

Клиническая медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Герман С.В.¹, Модестова А.В.², Зыкова И.Е.³, Никитин И.Г.²

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ СВЯЗЬ ПИЛОРИЧЕСКОЙ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ?

¹ФБГУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119992, Москва;

²ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва;

³Центр медико-биологических и экологических проблем РАЕН, 117638, Москва

♦ **Актуальность.** Имеются многочисленные зарубежные сообщения об ассоциации пилорической хеликобактерной инфекции (*H. p.*) с различной внежелудочной патологией, включая метаболические нарушения. Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. p.* инфекции и метаболических заболеваний. Решение вопроса об их связи важно для профилактики и лечения метаболических нарушений. **Цель** – изучить возможность существования связи инфекции *H. p.* с сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией, ожирением и избыточной массой тела. **Материал и методы.** Обследовано 1487 работающих жителей Москвы и Подмосковья, 931 мужчина и 556 женщин, в возрасте от 21 до 77 лет (медиана 46). Инфекцию *H. p.* выявляли путем определения в сыворотке крови антител к бактерии класса IgG методом ИФА. У 698 инфицированных изучали наличие CagA штамма с помощью ИФА. Исследовали сывороточные уровни базальной глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, определяли индекс массы тела. **Результаты.** Инфицировано было 1348 человек (90,6%), CagA положительных – 392 (56,2%). Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 77 человек, 74 – *H. p.* положительных (5,5%) и у 3 – *H. p.* негативных (2,1%). При сахарном диабете CagA положительный штамм бактерии определен в 22 случаях из 31 (70,1%, $p < 0,05$, по критерию χ^2). Дислипидемия обнаружена у 175 человек (11,8%), 165 человек *H. p.* положительных (12,2%), 10 – *H. p.* отрицательных (7,2%) ($p > 0,05$, по критерию χ^2). Среди *H. p.* позитивных избыточная масса тела зарегистрирована в 884 случаях (65,6%), у *H. p.* негативных – в 74 случаях (53,2%) ($p > 0,05$, по критерию χ^2). **Заключение.** При наличии инфекции *H. p.* распространенность метаболических нарушений увеличивается, что свидетельствует в пользу связи между ними.

Ключевые слова: инфекция *H. p.*; CagA; сахарный диабет; дислипидемия; избыточная масса тела; ожирение.

Для цитирования: Герман С.В., Модестова А.В., Зыкова И.Е., Никитин И.Г. Существует ли связь пилорической хеликобактерной инфекции с метаболическими нарушениями? *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(4): 210-214.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-4-210-214>

Для корреспонденции: Герман Серафима Вениаминовна, доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической физиологии, биоклиматологии и арктической медицины «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью», 119992, Москва, E-mail: svgerman@yandex.ru

German S.V.¹, Modestova A.V.², Zyкова I.E.³, Nikitin I.G.²

IS THERE A CONNECTION BETWEEN PYLORIC HELICOBACTER INFECTION AND METABOLIC DISORDERS?

¹Center of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, 119992, Moscow, Russian Federation;²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation;³Center of medico-biological and ecological problems of RAEN, 117638, Moscow, Russian Federation

