



VIA MEDICA

www.gastroenterologia.viamedica.pl

Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wpływy *Helicobacter pylori* poza przewodem pokarmowym

Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection

STRESZCZENIE

Związek przyczynowo-skutkowy zakażenia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) z rozwojem wielu chorób przewodu pokarmowego nie ulega dziś wątpliwości. Szerokie zainteresowanie badaczy budzą natomiast związki tego zakażenia ze schorzeniami spoza przewodu pokarmowego. Schorzeniami, w których związki te uznać można za wystarczająco silne, aby dokonać racjonalnej próby eradykacji zakażenia, są niedokrwistość z niedoboru żelaza, immunologiczna plamica małopłytkowa, niedobór witaminy B₁₂. Zasadne wydaje się to także w trądziku różowatym oraz pokrzywce przewlekłej. Inne związki nieco szerzej omówione w artykule, jak choroba wieńcowa, udar niedokrwiniowy, choroby Parkinsona i Alzheimera, zespół metaboliczny, cukrzyca typu 2 czy

fibromialgia wydają się, jak na razie, raczej w sferze domniemań i badań i eradykacja nie ma w nich racjonalnego uzasadnienia. Stosowaniu eradykacji w przypadku mało udokumentowanych związków zakażenia *H. pylori* z chorobami poza przewodem pokarmowym może doprowadzić do dramatycznego spadku skuteczności antybiotyków w innych znacznie niebezpieczniejszych zakażeniach (pneumokoki, meningokoki, pałeczki jelitowe itp.) na skutek wzrostu lekooporności bakterii.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 53–58

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, niedokrwistość z niedoboru żelaza, idiopatyczna plamica małopłytkowa, choroby neurologiczne, niedobór witaminy B₁₂, trądzik różowaty, przewlekła pokrzywka idiopatyczna, choroba wieńcowa

ABSTRACT

Cause-and-effect relationship of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection with diseases of the digestive tract is well established. There is also an increasing evidence of possible associations of the infection with diseases of other organs and systems, known as extradigestive manifestations of *H. pylori*. These associations are strong enough to offer eradication therapy to patients with iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura and vitamin B₁₂ deficiency. Eradications should also been considered in patients with rosacea and chronic urticaria. Associations with other diseases such coronary disease, ischemic stro-

ke, Parkinson's and Alzheimer diseases, metabolic syndrome, type 2 diabetes or fibromyalgia are, at the moment, speculative. Eradication therapy in these diseases is not recommended, because it may led to the dramatic decrease of antibiotic effectiveness in other much more dangerous infections (pneumococci, meningococci, intestinal bacilli) as a result of bacterial antibiotic resistance.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 2, 53–58

Key words: *Helicobacter pylori*, iron deficiency anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, vitamin B₁₂ deficiency, neurologic disorders, chronic urticaria, rosacea

WSTĘP

Związek przyczynowo-skutkowy zakażenia *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) z rozwojem chorób przewodu pokarmowego w postaci przewle-

kłego zapalenia błony śluzowej żołądka, choroby wrzodowej, chłoniaka wywodzącego się z tkanki limfatycznej błony śluzowej (MALT-*lymphoma*), zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka oraz raka żołądka nie budzi dziś wątpliwości.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n med. Piotr Albrecht
Klinika Gastroenterologii
i Żywienia Dzieci WUM
ul. Działdowska 1,
01 – 184 Warszawa
e-mail: dr.piotr.albrecht@gmail.com
tel.: 22 452 33 10

Tabela 1. Dobrze i gorzej udokumentowane wpływy *Helicobacter pylori* poza przewodem pokarmowym

Wpływy dobrze udokumentowane	
Hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość z niedoboru żelaza • immunologiczna plamica małopłytkowa • niedobór witaminy b₁₂
Dermatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • trądzik różowaty • przewlekła pokrzywka idiopatyczna
Wpływy gorzej udokumentowane lub hipotetyczne	
Układ sercowo-naczyniowy	<ul style="list-style-type: none"> • choroba wieńcowa • udar niedokrwienny
Układ oddechowy	<ul style="list-style-type: none"> • dychawica oskrzelowa
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • udar niedokrwienny • choroba Parkinsona • choroba Alzheimerera • migrenowe bóle głowy
Układ endokryny i metaboliczny	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 • zespół metaboliczny • autoimmunizacyjne zapalenie tarczycy • otyłość
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • fibromialgia • tysienie plackowate • anoreksja związana z wiekiem

