

ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО

РОЛЬ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА



**доцент кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка,
к.мед.н. Куглер Т.Е.**

«Сахарный диабет в практике врача-интерниста»

Донецк, 13 мая 2022 г.

Распространенность *H.pylori* в мире



***Helicobacter pylori* (*H.pylori*) – грамотрицательная бактерия, поражающая около 4,4 миллиардов человек во всем мире. Инфекция может передаваться орально-оральным или фекально-оральным путем, патоген обладает различными механизмами, улучшающими его способность к мобильности и адгезии. Распространенность (65–92%) варьирует в зависимости от географического региона и обуславливает высокую частоту гастродуоденальных и экстрагастродуоденальных заболеваний.**

Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgillier C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019 Sep; 24 Suppl 1:e12635

Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2020 Dec; 69(12) 2113-2121.

Экстрагастроуденальные проявления *H. pylori*



World Journal of
Gastroenterology

Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Gastroenterol 2020 July 28; 26(28): 4076-4093

DOI: 10.3748/wjg.v26.i28.4076

ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

MINIREVIEWS

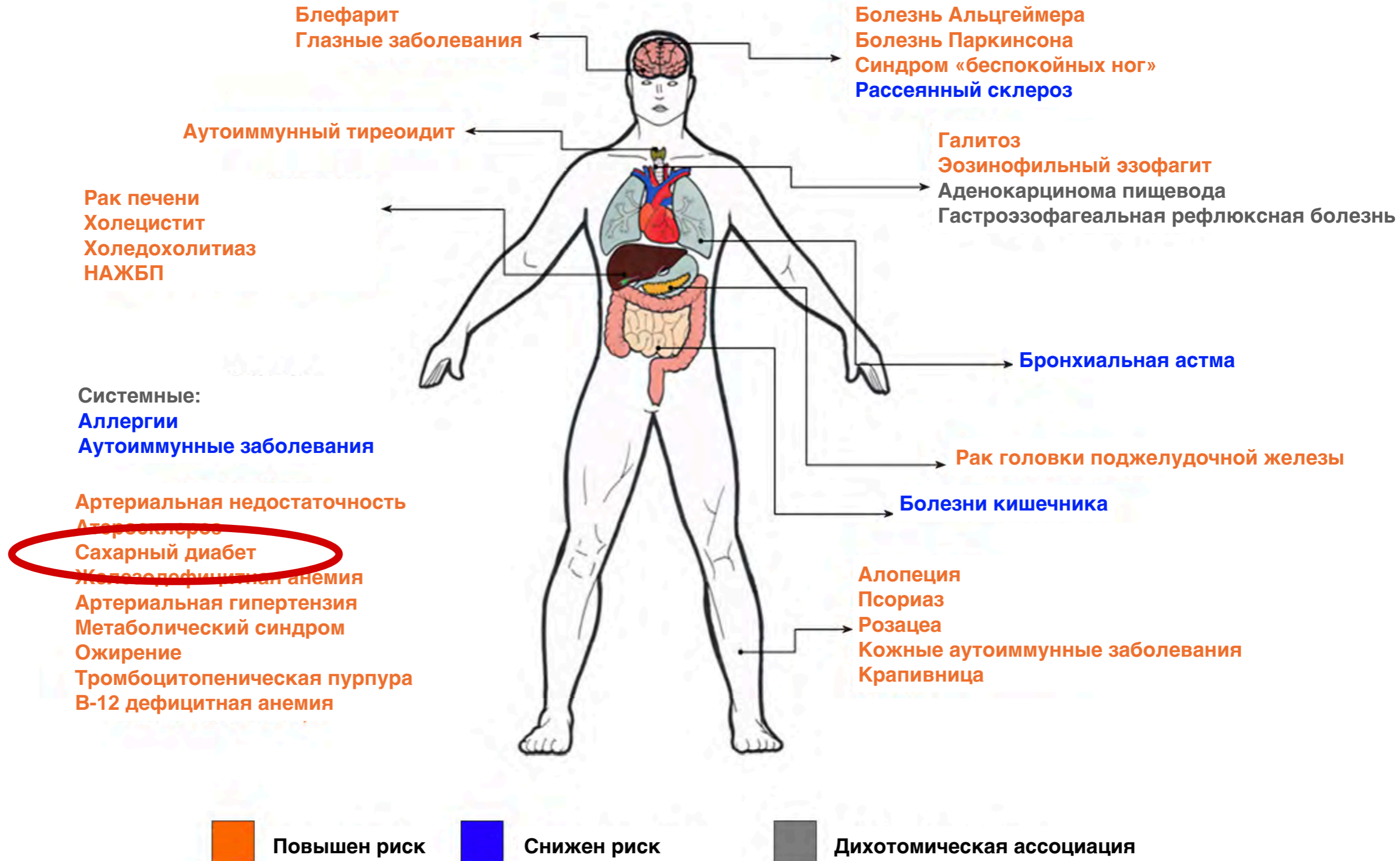
Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations

Maria Luísa Cordeiro Santos, Breno Bittencourt de Brito, Filipe Antônio França da Silva, Mariana Miranda Sampaio, Hanna Santos Marques, Natália Oliveira e Silva, Dulciene Maria de Magalhães Queiroz, Fabrício Freire de Melo

Кроме установленной роли *H. pylori* в этиопатогенезе гастроуденальных заболеваний, с 1980-х годов появляются сообщения о потенциальной роли этой бактерии в развитии экстрагастроуденальных заболеваний.

В 1989 опубликованы первые исследования о связи *H. pylori* с аллергическими заболеваниями, в **1993 – с сахарным диабетом (СД)**, 1994 – с розацеа, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и воспалительными заболеваниями кишечника, 1995 – с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, 1996 – с псориазом и болезнью Паркинсона, 1997 – с железодефицитной анемией, глазными болезнями и гепатоцеллюлярной карциномой, 1998 – с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 2000 – с В₁₂-дефицитной анемией, 2002 – с раком пищевода и алопецией, 2003 – с рассеянным склерозом и болезнью Альцгеймера, 2009 – с заболеваниями желчного пузыря, 2013 – с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Однако инфекция *H. pylori* выступает не только в роли фактора риска для экстрагастроуденальных заболеваний, но и выполняет защитную функцию против некоторых патологических состояний.

Экстрагастродуоденальные проявления *H. pylori*



H.pylori и сахарный диабет

Ключевые позиции

- **СД – самое распространенное нарушение обмена веществ в мире, от которого ежегодно умирает около 4 млн. человек. Глобальная распространенность СД в 2010 составила 4,6 %, что эквивалентно 285 млн. человек, в 2012 это число достигло 371 млн. и, как ожидается, составит 552 млн. к 2030 году**
- **Такие факторы риска СД, как генетическая предрасположенность, ожирение и курение, были хорошо изучены в последние десятилетия. Однако остается неясным, участвуют ли инфекционные агенты в патогенезе СД. Результаты проведенных исследований по изучению ассоциации H. pylori и СД не согласуются друг с другом. Одни работы показали, что инфекция H. pylori может быть связана с развитием и прогрессированием СД 2 типа, а также с его осложнениями. Другие исследования не смогли указать, что инфекция была связана с развитием или ухудшением контроля СД 2 типа**

H. pylori и сахарный диабет. Данные исследований

Hindawi
Journal of Diabetes Research
Volume 2019, Article ID 3705264, 10 pages
<https://doi.org/10.1155/2019/3705264>

Review Article

The Association between Helicobacter pylori Infection and Glycated Hemoglobin A in Diabetes: A Meta-Analysis

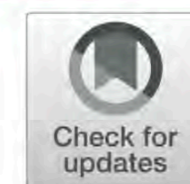
Jinhu Chen ¹, Yuling Xing ², Liying Zhao,² and Huijuan Ma ^{1,3,4}