♦ **Relevance.** There are numerous publications of foreign authors about relationship between *Pyloric Helicobacter (H. p.)* infection with several gastroduodenal diseases, including metabolic disorders. Russia is one of the countries with high prevalence of *H. p.* infection and metabolic disorders. Determining their relationship is important for both prevention and treatment of metabolic disorders. **Purpose** – study the possibility of relationship between *H. p.* infection and type 2 diabetes, dyslipidemia, overweight and obesity. **Methods and materials.** The study included 1487 working residents of Moscow and the Moscow region, 931 men and 556 women, aged 21 to 77 years (median – 46). *H. p.* infection was diagnosed by detecting antibodies to IgG bacteria in the blood serum. In 698 infected individuals, the presence of a CagA strain, a marker of virulence of the bacterium, was studied using ELISA. Serum levels of basal glucose, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides were studied, and the body mass index was determined. **Results.** Infection was discovered in 1348 people (90.6%), CagA positive – 392 (56.2%). Type 2 diabetes was diagnosed in 77 people, 74 – *H. p.* positive (5.5%), and 3 – *H. p.* negative (2.1%). CagA was studied for 31 persons with diabetes. CagA-positive bacterial strain was determined in 22 cases out of 31 (70.1%, $p < 0,05$ by criterion χ^2). Dyslipidemia was detected in 175 persons (11.8%), 165 persons *H. p.* positive (12.2%), 10 – *H. p.* negative (7.2%) ($p > 0,05$, by criterion χ^2). Among *H. p.* positive, overweight was registered in 884 cases (65.6%), in *H. p.* negative – in 74 cases (53.2%) ($p < 0,05$ by criterion χ^2). **Conclusion.** In the presence of *H. p.* infection, the prevalence of metabolic abnormalities increases, which indicates a possible connection between them.

Keywords: *H. p.* infection; CagA; diabetes mellitus; dyslipidemia; overweight; obesity.

For citation: German S.V., Modestova A.V., Zyкова I.E., Nikitin I.G. Is there a connection between pyloric helicobacter infection and metabolic disorders? *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(4): 210-214. (in Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-4-210-214>

For correspondence: Serafima V. German, doctor of medical sciences, Leading research scientist, Laboratory of ecological physiology, bioclimatology and Arctic medicine, Center of Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, 129110, Moscow, Russian Federation, E-mail: svgerman@yandex.ru

Information about authors:

German S.V., <http://orcid.org/0000-0002-1628-199X>

Modestova A.V., <http://orcid.org/0000-0002-7980-5500>

Zykova I.E., <http://orcid.org/0000-0002-6711-9124>

Nikitin I.G., <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.07.19

Accepted 26.09.19

Актуальность

Пилорический хеликобактер (*Helicobacter pylori* – *H. p.*) признан одним из самых распространенных бактериальных патогенов человека. Им инфицировано около 50% мирового населения. Инфекция многие годы может протекать бессимптомно, но она не безобидна. Она является главной причиной гастродуоденальных заболеваний – хронического поверхностного и атрофического гастрита, рассматриваемого как предрак, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, рака, МАЛТ-лимфомы желудка.

В последнее время появились многочисленные сообщения об ассоциации инфекции *H. p. c* различной внежелудочной патологией – сахарным диабетом 2 типа (СД2), метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, неврологическими, дерматологическими и др. Доказана связь инфекции *H. p.* с идиопатической железодефицитной анемией, идиопатической тромбоцитопенией. Согласительным совещанием Европейской рабочей группы по изучению *H. p.* инфекции «Маастрихт-4» (2014 г.) они были включены в показания для эрадикации. Отмечена возможность связи инфекции *H. p.* с дефицитом витамина В₁₂, но пока уровень доказательности ее низкий. Обсуждается и ассоциация *H. p.* инфекции с иными внегастральными заболеваниями.

В России частота инфекции *H. p.* очень высокая (76–90%) [1, 2], поэтому важно выяснение возможной связи ее с внежелудочными заболеваниями, прежде всего, с метаболическими нарушениями, опасными тяжелыми, нередко угрожающими жизни осложнениями, – с сахарным диабетом 2 типа (СД2), дислипидемией, ожирением. Выявление ассоциации *H. p.* инфекции и метаболических расстройств может привести к изменению стратегии их профилактики и лечения. Отечественные исследования этой проблемы отсутствуют.

Цель исследования: оценить возможность связи инфекции *H. p.* с метаболическими нарушениями – СД2, дислипидемией, ожирением и избыточной массой тела.