W ostatnich latach poczyniono wiele spostrzeżeń i przeprowadzono wiele badań wykazujących lub usiłujących wykazać możliwy związek schorzeń rozwijających się poza przewodem pokarmowym z zakażeniem *H. pylori*. Część z tych schorzeń ma już wyraźne i dobrze udowodnione naukowo związki, część natomiast, na razie jedynie nieco lepiej lub gorzej udokumentowane domniemania, niemogące mieć racjonalnego wpływu na ewentualne decyzje o eradykacji *H. pylori*. Podział ten ilustruje tabela 1.

WPŁYWY DOBRZE UDOKUMENTOWANE

Choroby hematologiczne

Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Niedobór żelaza to najczęstszy niedobór pokarmowy i przyczyna niedokrwistości — w krajach rozwiniętych dotyczący blisko 2–5% dorosłych [1]. Związek niedokrwistości z niedoboru żelaza (IDA, *iron deficiency anaemia*) z zakażeniem *H. pylori* został w piśmiennictwie dobrze udokumentowany. Już w 1991 roku Blecker i wsp. opisali przypadek 13-letniej dziewczynki z IDA powstałą w przebiegu aktywnego zapalenia błony śluzowej żołądka, u której eradykacja doprowadziła do normalizacji stężenia hemoglobiny i to nawet bez dodatkowej suplementacji żelaza

za [2]. W 2008 roku Muhsen i wsp. opublikowali metaanalizę, w której określili, że ryzyko IDA jest u zakażonych *H. pylori* 2,8 raza wyższe (OR = 2,8, 95%CI: 1,9–4,2) [3]. W 2010 roku ukazały się aż cztery metaanalizy kontrolowanych badań z randomizacją wskazujące dość jednoznacznie na negatywną rolę zakażenia *H. pylori* we wchłanianiu żelaza i związku zakażenia z IDA [4–7]. Zebrane dowody okazały się na tyle silne, że w 2011 roku Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne w swoich wytycznych zaleciło eradykację *H. pylori* w przypadku IDA przy prawidłowej kolono- i gastroduodenoskopii [8], a w 2012 roku takie zalecenie znalazło się w konsensusie terapii *H. pylori* — Maastricht IV [9].

Choć patomechanizm IDA w przebiegu zakażenia *H. pylori* nie został do końca wyjaśniony, wydaje się, że w rozwoju niedokrwistości odgrywają rolę straty żelaza związane z zapaleniem błony śluzowej żołądka, chorobą wrzodową, a także spadek wchłaniania żelaza spowodowany wzrostem stężenia hepcydyny (jedno z białek ostrej fazy) oraz towarzyszącym chorem z *pangastritis* spadkiem stężenia HCl i zmniejszeniem dożołądkowej sekrecji witaminy C, ważnych czynników poprawiających wchłanianie żelaza. Wiele danych wskazuje ponadto, że przynajmniej niektóre szczepy *H. pylori* wykazują wzmożoną ab-

sorpcję żelaza, co może być dodatkowym czynnikiem sprzyjającym IDA [10–12].

Immunologiczna (idiopatyczna) plamica małopłytkowa

Jednymi z pierwszych, którzy opisali ewentualny związek zakażenia *H. pylori* z immunologiczną (idiopatyczną) plamicą małopłytkową (ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*) byli w 1988 roku Gasbarrini i wsp., którzy wykazali wzrost liczby płytek po eradykacji *H. pylori* [13]. W 2009 roku w metaanalizie obejmującej 1555 chorych (24 badania obserwacyjne i 1 kontrolowane) Stasi i wsp. wykazali, że eradykacja *H. pylori* u około 50% dorosłych prowadzi do wzrostu liczby płytek [14]. W 2009 roku w przeglądzie systematycznym obejmującym 11 badań kontrolowanych Arnold i wsp. wykazali podobną skuteczność eradykacji w ITP (51%) [15]. Na podstawie zgromadzonego materiału w 2011 roku Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne wprowadziło do swoich rekomendacji zalecenie eradykacji *H. pylori* w przypadku ITP z towarzyszącym zakażeniem [16]. Podobne zalecenie znajduje się w rekomendacjach Maastricht IV z 2012 roku (dowody — 1b, rekomendacja — B) [9]. Istnieją pewne kontrowersje co do tego, czy podobne zalecenie należałoby wprowadzić u dzieci, choć Amerykańskie i Brytyjskie Towarzystwo Hematologii zaleca eradykację także u dzieci [11].