J. Chen и соавт. провели мета-анализ 35 исследований (n=4 401) с целью определения роли H. pylori в патогенезе СД. Было определено, что уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) повышены у H. pylori-позитивных пациентов (средневзвешенная разница (weighted mean difference, WMD) = 0,50, 95 % ДИ: 0,28-0,72, p <0,001). В анализе подгрупп по типу диабета была обнаружена положительная корреляция между инфекцией H. pylori и повышенным уровнем HbA1c при СД 1 и 2 типа (p <0,001), независимо от методов тестирования.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Helicobacter pylori infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies



Было проанализировано 41 исследование, из которых 20 проведены в Европе, 12 – в Азии, 7 – в Африке и 2 – в Америке. В 18 исследованиях была выявлена статистически значимая связь между инфекцией *H. pylori* и риском развития СД. *H. pylori* может увеличивать риск развития СД до 27 % (ОШ=1,27, 95% ДИ 1,11–1,45; $p = 0,0001$), при этом **влияние инфекции *H. pylori* на СД 2 типа значительнее, чем на СД 1 типа** (ОШ=1,43; 95 % ДИ, 1,11–1,85). Анализ подгрупп по географическим регионам показал ассоциацию между *H. pylori* и риском развития СД в Азии, Европе и Африке, но не в американской популяции. Кроме того, связь между *H. pylori* и СД различалась в зависимости от возраста, уровня HbA1c, продолжительности болезни и методов диагностики *H. pylori*. Исходя из анализа полученных результатов, можно предположить, что отмеченные факторы обуславливают неоднородность исследований, включенных в мета-анализ. Однако для того, чтобы утверждать, что географическая зона действительно играет важную роль, необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния генетических факторов и факторов окружающей среды, особенно в популяциях мигрантов.

***Helicobacter pylori* Infection Is Associated with Type 2 Diabetes, Not Type 1 Diabetes: An Updated Meta-Analysis**


Jun-Zhen Li, Jie-Yao Li, Ting-Feng Wu, Ji-Hao Xu, Can-Ze Huang, Di Cheng, Qi-Kui Chen, and Tao Yu

Department of Gastroenterology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, 107 Yan Jiang Xi Road, 510120 Guangzhou, Guangdong, China

Данные K.Mansori и соавт. согласуются с результатами трех более ранних исследований китайских ученых. Мета-анализ J.Z. Li и соавт., посвященный изучению роли хеликобактерной инфекции в развитии СД, включал 79 исследований с участием 57 397 человек. Распространенность инфекции *H. pylori* в группе с СД (54,9 %) была значительно выше, чем (47,5 %) в группе без СД (ОШ = 1,69, $p < 0,001$), однако эта разница была значимой только для СД 2 типа (ОШ= 2,05; 95% ДИ: 1,67-2,52) .

Ученые из Китая под руководством F. Wang провели мета-анализ 39 исследований, посвященных изучению взаимосвязи *H. pylori* с риском развития СД, и включавших в общей сложности более 20 000 человек. Согласно их данным, инфекция *H. pylori* повышает риск развития СД 1 типа (ОШ=1,99, 95% ДИ 1,52-2,60) и 2 типа (ОШ=2,15, 95 % ДИ 1,81-2,55). В третьем мета-анализе с участием 14 080 человек X. Zhou и соавт. также выявили значительную связь между инфекцией *H. pylori* и повышенным риском развития СД (ОШ=1,33; 95 % ДИ: 1,08-1,64, $p=0,008$).

