse. Sebbene l'analisi statistica univariata mostri che la prevalenza di infezione da *H. pylori* sia in gran parte influenzata dal basso status socio-economico, il sesso maschile e l'età, solo quest'ultima rimane fortemente significativa nel modello di regressione logistica multivariata.

L'analisi multivariata inoltre avvalorava una significativa diminuzione della prevalenza di *H. pylori* negli anni recenti.

La storia naturale della gastrite da *H. pylori* comporta un'estensione dell'area infiammata dall'antro al corpo gastrico con conseguente riduzione della secrezione acida, perdita di cellule parietali e sviluppo di atrofia.

Il tasso di progressione verso l'atrofia varia a seconda delle diverse aree geografiche correlate ad altri fattori ambientali; la dieta è uno dei più importanti.

Il nostro studio dimostra un'elevata prevalenza di atrofia e/o metaplasia intestinale e/o displasia che tende ad aumentare con l'invecchiamento nelle diverse coorti di nascita. Tuttavia, col tempo, la parte di soggetti con alterazioni atrofiche diminuisce. Nei pazienti con infezione attiva, la frequenza di metaplasia è significativamente più elevata nelle coorti più anziane, dimostrando una elevata prevalenza di alterazioni della mucosa gastrica che tendono ad aumentare con l'invecchiamento delle diverse coorti di nascita.

L'infezione da *H. pylori* e l'uso di FANS sono le principali cause di ulcera peptica<sup>18,21</sup>.

Poiché la frequenza di infezione da *H. pylori* diminuisce, l'uso di FANS diventa responsabile dell'aumento della percentuale di ulcere peptiche.

I nostri risultati confermano che i due fattori di rischio combinati (infezione da *H. pylori* e l'uso FANS) aumentano il rischio di sviluppare un'ulcera peptica di circa cinque volte.

Anche i nostri dati confermano che l'infezione da *H. pylori* e FANS aumenta significativamente e in modo indipendente il rischio di sviluppare ulcera peptica.

Inaspettatamente abbiamo riscontrato tassi molto elevati, nel range del 10-40% di ulcera idiopatica, in questa coorte dei pazienti dispeptici sardi.

Questi risultati sono radicalmente diversi da quelli riportati da altri autori italiani dove la prevalenza di ulcera peptica idiopatica è stata del 4%<sup>23</sup>.

Tuttavia, nel 1990, vari studi hanno dimostrato che le ulcere idiopatiche costituivano il 20-40% di tutte le ulcere peptiche nei Paesi del Nord America<sup>24,25</sup>.

Si potrebbe ipotizzare che il diverso quadro genetico dei sardi rispetto al resto degli italiani possa spiegare l'elevata prevalenza di ulcera idiopatica.

Nel nostro studio devono essere prese in considerazione alcune limitazioni. La classificazione delle classi socio-economiche si è basata su un singolo indicatore, l'occupazione del paziente, piuttosto che su un range di fattori combinati, quali ad esempio la scolarità, il reddito, la proprietà dei beni e l'occupazione del capo della famiglia durante l'infanzia che rappresenta l'indicatore più importante dello stile di vita della famiglia<sup>7,8</sup>. Inoltre, il nostro è stato uno studio retrospettivo, con le dovute carenze alla mancanza di dati dettagliati quali diversi fattori di rischio che sono noti essere associati con l'acquisizione di infezione da *H. pylori* come il sovraffollamento, il numero di persone che abitavano la casa, la dimensione della casa, se il paziente avesse condiviso un letto durante l'infanzia, la disponibilità di acqua calda, del frigorifero, dei servizi igienici all'interno della casa ed il contatto con animali.

Nonostante tutte le limitazioni il nostro studio riflette in generale lo stile di vita, le condizioni igieniche e il background culturale dei sardi nel secolo scorso.