W patomechanizmie ITP sugeruje się istnienie mimikry antygenowej (przeciwciała anty CagA i antygeny płytkowe), a także aktywacji monocytów z wtórną nadmierną fagocytozą płytek i stymulacją limfocytów B i T w kierunku produkcji autoprzeciwciał [17, 18].

Niedobór witaminy B₁₂

Witamina B₁₂ jest niezbędnym koenzymem w przemianie takich aminokwasów jak metionina, treonina i walina oraz w przemianie kwasu metylotetrahydrofoliowego do kwasu tetrahydrofoliowego niezbędnego do syntezy DNA.

W 2012 roku ukazała się metaanaliza Lahnera i wsp. obejmująca 52 publikacje i 2454 pacjentów, która wykazała zdecydowanie niższe stężenia we krwi witaminy B₁₂ u zakażonych *H. pylori* i wzrost jej stężenia po eradykacji [19].

Dostępne dowody naukowe skłoniły współautorów rekomendacji Maastricht IV do stwierdzenia, że przy niedoborach witami-

ny B₁₂ i współistniejącym zakażeniu można rozważyć eradykację (dowody — 3b; rekomendacja — B) [9].

Patomechanizm niedoboru witaminy B₁₂ w przebiegu zakażenia jest wiązany z autoimmunizacyjnym *pangastritis* i wtórnym do niego spadkiem liczby komórek okładzinowych, stężenia czynnika wewnętrznego i produkcji pepsynogenu [11].

Choroby dermatologiczne

Przewlekła pokrzywka idiopatyczna

Przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, definiuje się jako spontaniczne pojawianie się bąbli pokrzywkowych i/lub obrzęku naczyńnioruchowego utrzymujących się dłużej niż 6 tygodni. Schorzenie to jest zjawiskiem częstym i frustrującym, doświadczanym przez około 1% populacji [20, 21].

W 2013 roku Chiu i wsp. w prospektywnym badaniu wykazali wyraźny związek pokrzywki z zakażeniem i korzystny efekt eradykacji (kompletna remisja w ponad 23-miesięcznej obserwacji aż u 63,3% chorych) [22]. W 2015 roku ukazała się praca Mogaddama i wsp. w której wykazano odpowiedź na eradykację u 33 z 36 chorych (91,6%) na pokrzywkę, a brak takiego efektu tylko u 3 z 36 (8,33%) leczonych. Badanie kontrolne po 3 miesiącach wykazało: pełną remisję u 54,5% chorych, częściową u 18,2%, a brak efektu u 27,3% [23]. Wyniki te oraz uporczywość choroby i brak skutecznych metod terapeutycznych sugerują, że rozważenie eradykacji w tym schorzeniu wydaje się uzasadnione.

Mechanizm patogenetycznego związku zakażenia *H. pylori* z przewlekłą pokrzywką nie został wyjaśniony, choć rozważa się wzrost przepuszczalności zapalnie zmienionej błony śluzowej żołądka na antygeny, procesy immunizacyjne i mimikrę antygenową [24, 25].

Trądzik różowaty

Szacowana częstość występowania trądziku różowatego w populacji to 1–10% [26]. Patofizjologia choroby jest nieznana lub przynajmniej bardzo niejasna. Niewątpliwą, choć nie decydującą, rolę odgrywają wolne rodniki tlenowe i różne mediatory zapalenia [10].

Wyniki niektórych badań wskazują na korzystny wpływ eradykacji na trądzik różowaty [27–29]. Ze względu na niedostateczne możliwości i znaczne trudności terapeutyczne, przy współistnieniu zakażenia *H. pylori* warto rozważyć eradykację.