***Helicobacter pylori* infection is associated with diabetes among Chinese adults**

Zhengce Wan¹ , Lulu Song², Liu Hu¹, Mei Hu¹, Xiaomei Lei¹, Yuancheng Huang¹, Yongman Lv^{1*}

¹Physical Examination Center, Tongji Hospital, and ²Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China

В кросс-секционном исследовании Z. Wan и соавт. (n=58 482) 2020г., инфекция *H. pylori* была верифицирована при помощи дыхательного теста с ¹³C-мочевинной. При проведении многофакторного регрессионного анализа было выявлено, что *H. pylori*-позитивные участники имели более высокий уровень глюкозы в плазме натощак ($5,36 \pm 1,12$ ммоль/л против $5,28 \pm 0,95$ ммоль/л, $p < 0,001$) и HbA1c ($5,63 \pm 0,68$ % против $5,57 \pm 0,60$ %, $p < 0,001$), чем *H. pylori*-негативные пациенты. Многомерный регрессионный анализ показал, что инфекция *H. pylori* была связана с диабетом (ОШ=1,25, 95% ДИ 1,15-1,35). Среди *H. pylori*-положительных участников, повышенные уровни глюкозы плазмы натощак и HbA1c составляли 0,033 ммоль/л (95% ДИ 0,016-0,049 ммоль/л) и 0,024% (95% ДИ 0,008-0,041%), соответственно. Кроме того, инфекция *H. pylori* была значительно связана с диабетом у участников в возрасте ≥ 44 лет, но не у участников в возрасте < 44 лет.

Original Article

Helicobacter pylori infection associated with high HbA1c and type 2 diabetes

Ming-Chia Hsieh, Sophie S. W. Wang, Yi-Ting Hsieh, Fu-Chen Kuo, Maw-Soan Soon, Deng-Chyang Wu 

Однако Ming-Chia Hsieh и соавт. показали, что существует **взаимосвязь между распространенностью *H. pylori* и уровнем HbA1c в плазме** (5,78 % против 5,69 %, $p = 0,007$), но не уровнем глюкозы натощак после поправки на пол, возраст, ИМТ и семейный анамнез СД. Учитывая, что HbA1c является достоверным и надежным индикатором оценки уровня глюкозы в крови в долгосрочном периоде, представляется более целесообразным его использование, поскольку уровень глюкозы натощак подвержен ежедневным изменениям, колебания которых можно ошибочно оценить при анализе связи с *H. pylori*.

Helicobacter

REVIEW

The efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in diabetics and its effect on glycemic control: A systematic review and meta-analysis

Xin Song, Changzhou Cai, Qi Jin, Xueyang Chen, Chaohui Yu 

First published: 19 January 2021 | <https://doi.org/10.1111/hel.12781> | Citations: 6

Х. Song и соавт. сосредоточили внимание на результатах эрадикации *H. pylori* у пациентов с СД. Они провели мета-анализ 36 исследований и сделали вывод, что пациенты с СД 2 типа имеют более высокий риск неэффективности эрадикации *H. pylori*, чем пациенты без СД (ОШ = 2,59, 95 % ДИ 1,82–3,70). ИМТ был определен как главный фактор, влияющий на эффективность эрадикации *H. pylori* у диабетиков, лучший гликемический контроль был также обнаружен у пациентов с успешной эрадикацией (WMD=0,51, 95 % ДИ 0,20-0,81). Снижение эффективности антихеликобактерной терапии может быть связано с изменением микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка с последующим нарушением адсорбции антибиотиков. Кроме того, частое использование антибиотиков у больных СД приводит к появлению резистентных штаммов *H. pylori*. Интересно, что в Японии риск СД снизился с 1,36 (95 % ДИ, 1,10–1,67) до 0,92 (95 % ДИ, 0,79–1,07) после проведения антихеликобактерной терапии, что согласуется с выводами К.Р. Cheng и соавт. о том, что эрадикация *H. pylori* снижает уровень HbA1c у пациентов с СД.

Helicobacter pylori seropositivity in diabetic patients is associated with microalbuminuria

Goh Eun Chung, Nam Ju Heo, Min Jung Park, Su Jin Chung, Hae Yeon Kang, Seung Joo Kang

Также были проведены исследования по оценке осложнений, связанных с СД. F. Wang и соавт. описали корреляцию между *H. pylori* и риском нефропатии и нейропатии в азиатской популяции, однако в работе других авторов такие данные не нашли подтверждения. J. Vafaeimanesh и соавт. продемонстрировали существование связи между микроальбуминурией и инфекцией *H. pylori*. Микроальбуминурия, а также нейропатия и повышенный сердечно-сосудистый риск – частые осложнения СД и пациенты с Сага-положительными штаммами подвергаются большему риску их развития.