Материал и методы

При диспансерных осмотрах жителей г. Москвы и Подмосковья, работающих в различных организациях мегаполиса, изучалась распространенность метаболических нарушений – СД2, дислипидемии, ожирения и избыточной массы тела – и инфицированность *H. p.* с целью последующего анализа их возможной связи. Диспансеризация проводилась на клинической базе ФБГУ «Институт экологии человека и гигиены окружающей среды» МЗ РФ (преобразованного в 2017 г. в Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью) – в Центре медико-экологических проблем РАЕН. У всех, включенных в исследование лиц, было получено информированное согласие. Было обследовано 1487 человек, 931 мужчина и 556 женщин в возрасте от 21 до 77 лет (средний воз-

раст – 46 лет) [Q1 – 33; Q3 – 53], с преобладанием лиц в возрасте до 50 лет (956 человек).

В программу диспансеризации входило биохимическое исследование крови, включавшее определение наряду с другими параметрами уровней общего холестерина (Х), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХЛПВП), триглицеридов (ТГ), позволявшее выявить нарушение липидного обмена. Нарушение углеводного обмена диагностировали по базальному уровню глюкозы в сыворотке крови и подтверждалось эндокринологом. Измеряли массу тела, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Для определения *H. p.* специальный забор крови не проводился. Использовалась сыворотка, оставшаяся после биохимического исследования крови, подлежащая утилизации. *H. p.* инфекция диагностировалась по наличию в сыворотке крови специфических антител класса IgG, определяемых путем иммуноферментного анализа (ИФА). Использовались тест-системы «ЭКОлаб-Хеликобактер-IgG» (Россия) и «Biohit Helicobacter pylori IgG» (Финляндия). Для определения одного из факторов вирулентности патогена – протеина, ассоциированного с цитотоксическим геном (CagA), – применялся набор реагентов для иммуноферментного выявления суммарных антител к антигену CagA *Helicobacter pylori* «Вектор-Бест» (Россия). С целью определения зависимости между анализируемыми качественными признаками использовался критерий χ^2 .

Результаты

Подтверждена очень высокая инфицированность *H. p.* среди трудоспособных жителей г. Москвы и ближайшего Подмосковья. Инфекция *H. p.* обнаружена у 1348 человек (90,6%), 139 (9,4%) – оказались *H. pylori* негативными. Среди инфицированных было 856 мужчин (частота среди лиц мужского пола 92%) и 492 (88,5%) женщины. *H. p.* инфекция не выявлена у 75 (8%) обследованных мужчин и 64 (11,5%) женщин. Сахарный диабет 2 типа (СД2) диагностирован у 77 (5,2%) человек из 1487. Общеизвестно увеличение распространенности СД2 с возрастом и при повышении ИМТ. Наши данные согласуются с этим. СД2 обнаружен у 35 (3,6%) человек в возрасте до 50 лет и у 42 (7,9%) в возрасте 51 года и старше. Среди мужчин в возрасте до 50 лет СД2 диагностирован у 23 (3,7%) человек, 51 года и старше – в 25 (8%) случаях. Среди женщин отмечено аналогичное распределение по возрасту – в младшей возрастной группе он наблюдался у 12 (3,4%), в старшей – у 17 (7,8%) женщин. Частота нарушения углеводного обмена не зависела от пола – зарегистрирована у 48 (5,1%) мужчин и 29 (5,2%) женщин, включенных в исследование.

Большая распространенность СД2 наблюдалась у лиц с избыточной массой тела и ожирением (7,2%) при сопоставлении с субъектами, имеющими нормальный ИМТ – менее 25 (1,5%).

подавляющее большинство лиц с СД2 инфицировано *H. p.* – 74 человека, 5,5% из числа всех *H. p.* положительных. У 3 (2,1%) человек с СД2 антитела к бактерии не выявлены.

Все трое *H. p.* негативных индивидуума с СД2 – это женщины избыточного питания, 49, 50 и 64 лет соответственно. Число их незначительно, поэтому судить о каких-либо закономерностях не представляется возможным. Малочисленность этой группы объясняется очень высокой распространенностью инфекции у обследованных жителей и поэтому малым количеством *H. p.* отрицательных лиц. Сказывается влияние возраста людей, включенных в исследование, и тот факт, что данные собраны не на клиническом материале, а на результатах диспансеризации работающих субъектов, у которых СД2 встречается существенно реже, чем в общей популяции.

