



## ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با عفونت‌های خارج از دستگاه گوارش

محمد درویشی<sup>۱</sup>، مجید نوری<sup>۱</sup>، محمد رضا ناظر<sup>۲</sup>، سعید سلیمان میگونی<sup>۱</sup>، مژگان فروتن<sup>۳\*</sup>

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و طب گرمسیری (IDTMRC)، گروه هوا فضا و پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

۲. گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳. گروه گوارش، مرکز تحقیقات بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد (RCGLD)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده

## اطلاعات مقاله

## تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۲۲

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۱۹

انتشار آنلاین: ۱۳۹۹/۰۷/۰۶

موضوع: باکتری‌شناسی پزشکی

## نویسنده مسئول:

مژگان فروتن، گروه گوارش، مرکز تحقیقات

بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد

(RCGLD)، دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی، تهران، ایران

ایمیل:

[drmojanfrootan@gmail.com](mailto:drmojanfrootan@gmail.com)

آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، هلیکوباکتر پیلوری (*H. pylori*) را به عنوان اصلی‌ترین کارسینوژن سرطان معده انسان در نظر گرفته است. عفونت حاصل از *H. pylori* دلیل اصلی بیماری ورم معده مزمن، زخم معده، زخم دوازدهه، آدنوکارسینوما معده و لنفوم بافت لنفوئیدی است. علاوه بر این شواهد رو به رشد نشان می‌دهد که *H. pylori* با دخالت در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی، بروز بسیاری از بیماری‌های خارج گوارشی را تعیین و یا تحت تاثیر قرار می‌دهد. نقش *H. pylori* در کمبود ویتامین B12، آنمی فقر آهن (IDA)، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP) قبلاً شناخته شده است. شواهد تازه نشان می‌دهد که *H. pylori* ممکن است در افزایش ابتلا به بیماری‌های سندرم حاد کرونوری، مقاومت به انسولین، بیماری‌های عصبی و دیگر اختلالات که قبلاً با شرایط دیگر در ارتباط بود، موثر باشد. مکانیسم‌های متعددی برای عمل *H. pylori* از جمله القای التهاب مزمن با درجه پایین و وقوع مکانیسم‌های تقلید مولکولی در نظر گرفته شده است. در این مقاله مروری در مورد مهمترین بیماری‌های مرتبط با عفونت *H. pylori* (به خصوص بیماری‌های خارج گوارشی) و نقش *H. pylori* در این بیماری‌ها بحث شده است.

کلیدواژه‌ها: هلیکوباکتر پیلوری، بیماری‌های گوارشی، بیماری‌های خارج گوارشی، فاکتورهای بیماری‌زایی

کپی‌رایت © مجله میکروبیولوژی پزشکی ایران: دسترسی آزاد؛ کپی برداری، توزیع و نشر برای استفاده غیرتجاری با ذکر منبع آزاد است.

## مقدمه

*pylori* با داشتن ویژگی‌های خاص توانایی تغییر محیط و کاهش اسیدیته را دارد (۷، ۸). بسیاری از بیماری‌های دستگاه گوارشی از جمله بیماری گاستریت، دیس‌پپسیس، زخم پپتیک، زخم دوازدهه، لنفوما بافت لنفوئیدی همراه مخاط معده MALT (Lymphoma) و آدنوکارسینوما معده به شدت با عفونت حاصل از *H. pylori* مرتبط است (۵، ۹). آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) در سال ۱۹۹۴، *H. pylori* را در گروه اول کارسینوژن‌های (به طور مشخص به معنی سرطان‌زا) سرطان معده انسان طبقه‌بندی کرد. عفونت مزمن *H. pylori* در بافت معده منجر به ایجاد یک محیط سرطان‌زا یا التهاب مزمن می‌شود که نهایتاً منجر به سرطان معده می‌شود (۱). شیوع عفونت‌های حاصل از این پاتوژن در کشورهای مختلف متفاوت است، به عنوان مثال در کشورهای آمریکای لاتین (۸۳-۷۵ درصد) شیوع آن بالا و برعکس در کشور ژاپن (۳۹/۶) و ایالات متحده آمریکا (۱۷/۱) شیوع آن پایین است (۹). عفونت *H. pylori* و انتقال آن با وضعیت اقتصادی-اجتماعی

هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori* or *H. pylori*) باکتری گرم منفی مارپیچی شکل است که برای اولین بار در سال ۱۹۸۲ توسط Robin Warren و Barry Marshall که در همان سال جایزه نوبل را دریافت کردند، کشف شد (۱، ۲). این پاتوژن از لحاظ ایجاد عفونت در انسان به عنوان یکی از موفق‌ترین پاتوژن‌ها شناخته شده که در حدود ۶۰-۵۰ درصد از جمعیت جهان (در حدود ۴/۴ میلیارد نفر در سال ۲۰۱۵) را تحت تاثیر قرار داده است (۳-۵). معده زیستگاه اصلی باکتری *H. pylori* است اما ممکن است زیستگاه آن به دوازدهه پروگزیمال یا دیستال ازوفاگوس در حضور متاپلازی معده گسترش پیدا کند (۶). *H. pylori* به میزان زیادی جهت حضور در معده انسان سازگار شده است در حالی که بسیاری از باکتری‌ها توانایی حضور در معده انسان را ندارند. عوامل متعددی از جمله اسیدیته، پرستالیز، قابلیت دسترسی مواد مغذی، ایمنی ذاتی و اکتسابی میزبان و رقابت بین میکروب‌ها، حضور باکتری‌ها را در معده انسان محدود می‌کنند. *H.*

خارج از دستگاه گوارش با استفاده از کلمات کلیدی هلیکوباکتر پیلوری، بیماری‌های گوارشی، بیماری‌های خارج گوارشی، فاکتورهای بیماری-زایی جستجو انجام شد که از مجموع ۲۱۰ مقاله ۵۱ مقاله که از نظر پوشش موضوع و ساختار محتوایی و وجه ارتباط مناسب بودند در این مقاله بررسی شدند.

### مروری کلی بر فاکتورهای بیماری‌زایی و عفونت *H. pylori*

*H. pylori* پس از ورود به معده میزبان از فعالیت اوره‌آز جهت خنثی کردن شرایط اسیدی معده استفاده می‌کند (۶). پس از ورود، این باکتری ممکن است فاکتورهای بیماری‌زایی مرتبط با التهاب و علائم التهابی را در بیماران آلوده بیان کند. فاکتورهای اصلی بیماری‌زایی *H. pylori* شامل گاما گلوتامیل ترانس‌پپتیداز (GGT)، محصول ژن A وابسته به سیتوتوکسین (CagA) و سیتوتوکسین A واکوئل‌زا (VacA) که باعث آسیب به بافت‌های میزبان می‌شود، هستند. محصولات حاصل از این فاکتورهای توسط *H. pylori* به داخل سلول‌های میزبان ترشح می‌شود (۱۲). مطالعات قبلی تا حدودی نشان داده است که CagA ممکن است در تولید IL-8 و فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا-B (NF- $\kappa$ B) نقش مهمی داشته باشد. علاوه بر این بیان CagA باعث القای تولید IL-8 و انتقال NF- $\kappa$ B در سلول‌های اپیتلیال معده می‌شود. باکتری *H. pylori* قادر به القای واکوئل‌سازی داخل سلولی در سلول‌های اپیتلیال معده است. از این رو فرض شده است که در آسیب به معده و مخاط دوازدهه که نهایتاً منجر به تشکیل زخم باشند، سهمی باشد. بنابراین فاکتورهای بیماری‌زایی VacA و CagA در روند ایجاد عفونت و بیماری‌زایی *H. pylori* نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند (۹). فاکتورهای دیگر از جمله فاکتور چسبان Bab2، پروتئین التهابی بیرونی (oipA)، ادهسیون متصل شونده به اسید سالسیلیک (sabA)، فاکتور iceA و ژن توسعه دهنده زخم دوازدهه (dupA) در کلونیزاسیون مخاطی موثر هستند. علاوه بر این فاکتورها در روند بیماری‌زایی لایه اپیتلیوم معده که رابط اصلی بین *H. pylori* و میزبان را تشکیل می‌دهد، سایتوکاین‌ها (Cytokine) را برای شروع ایمنی ذاتی و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها ترشح می‌کند و نهایتاً منجر به بیماری‌های بالینی مانند گاستریت و زخم می‌شود. به صورت خلاصه چهار مرحله جهت استقرار و بیماری‌زایی *H. pylori* ضروری است: ۱- بقا در شرایط اسیدی معده ۲- حرکت به سمت سلول‌های اپیتلیوم به واسطه ناژک ۳- اتصال به گیرنده‌های میزبان به واسطه فاکتورهای چسبندگی ۴- ایجاد آسیب بافتی به واسطه فاکتورهای بیماری‌زایی. این مراحل در شکل یک نشان داده شده است (۹، ۱۲، ۱۳).