Table 2 Univariate and multivariate analysis assessing independent risk factors of microalbuminuria

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
<i>H. pylori</i> seropositivity	1.38	1.04-1.82	0.024	1.40	1.05-1.89	0.024
Age (yr)	1.04	1.02-1.05	< 0.001	1.04	1.02-1.06	< 0.001
Sex	1.28	0.91-1.73	0.159	-	-	-
BMI	1.15	1.09-1.20	< 0.001	1.15	1.04-1.27	0.005
WC	1.05	1.03-1.07	< 0.001	0.98	0.94-1.01	0.213
Glucose	1.02	1.02-1.03	< 0.001	1.02	1.01-1.12	< 0.001
Triglyceride	1.00	1.00-1.005	< 0.001	1.00	1.00-1.00	0.001
HDL cholesterol	0.98	0.97-0.99	0.004	1.00	0.99-1.01	0.959
Creatinine	2.87	1.38-5.96	0.005	1.57	0.71-3.51	0.267
Smoking	1.29	1.86-1.87	0.171	-	-	-
Hypertension	1.04	0.67-1.61	0.880	-	-	-
SBP	1.00	0.99-1.01	0.894	-	-	-
DBP	1.00	0.98-1.01	0.558	-	-	-

В исследование Chung и соавт. было включено 2716 человек, среди них 224 человека (8,2%) имели микроальбуминурию, а у 324 человек (11,9%) был диагностирован СД. Субъекты с микроальбуминурией имели значительно более высокий уровень серопозитивности *H. pylori*, чем субъекты без микроальбуминурии (60,7% против 52,8%, $P = 0,024$). Мультивариантный анализ после поправки на возраст, ИМТ, окружность талии, уровень глюкозы и триглицеридов показал, что серопозитивность *H. pylori* была значительно связана с микроальбуминурией [OR=1,40, 95% ДИ, 1,05-1,89, $P = 0,024$].