У 698 инфицированных, в том числе у 31 человека с СД2, исследовалось наличие CagA штамма бактерии. Тест оказался положительным у 392 (56,2%) обследованных. При СД2 CagA положительный штамм бактерии определен в 22 случаях (70,1%, $p < 0,05$ по критерию χ^2). Следовательно, СД2 ассоциирован чаще с инфекцией вирулентным штаммом *H. p.*

Нарушение липидного обмена обнаружено у 175 (11,8%) человек, у 124 (13,3%) мужчин и у 51 (9,2%) женщины. Как известно, частота дислипидемии у лиц обоего пола увеличивается с возрастом. Она наблюдалась у 81 человек в возрасте до 50 лет (8,5% по отношению к числу обследованных соответствующего возраста) и у 94 человек 51 года и старше (17,7%). Мужчин до 50 лет было 67 (10,9%), старшей возрастной группы – 57 (18,1%), женщин моложе 50 лет – 14 (4,1%), старше – 37 (17,05%). Согласно полученным результатам, у мужчин нарушение липидного обмена развивается в более молодом возрасте, в последующем с его увеличением это различие нивелируется.

Дислипидемия чаще наблюдалась среди лиц с избыточной массой тела и ожирением (у 140 человека – 14,6%), по сравнению с лицами, имеющими нормальный ИМТ (35 человек – 6,6%).

Инфекция диагностирована у 165 человек (12,2% всех *H. p.* положительных), у 120 (14%) мужчин и 45 (9,1%) женщин. У 10 человек с дислипидемией бактерия не выявлена (7,2% среди *H. p.* негативных), у 5 (6,7%) мужчин и 5 (9,1%) женщин. Следовательно, у *H. p.* инфицированных зарегистрировано более частое нарушение липидного обмена ($p < 0,05$, по критерию χ^2), чем при отсутствии инфекции.

CagA исследован у 86 человек с дислипидемией, 48 (55,8%) из них оказались CagA позитивными. Влияния вирулентности патогена на развитие дислипидемии отмечено не было.

Среди включенных в обследование лиц избыточное питание и ожирение наблюдалось в 958 (64,4%) случаях. Распространенность избыточной массы тела и ожирения значительна у лиц обоего пола уже в группе моложе 50 лет: у мужчин ИМТ повышен в 405 случаях (65,6% из числа лиц данного возраста), у женщин – в 178 (52,5%). Она увеличивается с возрастом, особенно у женщин (у 72,8%).

Более высокая распространенность *H. p.* инфекции найдена у индивидуумов с избыточной массой тела и ожирением. Среди *H. p.* позитивных избыточная масса тела зарегистрирована в 884 случаях (65,6% из числа се-

ропозитивных), у *H. p.* негативных – в 74 случаях (53,2% неинфицированных ($p < 0,05$, по критерию χ^2)).

ИФА специфических антител к CagA проведен у 311 человек с избыточной массой тела. Они обнаружены у 212 (68,2%) человек

Следовательно, полученные результаты показали достоверно большую распространенность избыточной массы тела и ожирения у инфицированных субъектов при сопоставлении с неинфицированными. Отмечена роль патогенного штамма *H. pylori*.

Обсуждение

Результаты собственных исследований свидетельствуют о возможной связи пилорической хеликобактерной инфекции с метаболическими нарушениями. Хотя заключение в отношении СД2 не сделано из-за малого количества *H. p.* негативных лиц с нарушением углеводного обмена, в этой группе преобладали инфицированные, причем чаще вирулентными штаммами бактерии. Дислипидемия, избыточная масса тела и ожирение наблюдались чаще при наличии инфекции, чем при отсутствии.