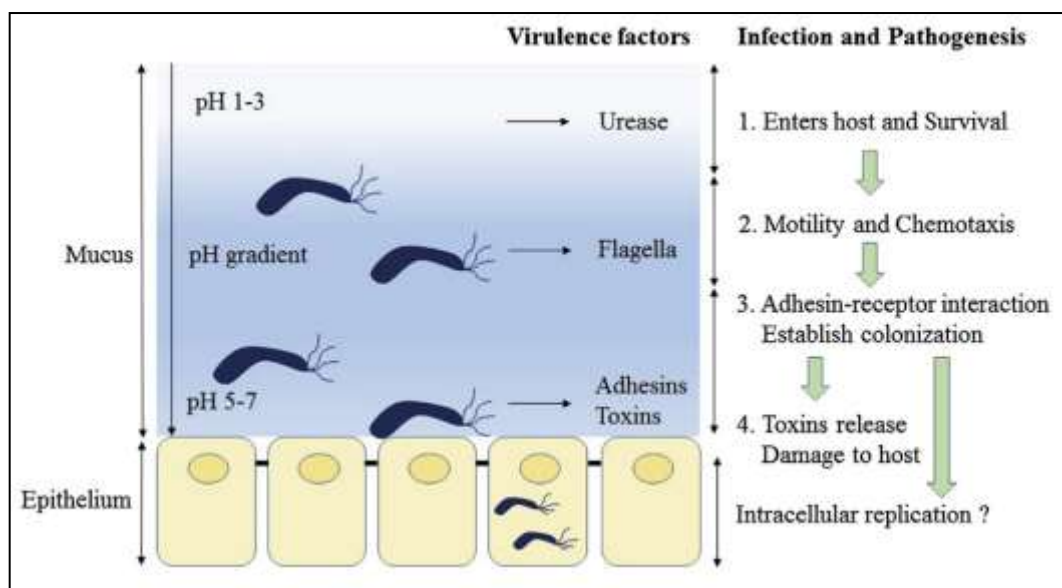
ضعیف مانند بهداشت ضعیف، آلودگی آب، سبک زندگی غلط، رژیم غذایی ضعیف، استعمال دخانیات و عدم فعالیت فیزیکی ارتباط دارد (۱).

نتایج حاصل از مطالعات مختلف نشان داده است که *H. pylori* همچنین با بیماری‌ها و اختلال‌های خارج گوارشی مرتبط است. اولین گروه از این بیماری‌ها پروفایل‌های متابولیکی غیر معمول از جمله مقاومت به انسولین، دیابت، فشار خون بالا، چاقی و دیس‌لیپیدی است که همگی جزء سندرم متابولیک هستند. در نتیجه پروفایل‌های غیرطبیعی به طور پیچیده‌ای منجر به افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی به وسیله آترواسکلروز و اختلال‌های عروقی می‌شوند. گروه دوم از این بیماری‌ها، اختلال‌های مرتبط با پاسخ سیستم ایمنی از جمله بیماری‌های خود ایمنی تیروئید (ATDs)، بیماری اتوپیک، کهیر و آسم است. گروه سوم از این بیماری‌ها شامل، آنمی فقر آهن، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP)، میگرن، کمبود ویتامین B12، گلوکوم و تهوع و استفراغ شدید است (۱۰). مکانیسم پیشنهادی برای این بیماری‌ها به این صورت است که عفونت مزمن *H. pylori* منجر به القای التهاب مزمن به عنوان یک پاسخ بیولوژیکی پیچیده بافتی می‌شود. فاکتورهای التهابی از جمله سیتوکینز اینترلوکین (IL) و فاکتور نکروز توموری (TNF) که بطور اختصاصی توسط التهاب مزمن با درجه پایین که در مسیرهای التهاب عفونی در بیماری‌زایی گاستریت، آترواسکلروز، سندرم متابولیک، چاقی و دیابت رایج است، القا می‌شود. این فاکتورهای التهابی که از مخاط معده ملتهب تولید می‌شود، به صورت پیوسته به داخل گردش خون ترشح می‌شود و از این طریق پروفایل متابولیکی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بنابراین التهاب مزمن با درجه پایین توسط عفونت *H. pylori* ممکن است باعث القای بیماری‌های خارج گوارشی به دلیل اثر سایتوکاین القا شده توسط *H. pylori* شود (۱).

۱۰، ۱۱). مطالعات متعدد در سال‌های اخیر نشان دهنده اهمیت مطالعه بیماری‌های گوارشی و خارج گوارشی مرتبط با عفونت‌های *H. pylori* است. تیم تحقیقاتی ما در این مقاله مروری مهمترین بیماری‌های مرتبط با عفونت *H. pylori* (بخصوص بیماری‌های خارج گوارشی مرتبط با آن) را معرفی کرده و در مورد نقش *H. pylori* در بیماری‌های خارج گوارشی بحث خواهد کرد.

### روش پژوهش

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با عفونت‌های خارج از دستگاه گوارش به کمک طبقه بندی موضوعات تحقیق شده از سال ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۹ پرداخت. این ارزیابی در سال ۱۳۹۹ انجام و برای دستیابی به مقالات مورد نظر از پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Medline، Cochran Library، WHO، Iranmedex استفاده شد. برای جمع‌آوری اطلاعات در حیطه ارتباط هلیکوباکتر پیلوری با عفونت‌های



شکل ۱. دیاگرام شماتیک از بیماری‌زایی و عفونت *H. pylori* (۹)

### اپیدمیولوژی و تاریخچه طبیعی

سیر بالینی عفونت *H. pylori* بسیار متغیر بوده و تحت تاثیر میزبان و عوامل میکروبی قرار می‌گیرد. الگو و توزیع التهاب معده به شدت با خطر عواقب بالینی یعنی زخم‌های دوازده و معده، اتروفی مخاطی، سرطان معده یا لنفوم معده همبستگی دارد (۱۶). بیماران مبتلا به آنترال-پره‌دامینانت گاستریت، شایع‌ترین نوع گاستریت *H. pylori* مستعد ابتلا به زخم‌های دوازدهه هستند، در حالی که بیماران مبتلا به کورپوس-پره‌دامینانت گاستریت و آتروفیک مولتی-فوکو بیشتر احتمال ابتلا به زخم‌های معده، آتروفی معده، متاپلازی روده و در نهایت سرطان معده را دارند. آندروکارسینوما معده بر اثر عفونت *H. pylori* به ترتیب از التهاب معده شروع شده و نهایتاً به آتروفی، متاپلازی روده، دیسپلازی و سرطان معده ختم می‌شود. *H. pylori* مسئول اکثر زخم‌های معده و دوازدهه است. خطر ابتلا به زخم معده در یک شخص آلوده به *H. pylori* از سه درصد در ایالات متحده تا ۲۵ درصد در ژاپن متغیر است. سرطان معده دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان است. شواهد زیادی مبنی بر اینکه *H. pylori* خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می‌دهد وجود دارد، بطوری که در سال ۱۹۹۴ به صورت قطعی به عنوان کارسینوژن نوع یک طبقه‌بندی شد (۸، ۱۲، ۱۵، ۱۷).