Chung GE *et al.* *Helicobacter pylori* and microalbuminuria

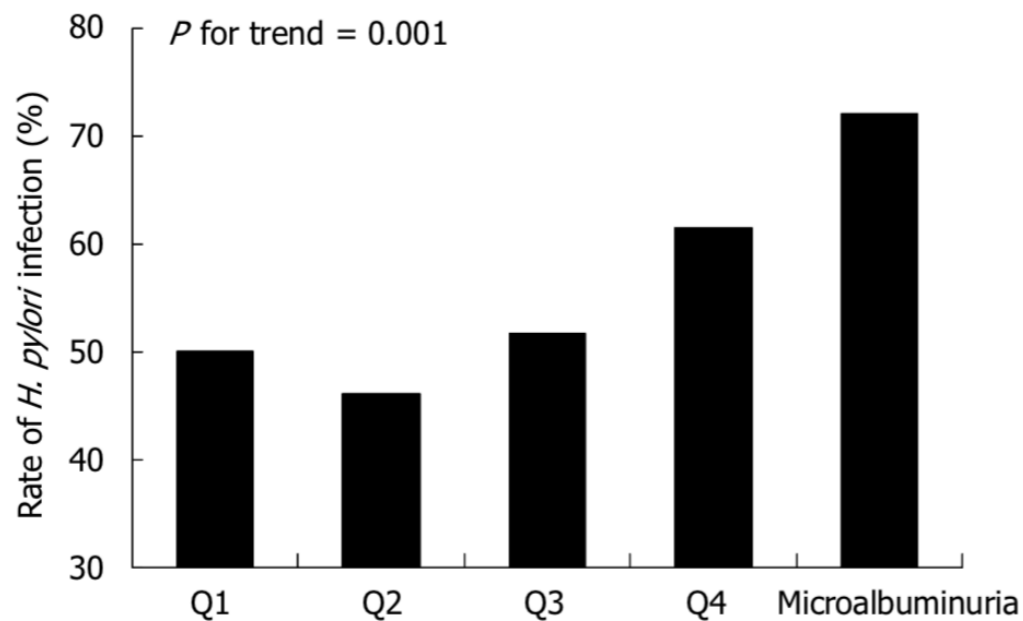


Figure 1 The rate of *Helicobacter pylori* seropositivity according to the urinary albumin to creatinine ratio in diabetic subjects. The subjects were divided into five groups: subjects without microalbuminuria were divided into four groups in accordance with their urine albumin to creatinine ratio values, and subjects with microalbuminuria comprised their own group: Q1, < 4.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$; Q2, 5.0-7.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$; Q3, 8.0-13.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$; Q4, 14.0-29.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ and microalbuminuria, > 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$. *H. pylori*: *Helicobacter pylori*.

Пациенты были разделены на 5 групп: 4 группы в соответствии со значениями креатинина (Q1-4) и одна группа пациентов с микроальбуминурией. Примечательно, что серопозитивность *H. pylori* постепенно возрастала с увеличением уровня креатинина ($P = 0,001$) и была наиболее высокой у лиц с микроальбуминурией (OR=2,41, 95% ДИ, 1,14-5,11). Это говорит о том, что серопозитивность *H. pylori* положительно связана с микроальбуминурией у больных СД.

Relation of *Helicobacter pylori* infection to peripheral arterial stiffness and 10-year cardiovascular risk in subjects with diabetes mellitus

Diabetes & Vascular Disease Research

September-October 2020: 1–7

© The Author(s) 2020


Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1479164120953626

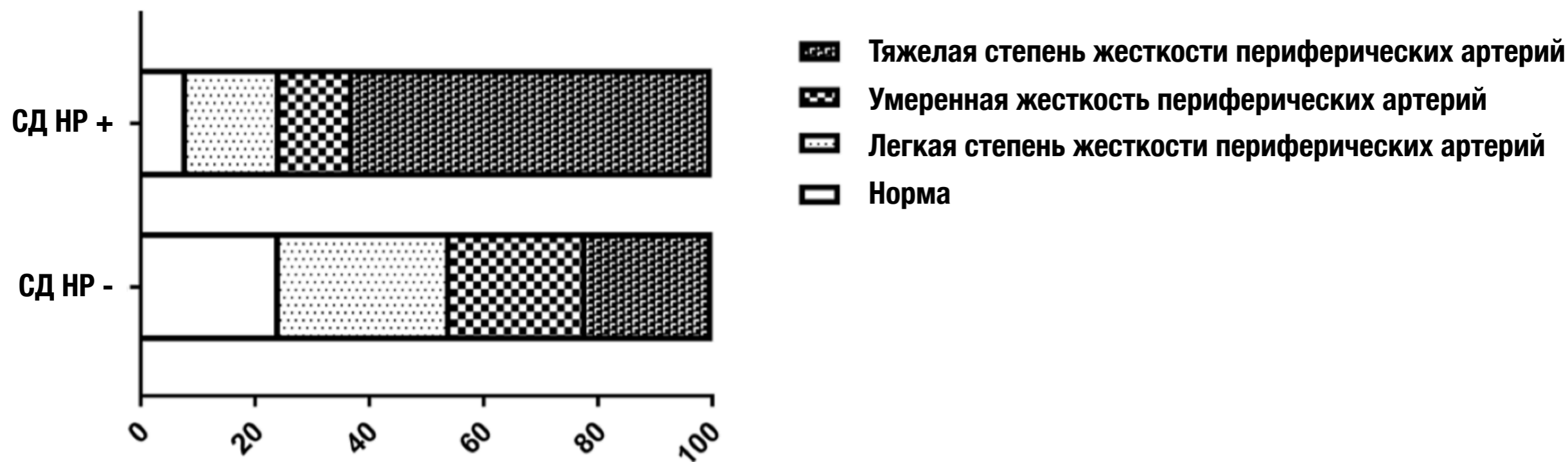
journals.sagepub.com/home/dvr



Yun-Feng Yang^{1*}, Yun Li^{1*}, Ju-Hua Liu^{1,2*}, Xiao-Ming Wang¹,
Bi-Hua Wu¹, Cheng-Shi He² and Jian-Wei Gu¹ 