WPLYWY GORZEJ UDOKUMENTOWANE LUB HIPOTETYCZNE

Układ sercowo-naczyniowy

Choroba wieńcowa

W 1994 roku Mendall i wsp. w badaniu kliniczno-kontrolnym wykazali, że ryzyko choroby wieńcowej jest 2,15 raza większe u osób zakażonych *H. pylori* niż u osób niezakażonych (OR = 2,15; p = 0,03) [30]. W 1998 roku metaanaliza Danesha i wsp. obejmująca 18 badań epidemiologicznych i 10 000 osób nie potwierdziła takiego związku [31]. Brak wyraźnej korelacji wykazano także w pracach Padmatavi i wsp., Schoetkera i wsp. Choć teorie (zapalna, mimikry antygenowej, zaburzonego metabolizmu lipidów) sugerujące związek przewlekłego zapalenia powodowanego przez *H. pylori* z chorobą wieńcową wydają się teoretycznie zasadne, to na dzień dzisiejszy związki te są kontrowersyjne i słabo udowodnione i nie upoważniają do profilaktyki choroby wieńcowej poprzez eradykację *H. pylori* [32, 33]. Taka konkluzja zawarta jest także w konsensusie Maastricht IV [9].

Układ oddechowy

Dychawica oskrzelowa

Zgodnie z higieniczną teorią astmy, zwłaszcza dziecięcej, wiele badań wskazuje na korzystny, choć niezbyt silny, efekt zakażenia na zmniejszenie częstości astmy, co wykazała między innymi metaanaliza 19 badań opublikowana w 2013 roku przez Wanga i wsp. [34] oraz metaanaliza 14 badań przeprowadzona przez Zhou i wsp. [35]. Brakuje jednak danych, czy „zakażyć” na przykład dzieci w celach profilaktycznych, lub jaki wpływ na dychawicę oskrzelową ma ewentualna eradykacja.

Endokrynologia i metabolizm

Zespół metaboliczny i oporność na insulinę

Sugeruje się, że zakażenie *H. pylori* może mieć wpływ wyzwalający lub aktywujący zespół metaboliczny i oporność na insulinę poprzez aktywację cytokin prozapalnych i naczynioaktywnych, produkcję aktywnych rodników tlenowych oraz zaburzenia w stężeniu greliny i leptyny, dotychczasowe badania nie potwierdzają jednak jednoznacznie tych związków [10, 12, 30, 36–38].

Cukrzyca typu 2

Wyniki dostępnych badań wykazują znaczne rozbieżności i nie pozwalają na jednoznaczne określenie związku *H. pylori* z rozwojem cukrzycy typu 2. Konieczne są dalsze prospektywne badania, które, być może, pozwolą na określenie roli *H. pylori* w rozwoju cukrzycy typu 2 i wpływie eradykacji na jej przebieg [10, 12].

Układ nerwowy

Udar niedokrwienny

Mechanizmy, w których zakażenie *H. pylori* miałyby zwiększać ryzyko udaru, są słabo zdefiniowane, sugeruje się jednak ewentualny bezpośredni wpływ inwazji *H. pylori* do płytki miażdżycowej. Wyniki dotychczasowych badań nie potwierdzają, ani nie przeczą związkowi *H. pylori* z udarem niedokrwiennym [10, 12].

Choroba Parkinsona

Pierwsi na ewentualne związki choroby Parkinsona z zakażeniem *H. pylori* zwrócili uwagę w 1996 roku Altschuler i wsp. [39]. Przypuszcza się, że do uszkodzenia układu nerwowego dochodzi na skutek przewlekłego zakażenia *H. pylori*. Dane zebrane w badaniach, takich jak przeprowadzone przez Bjarnasona i wsp. z 2005 roku [40] (wykazali w kontrolowanym badaniu z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, że eradykacja korzystnie modyfikuje przebieg choroby Parkinsona) czy Pierantozzi i wsp. z 2006 roku [41] (wykazali, że eradykacja poprawia odpowiedź na L-dopa) wskazują, że eradykacja może korzystnie modyfikować przebieg choroby, ale niestety jej nie leczy.