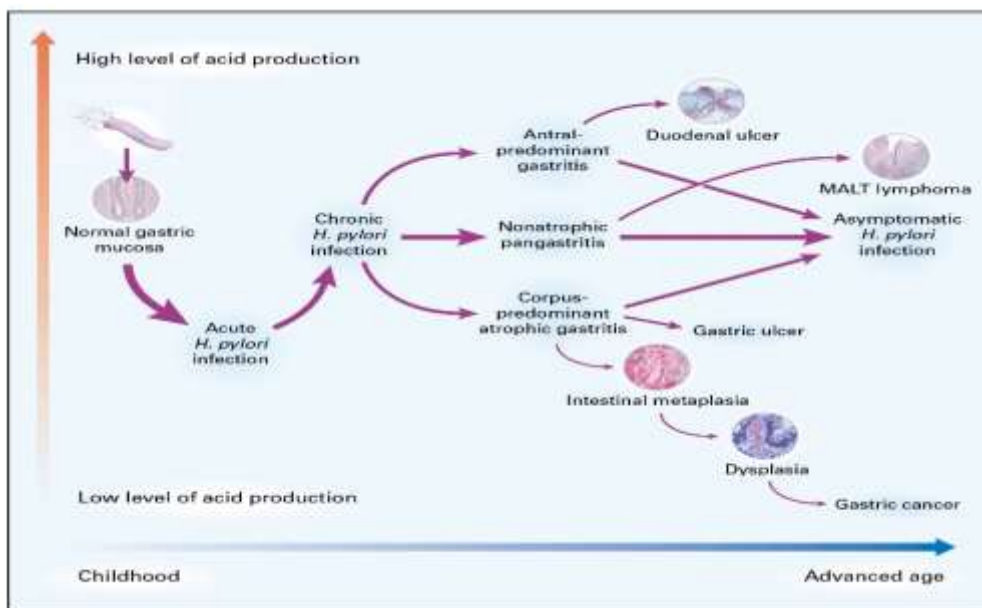
کاهش پیوسته شیوع عفونت *H. pylori* و بروز سرطان معده در بیشتر جمعیت‌ها به خصوص در جوامع ثروتمند غربی در دهه‌های اخیر مشاهده شده است. در جوامع مختلف ژنوتیپ‌های غالب باکتریایی نیز بسیار متفاوت است. جوامعی که ریسک ابتلا به سرطان معده بالاتری را نسبت به جوامع دیگر دارند، سویه‌های دارای قدرت بیماری‌زایی بالاتر را در خود جای داده‌اند (۱۴). در بعضی از افراد بیشتر از یک سویه که داری قدرت بیماری‌زایی متفاوتی هستند در مخاط معده استقرار پیدا کرده‌اند. در این جوامع همزمان با کاهش نرخ سرطان و شیوع عفونت تغییرات بزرگ از جمله توسعه اقتصادی اتفاق افتاده است. که از مهمترین آن‌ها می‌توان به بهبود وضعیت بهداشتی منازل، کاهش جمعیت خانواده، ازدحام کمتر منازل، تغییر در عادت غذایی از جمله مصرف کمتر نمک و مصرف بیشتر سبزیجات تازه و میوه، بهبود وسایل سرمایشی و کنترل بیماری‌های عفونی اشاره کرد. استفاده بیش از حد و روزافزون از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان دیگر بیماری‌های عفونی ممکن است آثار ناخواسته بر شیوع عفونت *H. pylori* داشته باشد (۱۲، ۱۵).



شکل ۲. شیوع سرطان معده در سال ۲۰۱۲ (۱۵).

دیواره یا لنفادنوپاتی)، به احتمال زیاد نیازمند درمان لنفوم هستند. بیماران مبتلا به متاپلازی روده باید برای عفونت با *H. pylori* آزمایش و درمان شوند، زیرا متاپلازی روده یک خطر مستقل برای بدخیمی معده است. پس از ریشه‌کن کردن باکتری احتمال برگشت لنفوم گاستریک (MALT) در حدود ۷۰-۸۰ درصد است (۵، ۸، ۱۲، ۱۵).

مطالعات نشان داده که تقریباً تمامی بیماران مبتلا به لنفوم گاستریک MALT آلوده به *H. pylori* بوده‌اند، یعنی عفونت حاصل از *H. pylori* بطور قابل توجهی خطر ابتلا به لنفوم گاستریک MALT را افزایش می‌دهد. بیمارانی که در مراحل اولیه بیماری هستند به احتمال زیاد با درمان به وسیله آنتی‌بیوتیک‌ها بصورت کامل بهبود پیدا کنند، اما افرادی که در مراحل پیشرفته بیماری هستند (زخم‌ها، ضایعه توده ساب‌موکوسیال، حمله به



شکل ۳. سیر طبیعی عفونت *H. pylori* (۱۷).

نوروزنیک، تنفسی و سایر اختلال‌ها در ارتباط باشد. مکانیسم‌های بیماری‌زایی مختلفی از جمله القای التهاب مزمن با درجه پایین و وقوع مکانیسم‌های تقلید مولکولی در این زمینه مطرح شده است (۱۱، ۲۲).

### بیماری‌های خارج گوارشی

#### بیماری‌های قلبی-عروقی

مقاله‌ای که اخیراً توسط Wang و همکاران (۲۰۱۸) منتشر شده، ارتباط بین عفونت *H. pylori* و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی (CHD) را مورد بررسی قرار داده است. آن‌ها یک مطالعه بزرگ گروهی را با استفاده از پایگاه‌داده بهداشت ملی تایوان طراحی کرده و در حدود ۳۷۱۳ بیمار مبتلا به بیماری زخم پپتیک که با مواد ضد *H. pylori* درمان شده بودند را با داده‌های موجود افرادی که برای این باکتری تحت درمان قرار نگرفته بودند، مقایسه کردند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که در افراد مبتلا به عفونت *H. pylori* که در آن‌ها درمان ریشه‌کنی انجام شده است، میزان مرگ و میر کاهش پیدا کرده است (۲۳). Lai و همکاران (۲۰۱۵) در یک مطالعه کوهورت به وضوح نشان دادند که عفونت *H. pylori* بطور قابل توجهی خطر ابتلا به سندرم کرونر حاد را حتی پس از تعدیل برای عوامل بیماری‌زا افزایش می‌دهد و با افزایش سن کلی افزایش پیدا می‌کند (۲۴). نتایج مطالعات Hughes (۲۰۱۴) بر روی یک گروه نظامی متولد دهه ۱۹۳۰ نشان دهنده کاهش همزمان شیوع حمله قلبی و زخم‌های دوازدهه بوده است. نویسنده این مقاله به این نتیجه رسید که زخم دوازدهه به شدت با عفونت *H. pylori* مرتبط است و یکی از دلایل کاهش حملات قلبی را ریشه‌کنی باکتری *H. pylori* عنوان کرده است (۲۵). از آنجایی که التهاب نقش کلیدی در بی‌ثباتی پلاک‌های آترواسکلروز دارد، به نظر می‌رسد که سطح بالای IL-6 سرمی بطور قابل توجهی با عفونت *H. pylori* مرتبط است و احتمالاً نقش مهمی در بیماری ایسکمیک قلبی داشته باشد. مطالعات دیگر نیز نچرا آنسولین؟شان دهنده بالا بودن سطح IL-6 و پپتید ناتریوریتیک نوع B (peptide natriuretic) (بیومارکرهای نارسایی قلبی) در خون بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر که به سویه‌های مثبت CagA آلوده بودند، بوده است (۱۱).

#### دیابت و مقاومت به انسولین

مقاومت به انسولین (IR) یکی از مهمترین عوامل بیماری‌زایی دیابت ملیتوس نوع دو است (۱). ارتباط بین *H. pylori* و دیابت ملیتوس برای اولین بار در سال ۱۹۸۹ مورد بکحدوده سنیررسی قرار گرفت و مشخص شد که شیوع عفونت *H. pylori* در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس بیشتر از افراد کنترل بود (۶۲ درصد در مقابل ۲۱ درصد). در

تخمین زده شده که در حدود ۵ درصد از افراد مبتلا به دیس-پپسی (بیشتر آن‌ها از نوع عملکردی بودند) در جامعه به علت عفونت-های ناشی از *H. pylori* بوده است. بیماران مبتلا به *H. pylori* ممکن است دارای علائم دیس‌پپسی بدون حضور ضایعات ماکروسکوپی در گاستروئودنال مخاط باشند. چنین شرایطی به عنوان اختلال عملکردی دیس‌پپسی شناخته شده و مکانیسم‌های مختلف پاتوژنیک درگیر هستند. نتایج حاصل از آزمایشات مختلف و داده‌های چندین مطالعه متا-آنالیز نشان داده است که از نظر آماری ریشه‌کنی *H. pylori* جهت بهبود علائم دیس‌پپسی، در مقایسه با پلاسبو بر تاریخچه طبیعی دیسپلازی عملکردی تاثیر بهتر داشته و مقرون به صرفه بوده است. دلایل برگشت علائم دیس‌پپسی در برخی از بیماران پس از ریشه‌کنی *H. pylori* هنوز بطور کامل مشخص نشده است (۱۲، ۱۵، ۱۸).