Представляет интерес сообщение китайских ученых о том, что *H. pylori*-негативные пациенты с СД имели менее выраженную жесткость периферических артерий по сравнению с *H. pylori*-позитивными (21,9 % против 62,7 %, $p < 0,01$), имеющими более высокие показатели сердечно-сосудистого риска (43,9 % против 65,4 %, $p < 0,05$). У пациентов с СД жесткость артерий тесно связана с прогрессированием сердечно-сосудистых осложнений. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи инфекции *H. pylori* и жесткости артерий, еще полностью не установлены, но могут быть частично объяснены следующим образом: во-первых, *H. pylori* влияет на дисбаланс антиоксидантной системы. По сравнению с неинфицированными пациентами уровни антиоксидантных цитокинов, таких как оксид азота и глутатион, в плазме крови были снижены у *H. pylori*-позитивных пациентов. Напротив, уровни окислительных цитокинов, таких как супероксиддисмутаза, пероксидаза и малоновый диальдегид, были увеличены. Кроме того, активные формы кислорода могут влиять на функцию эндотелия через сигнальный путь JAK/STAT и усугублять его повреждение.

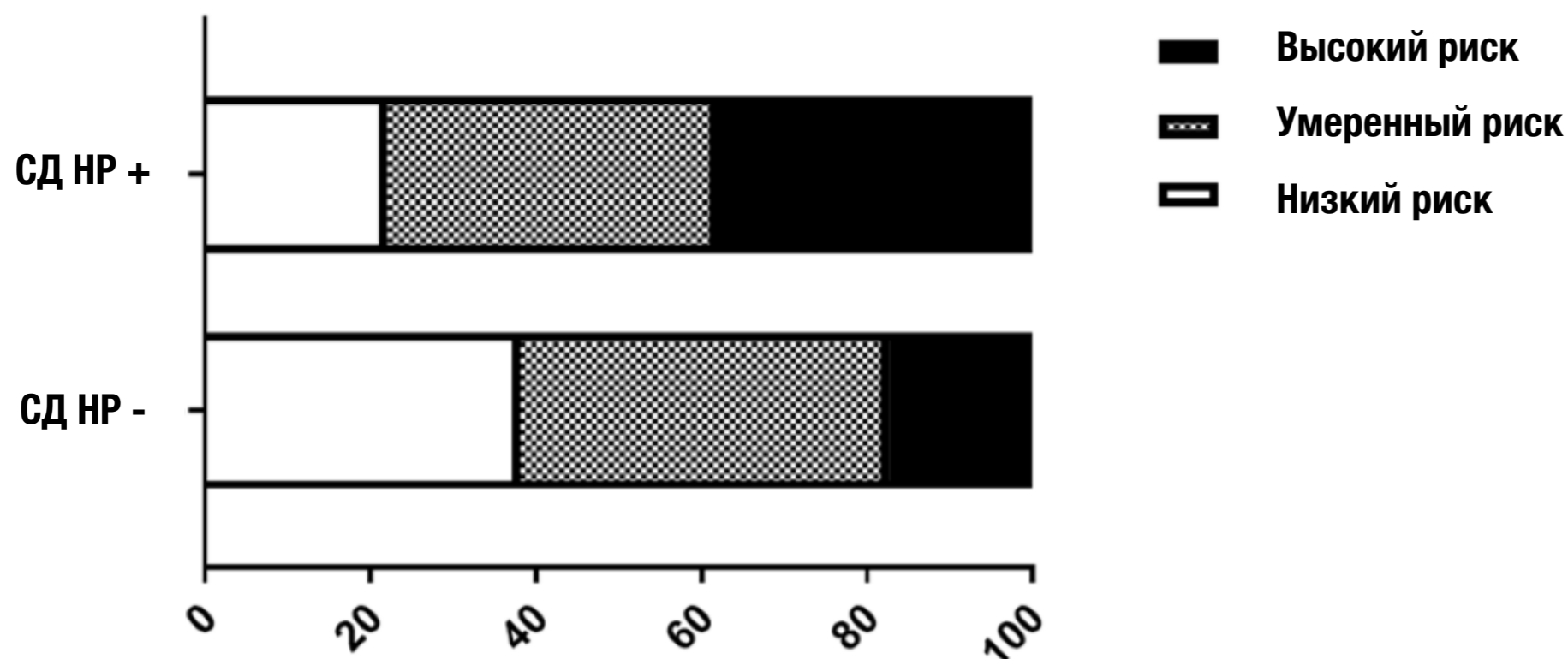
Процент распределения различных стадий жесткости периферических артерий у пациентов с СД с инфекцией НР и без нее