Choroba Alzheimera

Wyniki badań sugerują pewne, możliwe związki patogenetyczne, takie jak aktywacja agregacji płytek, krzyżowa reakcja między antygenami *H. pylori* i śródbłonka, powstawanie aktywnych form tlenu. Choć taki związek wydaje się atrakcyjny, konieczne są dalsze dobrze zaplanowane badania, które być może wykażą wyraźniejszy związek *H. pylori* z chorobą Alzheimera niż ma to miejsce obecnie [10, 12].

Migrenowe bóle głowy

Choć wyniki niektórych badań klinicznych [42, 43] wskazują na pewne sukcesy terapeutyczne związane z eradykacją *H. pylori* u cierpiących na migrenowe bóle głowy, to inne [44–46] nie wskazują na częstsze występowanie

nie zakażenia *H. pylori* u chorych z migreną. Wydaje się, że konieczne są dalsze analizy, które może te różnice wyjaśnią [10].

Inne wpływy

Fibromialgia

Związki są raczej domniemane i sprawa wymaga dalszych dobrze zaplanowanych badań [10].

PODSUMOWANIE

W niedokrwistości z niedoboru żelaza towarzyszącej zakażeniu *H. pylori*, immunologicznej plamicy małopłytkowej u dorosłych i być może u dzieci oraz w niedoborze witaminy B12 ze względu na wyraźny związek tych schorzeń z zakażeniem i udowodnione korzyści z eradykacji, po rozważeniu wszystkich za i przeciw, warto taką próbę podjąć.

Choć związki z zakażeniem *H. pylori* trądziku różowatego oraz pokrzywki przewlekłej nie są zbyt pewne, wyniki dostępnych badań, a także uciążliwość tych chorób i nie najlepsze efekty dostępnych obecnie terapii sugerują, że podjęcie próby eradykacji można uznać za postępowanie racjonalne.

Trzeba natomiast zachować daleko idącą ostrożność w powszechnym stosowaniu eradykacji w przypadku mało udokumentowanych związków zakażenia *H. pylori* z chorobami poza przewodem pokarmowym, nie tylko ze względu na tak zwaną efektywność kosztową, czyli analizę farmakoekonomiczną, ale przede wszystkim z uwagi na to, że stosowana masowo eradykacja *H. pylori* przy wciąż tak powszechnej obecności zakażenia w populacji, może doprowadzić do dramatycznego spadku skuteczności antybiotyków w innych, niebezpieczniejszych zakażeniach (pneumokoki, meningokoki, pałeczki jelitowe itp.) na skutek wzrostu lekooporności bakterii.

Piśmiennictwo

1. Kaye P.V., Garsed K., Ragnath K. i wsp. The clinical utility and diagnostic yield of routine gastric biopsies in the investigation of iron deficiency anemia: a case-control study. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2883–2889.
2. Blecker U., Renders F., Lanciers S., Vandenplas Y. Syncope leading to the diagnosis of a *Helicobacter pylori* positive chronic active haemorrhagic gastritis. *Eur. J. Pediatr.* 1991; 150: 560–561.
3. Muhsen K., Cohen D. *Helicobacter pylori* infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2008; 13: 323–40.
4. Zhang Z.F., Yang N., Zhao G. i wsp. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on iron deficiency. *Chin. Med. J. (Engl)* 2010; 123: 1924–1930.
5. Yuan W., Yumin L., Kehu Y. i wsp. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45: 665–676.
6. Huang X., Qu X., Yan W. i wsp. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad. Med. J.* 2010; 86: 272–278.
7. Qu X.H., Huang X.L., Xiong P. i wsp. *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 886–896.
8. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B.; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309–1316.
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. i wsp.; European Helicobacter Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–664.
10. Wong F., Rayner-Hartley E., Byrne M.F. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori*: a concise review. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 11950–11961.
11. Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 12818–12838.
12. Franceschi F., Tortora A., Gasbarrini G., Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2014; 19 (supl. 1): 52–58.
13. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R. i wsp. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
14. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. i wsp. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231–1240.
15. Arnold D.M., Bernotas A., Nazi I. i wsp. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica* 2009; 94: 850–856.
16. Neunert C., Lim W., Crowther M. i wsp.; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190–4207.
17. Kodama M., Kitada Y., Ito M. i wsp. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007; 12: 36–42.
18. Asahi A., Nishimoto T., Okazaki Y. i wsp. *Helicobacter pylori* eradication shifts monocyte Fcγ receptor balance toward inhibitory FcγRIIB in immune thrombocytopenic purpura patients. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 2939–2949.
19. Lahner E., Persechino S., Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter* 2012; 17: 1–15.
20. Ring J. *Allergy in practice*. Berlin 2005.
21. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. i wsp. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1417–1426.
22. Chiu Y.C., Tai W.C., Chuah S.K. i wsp. The clinical correlations of *Helicobacter pylori* virulence factors and chronic spontaneous urticaria. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 436727.
23. Mogaddam M.R., Yazdanbod A., Ardabili N.S. i wsp. Relationship between *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria: effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2015; 32: 15–20.