بیماری رفلاکس معده (GERD) یک اختلال چند فاکتوری است که منجر به ریفلاکس اسید معده به داخل مری شده و منجر به آسیب بافتی و علائمی مانند سوزش و استفراغ می‌شود. افزایش شیوع علائم GERD بیانگر کاهش شیوع *H. pylori* و زخم پپتیک است. ارتباط دقیق بین عفونت *H. pylori* و GERD پیچیده به نظر می‌رسد. با این حال شواهد کنونی، نتیجه قطعی در مورد اینکه آیا بیماران مبتلا به عفونت *H. pylori* دارای علائم مشابه با بیماران غیر عفونی است، را نمی‌پذیرد (۱۹، ۲۰). مطالعات انجام شده تا به امروز نشان داده است که درمان عفونت *H. pylori* منجر به بدتر شد GERD می‌شود. یکی از نظریه‌های که نشان دهنده ارتباط دقیق بین عفونت *H. pylori* و GERD این است که با توجه به القای آتروفی معده توسط باکتری و فقدان اسید معده ناشی از آن، توسعه GERD در افراد کمتر شده که یک خطر بالقوه برای بیماری مری بارت و آندوکارسینومای مری است. بنابراین نگرانی این است که ریشه‌کنی ممکن است باعث شیوع علائم GERD شده و ممکن است باعث شیوع آندوکارسینومای مری در سراسر جهان شود (۱۵، ۲۱).

بیماری‌های خارج گوارشی مرتبط با عفونت *H. pylori* در چند سال اخیر توجه بسیاری از دانشمندان سراسر دنیا را به خود جلب کرده است. در حقیقت *H. pylori* ممکن است با بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی داخل و خارج گوارشی در ارتباط باشد و به احتمال زیاد بروز بسیاری از بیماری‌های خارج گوارشی را تعیین و تحت تاثیر قرار می‌دهد. این در حالی است که نقش آن در بیماری پورپورای ترومبوتیک ایدیوپاتیک و کم خونی سیدروپنیک قبلاً مشخص شده است. شواهد تازه نشان می‌دهند که *H. pylori* ممکن است خطر ابتلا به سندرم کرونری حاد را افزایش داده و با مقاومت به انسولین، بیماری‌های



## سندرم متابولیک (MetS)

سندرم متابولیک (MetS) با مجموعه‌ای از اختلال‌های متابولیکی توصیف شده و به عنوان یکی از فاکتور خطر برای بیماری‌های مختلف دستگاه گوارشی و همچنین بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود. MetS که به عنوان سندرم X و سندرم مقاومت به انسولین نیز شناخته می‌شود، بطور پیوسته در سراسر جهان در حال افزایش بوده و بار قابل توجهی بر سلامت عمومی گذاشته است (۳۱) - (۳۳). MetS به IR بسیار مرتبط بوده بطوری که به عنوان یکی از مکانیسم‌های بروز MetS شناخته می‌شود. همچنین *H. pylori* نیز یکی از مکانیسم‌های است که در توسعه MetS مشارکت دارد. نتایج حاصل از مطالعات مختلف بیانگر شیوع جهانی عفونت *H. pylori* و MetS بوده و شواهد روبه رشدی بیانگر ارتباط بالقوه بین عفونت *H. pylori* با سندرم IR و MetS است. این شواهد نشان دهنده ارتباط این سندرم‌ها با بیماری‌هایی از قبیل دیابت ملیتوس نوع ۲، چاقی آبدومینال، دیس-لیپیدی، فشار خون بالا، بیماری کبدی چربی غیرالکلی (NAFLD) (Nonalcoholic fatty liver disease) و بیماری‌های قلبی عروقی بوده است.

Nabipour و همکاران (۲۰۰۶) برای اولین بار در سال ۲۰۰۶ ارتباط بین عفونت *H. pylori* و MetS را مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج این ارزیابی نشان داد که گروه آلوده به *H. pylori* در مقایسه با افراد سالم ۱/۵ برابر بیشتر در معرض ابتلا به MetS قرار دارند (۳۴). Chen و همکاران (۲۰۱۵) با استفاده از تست تنفسی اوره و تشخیص هیستولوژیکی *H. pylori* نشان داده‌اند که شیوع MetS در افراد آلوده به *H. pylori* نسبت افراد غیرآلوده در هر دو جنس مرد و زن بالاتر بود (۳۵). Polyzos و همکاران (۲۰۱۱) نیز در یک بررسی سیستماتیک ارتباط بین *H. pylori* و IR را گزارش کردند (۳۶). ارتباط بین ریشه-کنی *H. pylori* و برگشت MetS به منظور ارزیابی اثر عفونت *H. pylori* بر بیماری‌زایی MetS در میان سیاه پوستان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این آزمایش نشان داد که سه مولفه از جمله گلوکز پلاسما، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و سطح HDL-کلسترول در مقایسه با مقادیر پایه پس از سه هفته از ریشه کنی *H. pylori* بهبود پیدا کرد (۱).

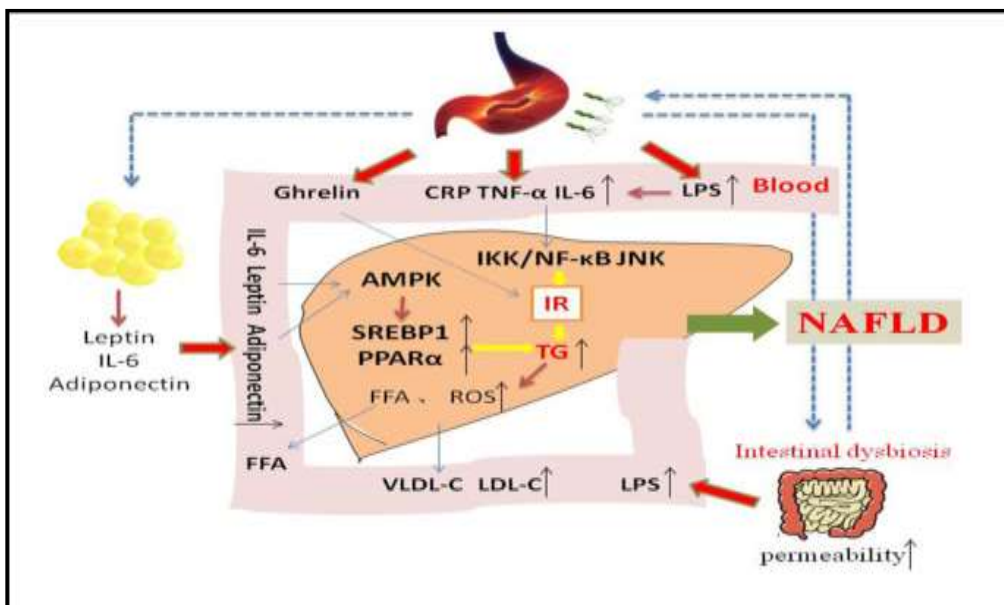
مقاله مروری تحت عنوان "نقش احتمالی عفونت *H. pylori* در بیماری NAFLD که توسط Chen و همکاران (۲۰۱۷) در سال‌های اخیر چاپ شده است به خوبی نشان دهنده مکانیسمی است که توسط آن عفونت *H. pylori* در توسعه بیماری NAFLD مشارکت دارد. IR به عنوان بخش مهمی از توسعه بیماری NAFLD در نظر گرفته

یک مقاله سیستماتیک مروری که در سال ۲۰۱۱ چاپ شد، امتیاز بسیار معنی‌دار در مدل هموستاتیک ارزیابی مقاومت به انسولین در افراد آلوده به عفونت *H. pylori* نسبت به افراد غیر آلوده در هفت آنالیز مقطعی گزارش شد (۲۶). Yang و همکاران (۲۰۱۴) نیز همبستگی معنی-داری را بین عفونت *H. pylori* و دیابت را با مطالعه ۱۲۸۵ نفر در محدوده سنی ۸۵-۱۹ سال گزارش کردند و همسو با این محققین، نتایج مشابهی توسط محققین هندی گزارش شد (۲۷). عفونت *H. pylori* به طور معنی‌داری باعث بدتر شدن کنترل گلیسمیک در بیماران مبتلا به دیابت می‌شود. علاوه بر این محققین دیگری به منظور درک نقش احتمالی *H. pylori* در مقاومت به انسولین مشخص کردند که شیوع دیابت در بیماران مبتلا به عفونت *H. pylori* بیشتر بوده و یک همبستگی مثبت بین عفونت *H. pylori* با مقاومت به انسولین وجود دارد (۱۱، ۲۸). مکانیسم بالقوه پیشنهاد شده به این صورت است که لیپوپولی‌ساکاریدهای *H. pylori* باعث فعال شدن گیرنده‌های Toll-like receptor که اغلب در ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک بیان می‌شود، شده و متعاقباً منجر به برداشت انرژی، تجمع چربی و در نهایت IR می‌شود. در التهاب‌های شدید، سیتوکین‌ها اثر انسولین بر گیرنده خود را از طریق فسفریلاسیون رزیدیو سرین در گیرنده انسولین مهار کرده و متعاقباً منجر به مقاومت و عدم حساسیت به انسولین می‌شوند (۱).