In conclusione, il declino della prevalenza di infezione da *H. pylori* nei pazienti nati nel 1960 riflette i principali cambiamenti socio-economici che si sono verificati in Sardegna in

quel periodo di tempo. Il risultato di questi cambiamenti è che l'infezione da *H. pylori* ed i suoi esiti clinici quali l'ulcera peptica sono diventati una causa sempre meno frequente di dispepsia.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Talley NJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1753.
2. Talley NJ, Ruff K, Jiang X, Jung HK. The Rome III classification of dyspepsia: will it help research? *Dig Dis* 2008; 26:203-9.
3. Mahadeva S, Ford AC. Clinical and epidemiological differences in functional dyspepsia between the East and the West. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Aug 30. Doi:10.1111/nmo.12657.
4. Cremonini F, Talley NJ. The overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a tale of one or two disorders? Article first published online: 2004 Nov Doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02184. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 7): 40–49.
5. Zagari RM, Fuccio L, Bazzoli F. Investigating dyspepsia. *BMJ* 2008; 337: a 1400.
6. Thumshirn M. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2002; 51 Suppl 1:i63.
7. Kikuchi S, Dore MP (2005). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 10(Suppl 1):1–4
8. Dore MP, Malaty HM, Graham DY, Fanciulli G, Delitala G, Realdi G (2002). Risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection among children in a defined geographic area. *Clin Infect Dis* 35:240–245
9. Malaty HM (2007). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 21:205–214
10. Parsonnet J (1995). The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 9 (Suppl 2):45

11. Dore MP, Bilotta M, Vaira D et al (1999). High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci* 44:1161–1164.
12. Asaka M, Kimura T, Kudo M et al (1992). Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 102:760–766.
13. Zullo A, Hassan C, De Francesco V et al (2014). *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol* 20:8957–8963.
14. Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P (1997). A citric acid solution is an optimal test drink in the <sup>13</sup>C urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 40:459–462.
15. Dore MP, Bilotta M, Malaty HM et al (2000). Diabetes mellitus and *Helicobacter pylori* infection. *Nutrition* 16:407–410.
16. Dore MP, Vaira D (2003). Sheep rearing and *Helicobacter pylori* infection: an epidemiological model of anthrozoosis. *Dig Dis Sci* 35:7–9.
17. Vaira D, D'Anastasio C, Holton J et al (1988) *Campylobacter pylori* in abattoir workers: is it a zoonosis? *Lancet* 2:725–726.
18. Davies NM, Wallace JL (1997). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity: new insights into an old problem. *J Gastroenterol* 32:127–133.
19. Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al (2004). Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a metaanalytic approach. *Ann Rheum Dis* 63:759
20. Tamura A, Murakami K, Kadota J, OITA-GF Study Investigators (2011). Prevalence and independent factors for gastroduodenal ulcers/erosions in asymptomatic patients

taking low-dose aspirin and gastroprotective agents: the OITA-GF study. *QJM*104:133–139.

21. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH (2002). Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359:14–22.
22. Pes GM, Tolu F, Dore MP et al (2014). Male longevity in Sardinia. A review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *Eur J Clin Nutr.* doi:10.1038/ejcn.2014.230.
23. Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL et al (1996). Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence. RBC *H. pylori* Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 10:251–261.
24. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO et al (1998). Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 93:574–578.
25. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K et al (1999). *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 94:1834–1840.

## **Ringraziamenti**

Desidero innanzitutto ringraziare la prof.ssa Maria Pina Dore relatore di questa tesi sia per i preziosi insegnamenti durante i tre anni di Dottorato di ricerca che per le numerose ore dedicate e per tutto l'aiuto fornito durante la stesura.

Inoltre, ringrazio sentitamente il Dr Giovanni Mario Pes, le dottoresse Chiara Rocchi, Sara Soro e Maria Francesca Loria che hanno contribuito con il loro lavoro al raggiungimento di questo enorme traguardo.

Intendo poi esprimere la mia più sincera gratitudine nei confronti delle infermiere Miranda Mura, Giannina Laconi e della Dott.ssa Maria Antonietta Farina per i numerosi consigli e per il loro grande sostegno.