24. Hernando-Harder AC., Booken N., Goerd S. i wsp. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. Eur. J. Dermatol. 2009; 19: 431–444.
25. Shiotani A., Okada K., Yanaoka K. i wsp. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. Helicobacter 2001; 6: 60–65.
26. Elewski B.E., Draelos Z., Dréno B. i wsp. Rosacea — global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011; 25: 188–200.
27. Utaş S., Ozbakir O., Turasan A., Utaş C. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. J. Am. Acad. Dermatol. 1999; 40: 433–435.
28. Br Son S.W., Kim I.H., Oh C.H., Kim J.G. The response of rosacea to eradication of *Helicobacter pylori*. J. Dermatol. 1999; 140: 984–985.
29. Szlachcic A. The link between *Helicobacter pylori* infection and rosacea. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2002; 16: 328–333.
30. Mendall M.A., Goggin P.M., Molineaux N. i wsp. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. Br. Heart J. 1994; 71: 437–439.
31. Danesh J., Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. BMJ 1998; 316: 1130–1132.
32. Vijayvergiya R., Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. World J. Cardiol. 2015; 7: 134–143.
33. Chmiela M., Gajewski A., Rudnicka K. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease — searching for connections. World J. Cardiol. 2015; 7: 187–203.
34. Wang Q., Yu C., Sun Y. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. Helicobacter 2013; 18: 41–53.
35. Zhou X., Wu J., Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 25: 460–468.
36. Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. Curr. Mol. Med. 2009; 9: 299–314.
37. Baudron C.R., Franceschi F., Gasbarrini A. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2013; 18 (supl. 1): 44–51.
38. Vijayvergiya R., Vadivelu R. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of atherosclerosis. World J. Cardiol. 2015; 7: 134–143.
39. Altschuler E. Gastric *Helicobacter pylori* infection as a cause of idiopathic Parkinson disease and non-arteric anterior optic ischemic neuropathy. Med. Hypotheses. 1996; 47: 413–414.
40. Bjarnason I.T., Charlett A., Dobbs R.J. i wsp. Role of chronic infection and inflammation in the gastrointestinal tract in the etiology and pathogenesis of idiopathic parkinsonism. Part 2: response of facets of clinical idiopathic parkinsonism to *Helicobacter pylori* eradication. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy study. Helicobacter 2005; 10: 276–287.
41. Pierantozzi M., Pietroiusti A., Brusa L. i wsp. *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. Neurology 2006; 66: 1824–1829.
42. Tunca A., Türkay C., Tekin O. i wsp. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for migraine? A case-control study. Acta Neurol. Belg. 2004; 104: 161–164.
43. Hosseinzadeh M., Khosravi A., Saki K., Ranjbar R. Evaluation of *Helicobacter pylori* infection in patients with common migraine headache. Arch. Med. Sci. 2011; 7: 844–849.
44. Pinessi L., Savi L., Pellicano R. i wsp. A Chronic *Helicobacter pylori* infection and migraine: a case-control study. Headache 2000; 40: 836–839.
45. Caselli M., Chiamenti C.M., Soriani S., Fanaro S. Migraine in children and *Helicobacter pylori*. Am. J. Gastroenterol. 1999; 94: 1116–1118.
46. Mavromichalis I., Zaramboukas T., Giala M.M. Migraine of gastrointestinal origin. Eur. J. Pediatr. 1995; 154: 406–410.