علی رغم وجود ارتباط معنی‌دار بین عفونت *H. pylori* و دیابت اما بین محققین بر سر این موضوع اختلاف نظر وجود دارد. دلیل این اختلاف نظر نتایج متفاوت در مقایسه سطح دیابت قبل و بعد از ریشه-کنی *H. pylori* در آزمایشات مختلف است. آزمایش مختلفی وجود دارد که بیشتر آن‌ها اثرات مفید ریشه‌کنی *H. pylori* در کاهش میزان دیابت را گزارش کرده‌اند، اما گزارش‌های دیگر نشان دهنده عدم ارتباط و عدم تغییر سطح IR و دیابت قبل و بعد از ریشه‌کنی است (۱، ۱۱، ۲۹). شواهد متعددی مبنی بر افزایش حساسیت به عفونت در بیماران دیابتی است. اختلال‌های ایمنی هومورال و سلولی القا شده توسط دیابت ممکن است حساسیت فرد به عفونت *H. pylori* را افزایش دهد. از طرف دیگر بیماری دیابت باعث کاهش میزان تحرکات گوارشی و ترشح اسید شده که این امر ممکن است باعث ارتقاء کلونیزاسیون *H. pylori* و میزان عفونت در روده شود. همچنین تغییر متابولیسم گلوکز ممکن است منجر به تغییرات شیمیایی در موکوس گاستریک شده که متعاقب آن کلونیزاسیون *H. pylori* ارتقا پیدا می‌کند. علاوه بر این افراد مبتلا به دیابت نسب به افراد دیگر بیشتر در معرض پاتوژن‌های بیماری‌زا در محیط بیمارستان قرار می‌گیرند (۳۰).

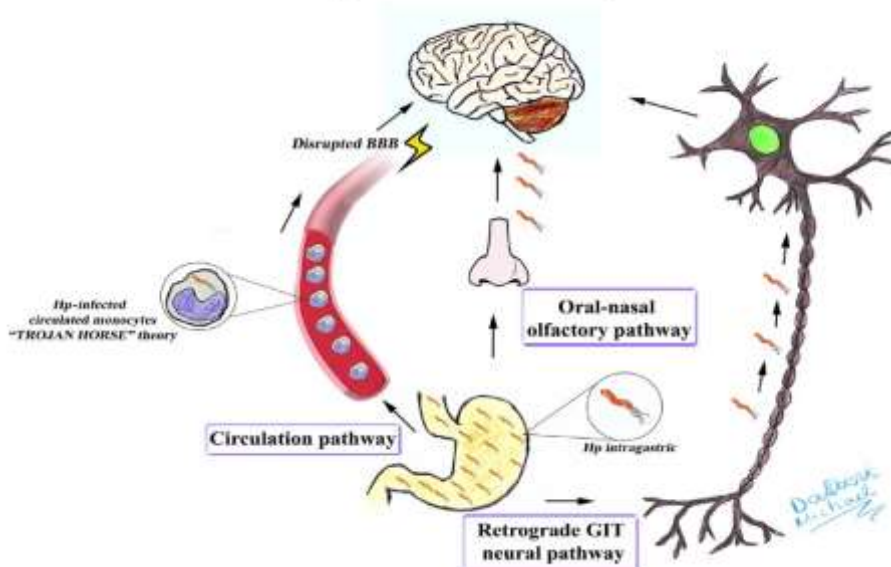
شده و مطالعات بسیار زیادی نیز تایید کننده نقش مهم عفونت *H. pylori* در توسعه IR بوده است. عفونت *H. pylori* می تواند باعث افزایش التهاب مزمن با درجه پایین شده و سطح فاکتورهای ضدالتهابی از جمله TNF- $\alpha$  و IL-6 را افزایش داده و متعاقب آن باعث فعال شدن IKK/NF- $\kappa$ B شده که منجر به IR می شود. عفونت *H. pylori* همچنین ممکن است چربی سفید را برای آزادسازی لپتین مهار کند که منجر به افزایش فعالیت دسچوراز استرویل-CoA (desaturase CoA stearoyl) CoA- می شود.

کبدی (SCDI) کبد شده و در نتیجه رسوب چربی و VLDL-C در بافت های کبدی را تسریع می کند (شکل ۴). با توجه به تعامل روده و معده، عفونت *H. pylori* ممکن است منجر به بیماری های گوارشی دیگر شود (۳۷). Chen و همکاران (۲۰۱۹) نیز در مقاله مروری خود عنوان کردند که افراد مبتلا به آلودگی *H. pylori* نسبت به افرادی که به این باکتری آلوده نیستند، بیشتر مستعد ابتلا به NAFLD هستند (۳۸).



شکل ۴. نقش احتمالی عفونت *H. pylori* در بیماری NAFLD (۳۸).

### Proposed entrance of *Hp* in CNS



شکل ۵. نمایش شماتیک از سه تئوری که بطور مکانیکی امکان ورود *H. pylori* را به CNS توضیح می دهد (۴۰).

## بیماری‌های نوروزنیک

## بیماری آلزایمر

بطور انتخابی بر روی اعصاب بینایی و طناب نخاعی تاثیر می‌گذارد. عفونت مزمن ممکن است در توسعه نورومیلیت اپتیکا از طریق تقلید مولکولی بین AQP4-انسانی و AQP4-باکتریایی تاثیر بگذارد. علاوه بر این پروتئین فعال کننده نوتروفیلی *H. pylori* با القای فعال‌سازی و مهاجرت نوتروفیل‌ها در بیماری‌زایی مشارکت داشته باشد (۴۲، ۴۴).

## سکته مغزی ایسکمیک

با توجه به نتایج حاصل از مطالعات مختلف به نظر می‌رسد که برخی از عوامل عفونی در توسعه بیماری‌های عصبی از جمله سکته مغزی ایسکمیک نقش داشته باشند. همبستگی مثبت و معنی‌داری بین عفونت *H. pylori* و سکته مغزی وجود دارد. مکانیزم پاتوفیزیولوژیکی بیشتر سکته‌های مغزی، انسداد عروق مغزی و کاروتید است (۴۸). عفونت مزمن با *H. pylori* و حضور سویه‌های مثبت CagA یک ریسک فاکتور معنی‌دار برای سکته مغزی است. به طور مشابه سویه‌های CagA-مثبت *H. pylori* به طور قابل توجهی با سکته‌های آترواسکلروز در بیماران مبتلا به عفونت فعال مرتبط است. مکانیسم خطر بالای سکته مغزی ایسکمیک با عفونت مزمن *H. pylori* هنوز بطور کامل شناخته شده نیست. فرض بر این است که *H. pylori* با فعال کردن پلاکت‌ها، انعقاد را تحت تاثیر قرار می‌دهد. بر اساس نتایج حاصل از مطالعات مختلف نشان داده شده که شش ماه پس از ریشه‌کنی عفونت *H. pylori* سطح کلسترول پلاسما، کلسترول LDL، فیبرینوژن و IL-8 بطور قابل توجهی پایین‌تر از بیماران کنترل و آلوده به عفونت *H. pylori* که دچار سکته مغزی شده‌اند، بود (۴۴، ۴۸، ۴۹).

## بیماری‌های هماتولوژیک

## آنمی فقر آهن (IDA)

ارتباط بین آنمی فقر آهن (IDA) با عفونت *H. pylori* به خوبی مشخص شده است. در سال ۱۹۹۱ برای اولین بار Blaser و همکاران ارتباط بین گاستریک هموراژیک و عفونت *H. pylori* را توصیف کردند و ارتباط احتمالی بین عفونت *H. pylori* و IDA را نشان دادند (۵۰، ۵۱). ارتباط بین عفونت *H. pylori* و IDA در کودکان و بزرگسالان در مطالعات مختلفی تایید شده است (۵۰-۵۳). اگرچه تعداد تحقیقات اندکی این ارتباط را نشان ندادند. Qu و همکاران (۲۰۱۰) یک مطالعه متاآنالیز از ۱۵ مطالعه مورد-شاهدی

آلزایمر به ویژه در کشورهای صنعتی شایع‌ترین شکل زوال عقل است که حدود ۲۰ میلیون نفر در سراسر دنیا را تحت تاثیر قرار داده است (۴۰). بیماری آلزایمر یک بیماری پیشرونده نوروزنیک است که با تلفات سیناپسی و مرگ عصبی در نتیجه تجمع خارج سلولی و داخل سلولی رسوبات بتا-آمیلوئید و توده‌های نوروفیبریلار در ناحیه‌های از مغز که جهت حافظه و فرایندهای شناختی مهم است، به وجود می‌آید. پاسخ التهابی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارد. حضور سطح بالایی از آنتی‌بادی IgG اختصاصی *H. pylori*، TNF- $\alpha$  و IL-8 در مایع مغزی-نخاعی (CSF) بیماران آلزایمری آلوده به *H. pylori* و پاسخ التهابی القا شده توسط *H. pylori* نشان دهنده توسعه بیماری آلزایمر به وسیله *H. pylori* است. این اطلاعات با نتایج حاصل از برخی مطالعات که بهبود وضعیت پارامترهای عملکردی، وضعیت شناختی و میزان بقا بیماران آلزایمری را پس از ریشه‌کنی *H. pylori* مشاهده کردند، مطابقت دارد (۴۱). گاستریت آتروفی مزمن ناشی از *H. pylori* سبب کاهش میزان غلظت ویتامین B در سرم و در نتیجه افزایش غلظت هموسیستئین می‌شود. غلظت هموسیستئین سرم با شدت زوال عقل همبستگی دارد. هموسیستئین باعث القای آسیب اکسیداتیو در مغز بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف شده است. این اطلاعات نشان می‌دهد آسیب‌های اکسیداتیو ممکن است یکی از اولین وقایع شروع و پیشرفت بیماری آلزایمر باشد (۴۱، ۴۴).