Процент пациентов с нормальной (24,3% против 8,1%, $p < 0,01$), легкой (29,9% против 16,3%, $p < 0,01$) и умеренной (23,9% против 12,8%, $p < 0,01$) жесткостью периферических артерий в группе СД НР- была выше, чем в группе СД НР+.

Напротив, процент субъектов с тяжелой ригидностью периферических артерий в группе СД НР- был ниже, чем в группе СД НР+ (21,9% против 62,7%, $p < 0,01$).

Оценка сердечно-сосудистого риска по шкале Фремингема у НР- позитивных (НР+) и негативных (НР-) пациентов с СД



Согласно оценке сердечно-сосудистого риска по шкале Фремингема, в группе СД НР- было 38,1%, 44,6%, 17,2% субъектов с низким, умеренным и высоким риском, соответственно, и 22,1%, 39,8% и 38,8% в группе СД НР+. Стратификация СС риска показала, что доля субъектов с низким и средним риском в группе СД НР- была выше, чем в группе СД НР+ ($p < 0,01$), доля субъектов с высоким риском была ниже в группе СД НР-. чем в группе СД НР+ ($p < 0,01$). После поправки на возраст, пол, показатели общего холестерина, ЛПВП, АД и курение с помощью многофакторного регрессионного анализа инфекция НР все еще оставалась независимым фактором сердечно-сосудистого риска ($B = -0,30$, 95% ДИ = $-0,38$ до $-0,21$, $p < 0,01$).

Механизмы формирования ИР при инфицировании *H. pylori*

Было предложено несколько **патогенетических механизмов формирования ИР и, как следствие, СД при инфицировании *H. pylori*:**

- *H. pylori*-позитивные пациенты имеют повышенные уровни таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α , ИЛ-6 и С-реактивный белок. Провоспалительные цитокины могут вызывать фосфорилирование сериновых остатков на субстрате рецептора инсулина, что впоследствии ингибирует некоторые его функции
- Липополисахарид является составной частью внешних мембран грамотрицательных бактерий и важным микробным триггером, стимулирующим врожденный иммунитет и Toll-подобные рецепторы
- *H. pylori* может способствовать развитию ИР, вызывая хроническое воспаление слизистой желудка и нарушая синтез гастроинтестинальных гормонов – лептина и грелина, тесно связанных с патогенезом ожирения и гликометаболизма

Все эти события могут привести к снижению контроля уровня глюкозы в крови и развитию СД

Заключение

Как показали результаты исследований последних лет, остается много нерешенных вопросов, связанных с экстрагастроуденальными проявлениями инфекции *H. pylori*. Полученные противоречивые данные могут быть объяснены разным дизайном исследований и методами диагностики *H. pylori*. Кроме того, заболеваемость *H. pylori* зависит от социальных, экономических и региональных факторов

Инфекция *H. pylori* связана с развитием сахарного диабета, особенно 2 типа, однако необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы уточнить направление этой взаимосвязи.



Спасибо за внимание!