Полученные результаты согласуются с данными большинства исследований. К этой проблеме привлечено внимание многих зарубежных исследователей, т.к. хеликобактериоз широко распространен, а метаболические расстройства, принимающие характер эпидемии, являются угрозой для здоровья населения и становятся тяжелым бременем для здравоохранения во всем мире. В России, по данным Федерального Регистра сахарного диабета, на 31.12.2016 г. насчитывалось 4 млн больных СД2 [3]. Страна занимает 4 место в мире по распространенности ожирения и она нарастает. Дислипидемия – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся одной из главных причин смертности.

Факторы риска метаболических нарушений связаны с образом жизни (особенностями питания, недостаточной физической активностью), наследственностью, социально-экономическими условиями. Доказана также роль воспаления в их развитии [4].

H. p. инфекция может участвовать в патофизиологии метаболических нарушений. Колонизация *H. p.* в слизистой оболочке желудка приводит к хроническому гастриту, который представляет собой хроническое медленно текущее воспаление. Бактерия не поступает в кровоток, но локальный воспалительный процесс сопровождается иммунными реакциями, продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ (IFN- γ), белков острой фазы воспаления (фибриногена, С-реактивного белка), эйкозаноидов (лейкотриенов, простагландинов), других медиаторов, избытком активных кислородных радикалов вследствие стимуляции инфекцией лейкоцитов и макрофагов. Эти субстанции попадают в циркуляцию, вызывают системное воспаление, способствуют повреждению отдаленных органов и тканей.

Ассоциация *H. p.* инфекции и СД2 отмечена впервые в 1989 году L. Simon et al. [5]. Более высокая частота инфицированности *H. p.* больных СД2 была подтверждена многочисленными последующими работами, проведенными в разных странах среди представителей разных рас [6–11]. Наблюдалась большая частота его развития со временем у инфицированных лиц по сравнению с серонегативными [6]; большая распространенность со-

судистых осложнений СД2 [10, 12]; меньшая частота успешной эрадикации *H. p.* [13, 14]; более частая реинфекция у лиц с СД2 [14]. Однако в некоторых работах корреляции между СД2 и инфекцией *H. pylori* не было обнаружено [15, 16].

Информация об увеличении концентрации сывороточных Х и ТГ у инфицированных *H. p.* мужчин по сравнению с *H. p.* отрицательными (с учетом возраста) появилась еще в 1996 году [17]. В последующем многие исследования продемонстрировали смещение липидного профиля в сторону атерогенности при *H. p.* инфекции: повышение уровней общего Х, ХЛПНП, ТГ или снижение уровня ХЛПВП [18–23]. При этом в единичных работах зависимости дислипидемии от наличия инфекции и от ее устранения обнаружено не было [24].

Данные о связи инфекции *H. p.* и ожирения неоднозначны. Одни работы показали, что у лиц с избыточной массой тела *H. p.* инфекция встречается не чаще, чем у серонегативных [24, 25]. Другие исследователи предполагают, что существует обратная связь между *H. p.* инфекцией и ожирением [26, 27]. Третья группа авторов нашла ассоциацию инфекции с повышенным индексом массы тела (ИМТ) [28–31]. Имеется информация о положительной корреляции *H. p.* и ИМТ только у взрослых, в то время, как у *H. p.* позитивных детей зарегистрировано небольшое снижение показателя [32].

Следовательно, окончательно вопрос о причастности инфекции *H. p.* к патогенезу метаболических нарушений не решен. Неоднородность результатов связана с гетерогенностью исследований: применением разных методов диагностики *H. p.* и критериев патологии метаболизма, с недавней антибактериальной терапией, недостаточным размером выборки, отсутствием учета влияющих на развитие патологии факторов как возраст, пол, избыточная масса тела, особенности питания и др.