## بیماری مالتیپل اسکلروزیس

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری پیچیده، چند فاکتوری، خود ایمن با ضایعات ملتهب و دمیلینه شونده در سیستم CNS است. اتیولوژی بیماری MS هنوز به طور کامل شناخته نشده است. چندین فاکتور محیطی از جمله عوامل میکروبی، به عنوان عوامل ایجاد کننده این بیماری شناخته شده است. در میان عوامل میکروبی، *H. pylori* به عنوان عامل میکروبی محرک بیماری در نظر گرفته شده است. این فرض با شیوع و وقوع بالای علائم گوارشی در MS تایید می‌شود (۴۴، ۴۶، ۴۷). عفونت‌های *H. pylori* به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای توسعه آنتی-اکوپورین ۴ (AQP4) شناخته شده است و نتایج حاصل از برخی مطالعات تایید کننده بهبود وضعیت بیماران پس از ریشه‌کنی *H. pylori* است. نورومیلیت اپتیکا یکی از بیماری‌های التهابی است که



تولید شده است که با *H. pylori* و آنتی ژن های سطح پلاکت ها واکنش می دهد. محققین با شستن پلاکت های بیماران ITP آلوده به *H. pylori* پروتئین CagA را در ایمونوبولت ها شناسایی کردند، در حالی که در بیماران آلوده به *H. pylori* که مبتلا به ITP نبودند، شناسایی نشد. محققین دیگر نشان دادند که آنتی بادی های منوکلونال تولید شده بر علیه اوره آز *H. pylori* با GP IIb/IIIa بیان شده در سطح پلاکت ها واکنش می دهد. در حالی که این نتایج نشان دهنده تقلید مولکولی بین اجزاء *H. pylori* و آنتی ژن های سطح پلاکت ها است، اما نقش بیماری زا یی این آنتی بادی های واکنش پذیر متقابل هنوز در هاله ای از ابهام قرار دارد (۵۷). در یکی دیگر از مکانیسم های بالقوه، عفونت *H. pylori* ممکن است بالانس گیرنده  $Fc\gamma$  مربوط به مونوسیت ها/ماکروفاژها را تغییر داده و باعث تشکیل اتوآنتی بادی ها شود. مطالعه اخیر نشان داده که بیان  $Fc\gamma R II B$  در مونوسیت های در حال گردش در بیماران مبتلا به IPT که به *H. pylori* آلوده بودند، کاهش پیدا کرده است. بنابراین *H. pylori* ممکن است باعث تغییر بالانس گیرنده  $Fc\gamma$  مربوط به مونوسیت ها/ماکروفاژها از طریق تنظیم کاهشی شود (۵۱).

### کمبود ویتامین B12

ویتامین B12 کوآنزیم بسیاری از واکنش های مهم آنزیمی در بدن انسان است که منجر به سنتز DNA می شود. Lahner و همکاران (2012) ارتباط بین سطح پایین سرم ویتامین B12 با عفونت *H. pylori* را در یک بررسی سیستماتیک شامل ۱۷ مطالعه با ۲۴۵۴ بیمار، نشان دادند. هموسیستئین یکی از اجزاء مهم مسیر متابولیسم ویتامین B12 است و برخی از نویسندگان ارتباط بین سطوح پایین سرم ویتامین B12 و افزایش هموسیستئین سرم همراه با عفونت *H. pylori* را نشان داده اند. همچنین افزایش سطح سرمی ویتامین B12 و کاهش سطح سرمی هموسیستئین پس از ریشه کنی *H. pylori* گزارش شده است (۵۰، ۵۸، ۵۹).

همانطور که در قسمت های قبل توضیح داده شد عفونت *H. pylori* به شدت با گاستریت مزمن در ارتباط است و سبب اختلال در ترشح اسید معده و ترشح پپسین می شود. بنابراین عفونت *H. pylori* با جذب ناقص ویتامین B12 در مواد غذایی در ارتباط است. متابولیسم پاتوفیزیولوژیکی همبستگی بین کمبود ویتامین B12 و عفونت *H. pylori* ناشناخته است.

به منظور بررسی ارتباط بین عفونت *H. pylori* و IDA انجام دادند. در ۵ مطالعه عفونت *H. pylori* توسط آندوسکوپی و آزمایشات هیستولوژیکی تشخیص داده شده بود که در آن بیماران مبتلا به زخم معده و سرطان معده گنجانده نشد. در ۱۰ مطالعه دیگر عفونت *H. pylori* با آزمایشات سرولوژیکی و تست تنفسی اوره تایید شده بودند. داده ها با اطمینان زیاد نشان دهنده افزایش خطر ابتلا به IDA در بیماران مبتلا به عفونت *H. pylori* بود (۵۴). مطالعه اخیر نیز تایید کننده ارتباط بین عفونت *H. pylori* و IDA بوده است (۵۵). بهبود وضعیت بیماران مبتلا به IDA بعد از ریشه کنی *H. pylori* بدون استفاده از مکمل های آهن در مطالعات دیگر تایید شده است (۵۱).

*H. pylori* از طریق چندین مکانیسم منجر به IDA می شود. نخست، افزایش اتلاف آهن می تواند به دلیل گاستریت هموراژیک، بیماری زخم معده و آدنوکارسینوم معده باشد. ثانياً مشخص شده است که پروتئین CagA باکتری *H. pylori* در جذب آهن از هولوترانسفرین بینابینی مشارکت دارد. جذب آهن توسط *H. pylori* در طول رشد باکتری افزایش پیدا می کند. به طور خلاصه ارتباط *H. pylori* و IDA در مطالعات مختلف ثابت شده است و در حال حاضر دستورالعمل های بین المللی و ملی، ریشه کنی عفونت *H. pylori* در بیماران مبتلا به IDA را سفارش می کنند (۵۱، ۵۲).