При наличии инфекции *H. p.* и метаболических нарушений возникает вопрос, что является первичным, инфекция, способствующая развитию метаболической патологии, или метаболические нарушения, при которых вследствие иммуносупрессии возрастает предрасположенность к инфекции. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что приблизительно в половине случаев инфицирование происходит в первые 1,5–2 десятилетия жизни и может долго протекать бессимптомно. Из этого следует, что у большинства лиц с ассоциацией *H. p.* и нарушений метаболизма инфицирование предшествует их развитию. Кроме того при СД2 нередко развивается автономная нейропатия со снижением гастродуоденальной моторики, что способствует бактериальной колонизации слизистой оболочки желудка. Однако не исключена возможность заражения на фоне уже имеющихся метаболических заболеваний.

Безусловно, *H. p.* инфекция может быть не причиной рассматриваемых метаболических нарушений, а неконтролируемым вмешивающимся в их патогенез фактором.

Заключение

Проведенное исследование показало, что при наличии *H. p.* инфекции распространенность метаболических нарушений увеличивается, что свидетельствует в пользу связи между ними. Окончательное решение указанной проблемы имеет большую практическую значимость для профилактики и для улучшения результатов лечения метаболических расстройств, частота которых

неуклонно растет и требует продолжения исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 4–32 см. References)

1. Решетников О.В., Курилович С.А., Кротов С.А., Кротова В.А. Мониторинг инфекции, вызываемой *Helicobacter pylori* в Новосибирске. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 2008; 1: 99–100.
2. Герман С.В., Зыкова И.Е., Ермаков Н.В., Модестова А.В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010; 2: 25–30.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20(1): 13–41. Doi: 10.14341/DM201535-22

REFERENCES

1. Reshetnikov O. V., Kurilovich S. A., Krotov S. A., Krotova V. A. Monitoring of infections caused by *Helicobacter pylori* in Novosibirsk. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii*. 2008; 1: 99–100. (in Russian)
2. Herman S. V., Zyкова I. E., Ermakov N. I., Modestova A. V. Prevalence of infection *H. pylori* among the population of Moscow. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010; 2: 25–30. (in Russian)
3. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis, according to the Federal register of diabetes. *Sacharnyy diabet*. 2017; 20 (1): 13–41. (in Russian) Doi: 10.14341/DM201535-22
4. Vaarala O., Yki-Jarvinen H. Diabetes: Should we treat infection or inflammation to prevent T2D? *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8: 323–5.
5. Simon L., Tornoczky J., Toth M., Jambor M., Sudar Z. The significance of *Campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orv Hetil*. 1989; 130: 1325–9.
6. Jeon C.Y., Haan M.N., Cheng C., Clayton E.R., Mayeda E.R., Miller J.W., Aiello A.E. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 5(3): 520–5. Doi: 10.2337/dc11-1043
7. Zhou X., Zhang C., Wu J., Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 99: 200–8. Doi: 10.1016/j.diabres.2012.11.012
8. Yang G.H., Wu J.S., Yang Y.C., Huang Y.H., Lu F.H., Chang C.J. Gastric *Helicobacter pylori* infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29: 1794–9. Doi: 10.1111/jgh.12617
9. Bajaj S., Rekwil L., Misra S.P., Misra V., Yadav R.K., Srivastava A. Association of *Helicobacter pylori* infection with type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014; 18: 694–9.
10. Franceschi F., Gasbarrini A., Polyzos S.A., Kountouras J. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2015; 20(S1): 40–6. Doi: 10.1111/hel.12256
11. Tsay F-W., Hsu P-I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci*. 2018; 25: 65.
12. Ibrahim A., Zaher T., Ghonemy T.A., El-Azim S.A., El-Azim M.A., Ramadan A. Impact of cytotoxin-associated gene A of *Helicobacter pylori* strains on microalbuminuria in type 2 diabetes. *Saud J Kidney Dis Transpl*. 2010; 21(4): 694–700. Doi: 10.4314/ajnt.v3i2.58892
13. Buzas G.M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5226–34. Doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5226
14. Marietti M., Gasbarrini A., Saracco G., Pellicano R. *Helicobacter pylori* infection and diabetes mellitus: the 2013 state of art. *Panminerva Med*. 2013; 55(3): 277–81.
15. Oluoyemi A., Anomneze E., Smith S., Fasanmade O. Prevalence of a marker of active *Helicobacter pylori* infection among patients with type 2 diabetes mellitus in Lagos, Nigeria. *BMC Res Notes*. 2012; 5: 84. Doi: 10.1186/1756-0500-5-284

16. Sotuneh N., Hosseini S.R., Shokri-Shiravi J., Bijani A., Ghadimi R. *Helicobacter pylori* infection and metabolic parameters: is there association in elderly population? *Int J Prev Med.* 2014; 5(12): 1537-52.
17. Niemelä S., Kartiunen T., Korhonen H., Läärä H., Kartiunen R., Ikäheimo M., Kesäniemi Y.A. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary artery disease by modifying serum lipid concentration? *Heart.* 1996; 75: 573-5.
18. Sharnagl H., Kist M., Grawitz A.B., Koenig W., Wieland H., Marz W. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 219-20.
19. Satoh H., Saiyo Y., Yoshioka E., Tsutsui H. *Helicobacter pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17: 1041-8.
20. Kim H.-L., Jeon H.H., Park I.Y., Choi J.M., Kang J.S., Min K.-W. *Helicobacter pylori* infection is associated with elevated low density lipoprotein cholesterol levels in elderly Koreans. *J Korea Med Sci.* 2011; 26(5): 654-8. Doi: 10.3346/jkms.2011.26.5.654
21. Nam S.Y., Ryu K.H., Park B.J., Park S. Effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on lipid profiles and cardiovascular diseases. *Helicobacter.* 2014; 20(2): 125-32. Doi: 10.1111/hel.12182
22. Gravina A.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguerzio C., Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(29): 3204-21.
23. Chen T.P., Hung H.F., Chen M.K., Lai H.H., Hsu W.F., Huang K.C., Yang K.C. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with metabolic syndrome in Taiwanese adults: A cross-sectional study. *Helicobacter.* 2015; 20: 184-91.
24. Sotuneh N., Hosseini S.R., Shokri-Shirvani J., Bijani A., Ghadimi R. *Helicobacter pylori* infection and metabolic parameters: is there an association in elderly population? *Int J Prev Med.* 2014; 5(12): 1537-42.
25. Cho I., Blaser M.J., Francois F., Mathew J.P., Ye X.Y., Goldberg J.D. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States. Data from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol.* 2005; 162: 579-84.
26. Wu M.S., Lee W.J., Wang H.H., Huang S.P., Lin J.T. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1552-5.
27. Lender N., Talley N.J., Enck P., Haag S., Zipfel S., Morrison M., Holtmann G.J. Review article: associations between *Helicobacter pylori* and obesity – an ecological study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2014; (40)1: 24-31.
28. Arslan E., Atilgan H., Yavasoglu I. The prevalence of *Helicobacter pylori* in obese subjects. *Eur J Intern Med.* 2009; 20: 695-7.
29. Yang G.H., Wu J.S., Yang Y.C., Huang Y.H., Lu F.H., Chang C.J. Obesity associated with increased risk of gastric *Helicobacter pylori* infection in an elderly Chinese population. *J Am Geriatrics Society.* 2014; 62: 190-2.
30. Zhang V., Du T., Chen Xi, Yu X., Tu L., Zhang C. Association between *Helicobacter pylori* infection and overweight or obesity in a Chinese population. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9(9): 945-53.
31. Chen L.W., Kuo S.F., Chen C.H., Chien C.H., Lin C.L., Chien R.N. A community-based study on the association between *Helicobacter pylori* infection and obesity. *Sci Rep.* 2018; 8(11): 10746. Doi:10.1038/41598-018-28792.
32. Kopacova M., Bures J., Koupil I., Rejchrt S., Vorisek V., Seifert B., Pozler O., Zivny P., Douda T., Palicka V., Holcik J. Body indices and basic vital signs in *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *Eur J Epidemiol.* 2007; 22(1): 67-75. Doi: 10.1007/s10654-006-9090-1