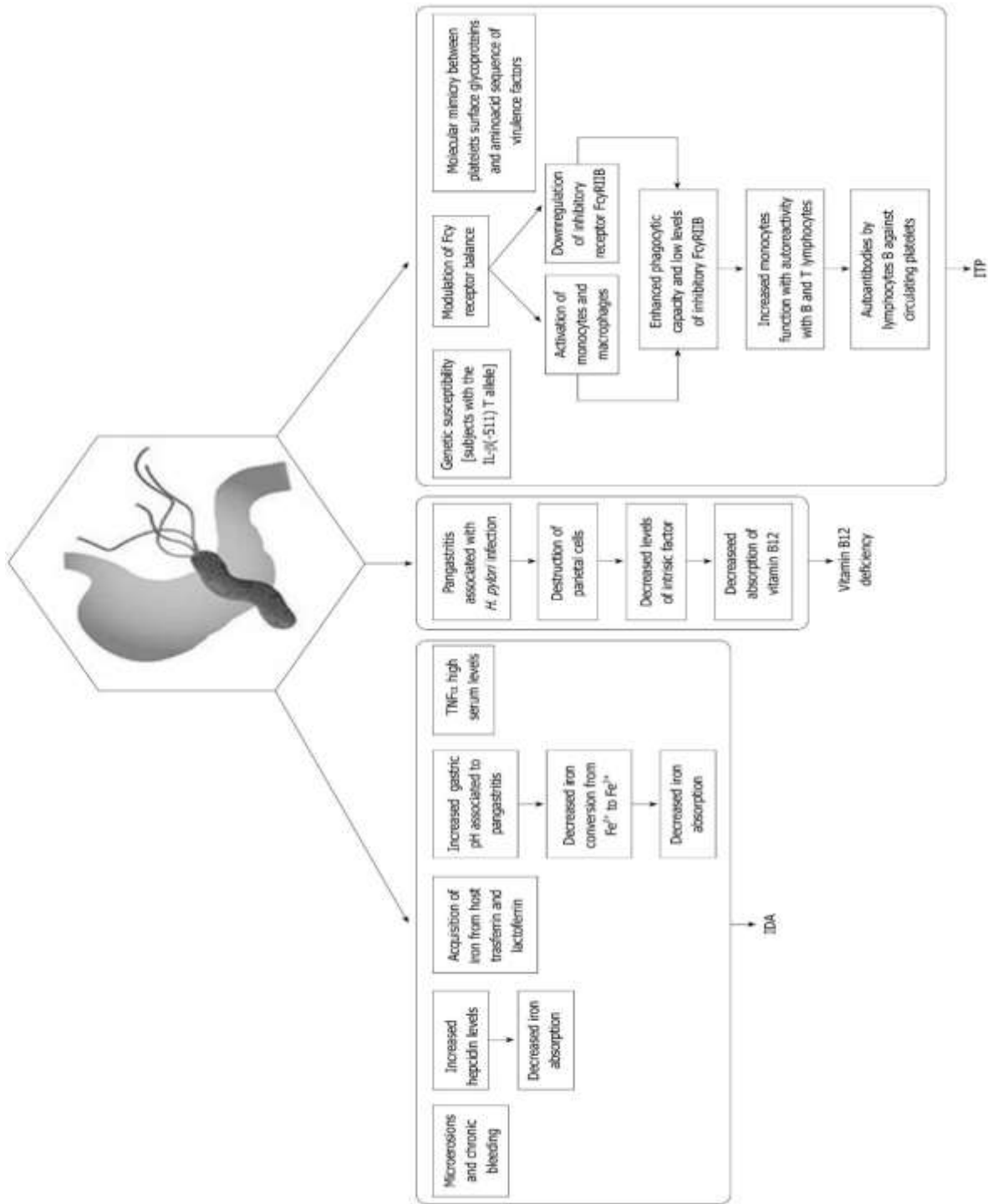
### پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی (ITP)

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمنی که قبلاً به اسم ایدیوپاتیک ترومبوسیتوپنیک پورپورا و پورپورای ترومبوسیتوپنیک اتوایمیون شناخته می شد، یک اختلال خودایمنی است که در صورت عدم وجود دلایل دیگر با ترومبوسیتوپنی ایزوله شده توصیف می شود. اولین مورد از ارتباط بین عفونت *H. pylori* و ITP در سال ۱۹۹۹ در اسپانیا توصیف شد. در مقالات منتشر شده در بیشتر نقاط دنیا، نویسندگان زیادی این همبستگی را گزارش کرده و افزایش معنی داری در تعداد پلاکت ها در اثر ریشه کن سازی عفونت *H. pylori* از ۳۲ درصد تا ۱۰۰ درصد در ایتالیا و ۲۶ درصد تا ۱۰۰ درصد در دیگر نقاط دنیا مشاهده شده است (۵۰، ۵۶).

*H. pylori* از طریق چندین مکانیسم ITP را تحت تاثیر قرار می دهد. یک فرضیه جذاب درباره تقلید مولکولی این است که آنتی بادی های با ویژگی واکنش پذیری متقابل

منجر به ارتباط بین IDA (Iron Deficiency Anemia)، ITP (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) و کمبود ویتامین B12 با عفونت *H. pylori* می‌شود در شکل ۶ خلاصه شده است.

بیماری پن‌گاستریت مرتبط با عفونت *H. pylori* منجر به تخریب سلول‌های پاریتال معده شده که متعاقباً سطح فاکتورهای درونی کاهش پیدا کرده که منجر به کاهش جذب ویتامین B12 می‌شود (۵۰، ۶۰). مکانیسم‌های احتمالی که



شکل ۶. مکانیسم‌های احتمالی که منجر به ارتباط بین بیماری‌های هماتولوژیک با عفونت *H. pylori* می‌شود ( ۵۰ ) .

## نتیجه گیری

چندین سال گذشته مکانیسم احتمالی *H. pylori* در ایجاد این بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

### سپاسگزاری

از تمام عزیزانی که ما را در تهیه و نوشتن این مقاله یاری نموده اند کمال تشکر را داریم.

### تعارض در منافع

این مقاله پژوهشی مستقل است که بدون حمایت مالی سازمانی انجام شده است. در انجام مطالعه حاضر، نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی نداشته‌اند.

نتایج حاصل از مطالعات مختلف در چندین سال گذشته نشان دهنده دخالت و تاثیر عفونت *H. pylori* در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی مرتبط با بیماری‌های گوارشی و خارج گوارشی است. *H. pylori* باعث بروز بیماری‌های گوارشی از جمله بیماری گاستریت، دیس‌پپسیس، زخم پپتیک، زخم دوازدهه، لنفومای بافت لنفوئیدی همراه مخاط معده MALT (Lymphoma) و آدنوکارسینوما معده می‌شود. مکانیسم بیماری‌زایی این بیماری‌ها تا حدودی مشخص شده است. این باکتری همچنین با بسیاری از بیماری‌ها خارج گوارشی از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، مقاومت به انسولین، MetS، پارکینسون، آلزایمر، مالتیپل اسکلروزیس، سکنه مغزی ایسکمیک، ITP، IDA و کمبود ویتامین B12 در ارتباط است. همچنین در

## Referance

- Park SK. Extra-digestive Manifestations of Helicobacter pylori Infection-An Overview. Extradigestive Manifestations of Helicobacter Pylori Infection: An Overview. 2016;1. [DOI:10.5772/63226]
- Kato M, Toda A, Yamamoto-Honda R, Arase Y, Sone H. Association between Helicobacter pylori infection, eradication and diabetes mellitus. Journal of diabetes investigation. 2019;10(5):1341-6. [DOI:10.1111/jdi.13011] [PMID] [PMCID]
- Darvishi M, Ziari K, Mohebbi H, Alizadeh K. Association between iron deficiency anemia and Helicobacter pylori infection among children under six years in Iran. Acta Medica Iranica. 2015:220-4.
- Foroutan M, Loloie B, Irvani S, Azargashb E. Accuracy of rapid urease test in diagnosing Helicobacter pylori infection in patients using NSAIDs. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2010;16(2):110. [DOI:10.4103/1319-3767.61238] [PMID] [PMCID]
- Mentis A-FA, Boziki M, Grigoriadis N, Papavassiliou AG. Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019;76(13):2477-86. [DOI:10.1007/s00018-019-03044-1] [PMID]
- Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. Gastroenterology. 2009;136(6):1863-73. [DOI:10.1053/j.gastro.2009.01.073] [PMID] [PMCID]
- Blaser MJ, Atherton JC. Helicobacter pylori persistence: biology and disease. The Journal of clinical investigation. 2004;113(3):321-33. [DOI:10.1172/JCI20925] [PMID] [PMCID]
- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop C, Fierbinteanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. Journal of medicine and life. 2017;10(2):112.
- Kao C-Y, Sheu B-S, Wu J-J. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomedical journal. 2016;39(1):14-23. [DOI:10.1016/j.bj.2015.06.002] [PMID] [PMCID]
- Buzás GM. Metabolic consequences of Helicobacter pylori infection and eradication. World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(18):5226. [DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5226] [PMID] [PMCID]
- Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastic diseases and Helicobacter pylori. Helicobacter. 2015;20:40-6. [DOI:10.1111/hel.12256] [PMID]
- Correa P, Piazzuelo MB. Natural history of Helicobacter pylori infection. Digestive and Liver Disease. 2008;40(7):490-6. [DOI:10.1016/j.dld.2008.02.035] [PMID] [PMCID]
- Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, et al. Comparative immune response in children and adults with H. pylori infection. Journal of immunology research. 2015;2015. [DOI:10.1155/2015/315957] [PMID] [PMCID]
- Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World journal of gastroenterology: WJG. 2006;12(3):354. [DOI:10.3748/wjg.v12.i3.354] [PMID] [PMCID]
- O'connor A, O'morain CA, Ford AC. Population screening and treatment of Helicobacter pylori infection. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2017;14(4):230-40. [DOI:10.1038/nrgastro.2016.195] [PMID]
- Sato M, Miura K, Kageyama C, Sakae H, Obayashi Y, Kawahara Y, et al. Association of host immunity with Helicobacter pylori infection in recurrent gastric cancer. Infectious agents and cancer. 2019;14(1):4. [DOI:10.1186/s13027-019-0221-1] [PMID] [PMCID]

17. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(15):1175-86. [DOI:10.1056/NEJMra020542] [PMID]
18. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Repici A, Manta R, Tomao S, et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(27):8957.
19. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G. Effects of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 2011;16(4):255-65. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00846.x] [PMID]
20. Xie T, Cui X, Zheng H, Chen D, He L, Jiang B. Meta-analysis: eradication of Helicobacter pylori infection is associated with the development of endoscopic gastroesophageal reflux disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(10):1195-205. [DOI:10.1097/MEG.0b013e328363e2c7] [PMID]
21. Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Andoh A, Furuta T. Gastroesophageal reflux disease in time covering eradication for all patients infected with Helicobacter pylori in Japan. *Digestion*. 2016;93(1):24-31. [DOI:10.1159/000441741] [PMID]
22. Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. A review of the postulated mechanisms concerning the association of Helicobacter pylori with ischemic heart disease. *Helicobacter*. 2007;12(4):287-97. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2007.00511.x] [PMID]
23. Wang J-W, Tseng K-L, Hsu C-N, Liang C-M, Tai W-C, Ku M-K, et al. Association between Helicobacter pylori eradication and the risk of coronary heart diseases. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190219. [DOI:10.1371/journal.pone.0190219] [PMID] [PMCID]
24. Lai C-Y, Yang T-Y, Lin C-L, Kao C-H. Helicobacter pylori infection and the risk of acute coronary syndrome: a nationwide retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(1):69-74. [DOI:10.1007/s10096-014-2207-7] [PMID]
25. Hughes WS. An Hypothesis: The Dramatic Decline in Heart Attacks in the U nited S tates is Temporally Related to the Decline in Duodenal Ulcer Disease and H elicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. 2014;19(3):239-41. [DOI:10.1111/hel.12123] [PMID]
26. Eshraghian A, Eshraghian H, Ranjbar OG. Insulin resistance and metabolic syndrome: is Helicobacter pylori criminal? *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2011;57(4):379.
27. Yang GH, Wu JS, Yang YC, Huang YH, Lu FH, Chang CJ. Gastric H elicobacter pylori infection associated with risk of diabetes mellitus, but not prediabetes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014;29(10):1794-9. [DOI:10.1111/jgh.12617] [PMID]
28. Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2018;23:e12520. [DOI:10.1111/hel.12520] [PMID]
29. Goni E, Franceschi F. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2016;21:45-8. [DOI:10.1111/hel.12340] [PMID]
30. He C, Yang Z, Lu N-H. Helicobacter pylori infection and diabetes: is it a myth or fact? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(16):4607. [DOI:10.3748/wjg.v20.i16.4607] [PMID] [PMCID]
31. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *International journal of cancer*. 2015;136(2):487-90. [DOI:10.1002/ijc.28999] [PMID]
32. Albaker WI. Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: Is it a myth or fact? *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2011;17(3):165. [DOI:10.4103/1319-3767.80377] [PMID] [PMCID]
33. Lim SH, Kim N, Kwon JW, Kim SE, Baik GH, Lee JY, et al. Positive association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome in a Korean population: a multicenter nationwide study. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(8):2219-30. [DOI:10.1007/s10620-019-05544-3] [PMID]
34. Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjdideh Z. The association of metabolic syndrome and Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: the Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5(1):25. [DOI:10.1186/1475-2840-5-25] [PMID] [PMCID]
35. Chen TP, Hung HF, Chen MK, Lai HH, Hsu WF, Huang KC, et al. Helicobacter pylori infection is positively associated with metabolic syndrome in Taiwanese adults: a cross-sectional study. *Helicobacter*. 2015;20(3):184-91. [DOI:10.1111/hel.12190] [PMID]
36. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter*. 2011;16(2):79-88. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00822.x] [PMID]
37. Chen Y-Y, Fang W-H, Wang C-C, Kao T-W, Chang Y-W, Wu C-J, et al. Helicobacter pylori infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: a cohort study. *PloS one*. 2019;14(2):e0208913. [DOI:10.1371/journal.pone.0208913] [PMID] [PMCID]
38. Cheng D-d, He C, Ai H-h, Huang Y, Lu N-h. The possible role of Helicobacter pylori infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in microbiology*. 2017;8:743. [DOI:10.3389/fmicb.2017.00743] [PMID] [PMCID]
39. Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A. Extragastric M anifestations of H elicobacter pylori I nfection. *Helicobacter*. 2012;17:49-55. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2012.00983.x] [PMID]



40. Douberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, et al. Impact of *Helicobacter pylori* on Alzheimer's disease: What do we know so far? *Helicobacter*. 2018;23(1):e12454. [DOI:10.1111/hel.12454] [PMID]
41. Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, Zavos C, Polyzos SA, Kazakos E, et al. A proposed role of human defensins in *Helicobacter pylori*-related neurodegenerative disorders. *Medical hypotheses*. 2014;82(3):368-73. [DOI:10.1016/j.mehy.2013.12.025] [PMID]
42. Roubaud Baudron C, Franceschi F, Salles N, Gasbarrini A. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2013;18:44-51. [DOI:10.1111/hel.12077] [PMID]
43. Dardiotis E, Tsouris Z, Mentis A-FA, Siokas V, Michalopoulou A, Sokratous M, et al. *H. pylori* and Parkinson's disease: meta-analyses including clinical severity. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018;175:16-24. [DOI:10.1016/j.clineuro.2018.09.039] [PMID]
44. Álvarez-Arellano L, Maldonado-Bernal C. *Helicobacter pylori* and neurological diseases: Married by the laws of inflammation. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2014;5(4):400. [DOI:10.4291/wjgp.v5.i4.400] [PMID] [PMCID]
45. Tan AH, Mahadeva S, Marras C, Thalha AM, Kiew CK, Yeat CM, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with worse severity of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2015;21(3):221-5. [DOI:10.1016/j.parkreldis.2014.12.009] [PMID]
46. Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, Zavos C, Polyzos SA, Vlachaki E, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(3):353.
47. Gerges SE, Alesh TK, Khalil SH, El Din MMW. Relevance of *Helicobacter pylori* infection in Egyptian multiple sclerosis patients. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2018;54(1):41. [DOI:10.1186/s41983-018-0043-x] [PMID] [PMCID]
48. Shindler-Itskovitch T, Chodick G, Shalev V, Muhsen K. *Helicobacter pylori* infection and prevalence of stroke. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12553. [DOI:10.1111/hel.12553] [PMID]
49. Xu Z, Wang H, Lin Y, Zhai Q, Sun W, Wang Z, et al. The Impacts of Peptic Ulcer on Functional Outcomes of Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(2):311-6. [DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.056] [PMID]
50. Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: a review. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(29):3204. [DOI:10.3748/wjg.v24.i29.3204] [PMID] [PMCID]
51. Tsay F-W, Hsu P-I. *H. pylori* infection and extra-gastrointestinal diseases. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):65. [DOI:10.1186/s12929-018-0469-6] [PMID] [PMCID]
52. Wong F, Rayner-Hartley E, Byrne MF. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(34):11950. [DOI:10.3748/wjg.v20.i34.11950] [PMID] [PMCID]
53. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(36):12818. [DOI:10.3748/wjg.v20.i36.12818] [PMID] [PMCID]
54. Qu X-H, Huang X-L, Xiong P, Zhu C-Y, Huang Y-L, Lu L-G, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(7):886.
55. Hou B, Zhang M, Liu M, Dai W, Lin Y, Li Y, et al. Association of active *Helicobacter pylori* infection and anemia in elderly males. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):228. [DOI:10.1186/s12879-019-3849-y] [PMID] [PMCID]
56. Jackson SC, Beck P, Buret AG, O'Connor PM, Meddings J, Pineo G, et al. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology*. 2008;88(2):212-8. [DOI:10.1007/s12185-008-0138-8] [PMID]
57. Bai Y, Wang Z, Bai X, Yu Z, Cao L, Zhang W, et al. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *International journal of hematology*. 2009;89(2):142-9. [DOI:10.1007/s12185-008-0247-4] [PMID]
58. Ravi K, Joseph J, Thomas DM. *Helicobacter pylori* infection and vitamin B-12 deficiency-A cross sectional study. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2017;8(4):16-20. [DOI:10.3126/ajms.v8i4.17280]
59. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012;17(1):1-15. [DOI:10.1111/j.1523-5378.2011.00892.x] [PMID]
60. Kadhim G, Shikh M, Omar H, Ismail A. Vitamin B12 deficiency in *Helicobacter pylori* infected patients. *Open Access Library Journal*. 2018;5(3):1-4. [DOI:10.4236/oalib.1104172]