



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-146-153
УДК 616–008.9; 616–06; 616.36; 616–022.7

Инфекция *Helicobacter pylori* и жировая инфильтрация печени

Сарсенбаева А. С., Уфимцев К. А., Домрачева Е. В.

Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, улица Воровского, 64)

Helicobacter pylori infection and fatty liver

A. S. Sarsenbaeva, K. A. Ufimtsev, E. V. Domracheva

South-Ural State Medical University (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation)

Для цитирования: Сарсенбаева А. С., Уфимцев К. А., Домрачева Е. В. Инфекция *Helicobacter pylori* и жировая инфильтрация печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 146–153. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-146-153

For citation: A. S. Sarsenbaeva, K. A. Ufimtsev, E. V. Domracheva *Helicobacter pylori* infection and fatty liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 146–153. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-146-153

✉ *Corresponding author:*

Домрачева

Екатерина Владимировна

Ekaterina V. Domracheva

agelstar.es@gmail.com

Сарсенбаева Айман Силкановна, кафедра терапии ИДПО, профессор, д.м.н.

Уфимцев Константин Анатольевич, врач гастроэнтеролог гастроэнтерологического центра

Домрачева Екатерина Владимировна, аспирант кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования

Aiman S. Sarsenbaeva, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 8580282400*

Konstantin A. Ufimtsev, doctor gastroenterologist gastroenterological center

Ekaterina V. Domracheva, graduate student; *Scopus Author ID: 57206222066*

Резюме

Инфекция *Helicobacter pylori* широко распространена во всем мире. Она играет значительную роль в патогенезе многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как язвенная болезнь, атрофический гастрит, рак желудка. За последнее время появилось большое количество работ, указывающих на связь инфекции *Helicobacter pylori* с экстрагастральными заболеваниями. Заболевания печени, и особенно, жировая болезнь печени, также широко распространены и активно изучаются. Связь между инфекцией *Helicobacter pylori* и неалкогольной жировой болезнью печени стала предметом множества исследований, однако данных все еще недостаточно для однозначных выводов.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, *Helicobacter pylori*, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение

Summary

Helicobacter pylori infection is widespread worldwide. It plays a significant role in the pathogenesis of many diseases of the gastrointestinal tract, such as peptic ulcer, atrophic gastritis, and cancer of the stomach. Recently, a large number of works have appeared that indicate the association of *Helicobacter pylori* infection with extragastric diseases. Liver diseases, and especially fatty liver disease, are also widespread and actively studied. The association between *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease has been the subject of many studies, but there is still insufficient evidence to make it clear.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, *Helicobacter pylori*, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity

Helicobacter pylori (*H. pylori*) является одним из самых известных микробов в мире. В 1984г Уоррен и Маршалл сообщили о возможной вирулентности *H. pylori* у пациентов с гастритом, язвой желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. В настоящее время около 50% населения мира инфицировано *H. pylori* [2], а хроническая инфекция *H. pylori* признана одной из главных причин хронического атрофического гастрита, язвенной болезни и рака желудка [3,4]. В последнее время накоплено большое количество данных о влиянии *H. pylori* на различные системы, не относящиеся к пищеварительному тракту [5–12]. Остается дискуссионным вопрос о связи инфекции *H. pylori* с нарушением обмена веществ [13–23] и с заболеваниями печени, в том числе неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Несмотря на то, что в некоторых исследованиях авторы продемонстрировали присутствие *H. pylori* или видов *Helicobacter* в образцах ткани печени у пациентов с различными заболеваниями печени [24–30], и были получены данные о возможной роли *H. pylori* в патогенезе заболеваний печени, лишь в нескольких исследованиях сообщалось о прямом вкладе *H. pylori* в патогенез заболеваний печени. Кроме того, в некоторых высококачественных клинических исследованиях были выявлены отрицательные корреляции.

Японскими учеными Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N et al. [31] выполнено крупное перекрестное исследование жителей Японии, проходивших медицинские осмотры в 2010 году. Из 13737 пациентов, вошедших в исследование, ЖБП была обнаружена у 1456 из 6318 женщин (23,0%) и у 3498 из 7419 мужчин (47%). Многовариантный анализ показал, что индекс массы тела, уровень АЛТ в крови, возраст и количество тромбоцитов были положительно связаны с ЖБП у обоих полов. Из 5289 пациентов, не подверженных влиянию алкоголя, НАЖБП была обнаружена у 881 из 3473 женщин (25,4%) и у 921 из 1816 мужчин (50,7%). Индекс массы тела, уровень сывороточной АЛТ и количество тромбоцитов были положительно связаны с НАЖБП у обоих полов. Метаболический синдром был положительно связан с ЖБП и НАЖБП только у мужчин. Напротив, статус инфекции *Helicobacter pylori* не был связан ни с ЖБП, ни с НАЖБП независимо от пола. Несмотря на большое количество пациентов, вошедших в это исследование, надежность полученных результатов вызывает сомнение, поскольку диагноз НАЖБП базировался исключительно на абдоминальной ультрасонографии, а индикация инфекции *H. pylori* выполнялась только серологическим методом.

В 2016г в Южной Корее проведено исследование с целью определить, вызывает ли инфекция *H. pylori* более высокий риск развития НАЖБП [32].

Здоровые люди, которые прошли скрининг здоровья, были проанализированы ретроспективно. Критериями включения были возраст ≥ 20 лет, история инфекции *H. pylori* и зарегистрированный уровень инсулина. Участники были классифицированы как *H. pylori* положительные или отрицательные согласно уреазному дыхательному тесту с изотопом ^{13}C . НАЖБП определяли, используя индекс стеатоза печени (HSI) и оценку

жира в печени НАЖБП (NAFLD-LFS). Те пациенты, у кого $\text{HSI} > 36$ или $\text{NAFLD-LFS} > -0,640$, считались страдающими НАЖБП. Для определения факторов риска НАЖБП была проведена многопараметрическая логистическая регрессия. Было проанализировано 3663 человека, из них 1636 (44,7%) были *H. pylori* положительными. Инфекция *H. pylori* была связана с более старшим возрастом, мужским полом, гипертонией, более высоким индексом массы тела и дислипидемическим профилем. HSI значительно отличались между *H. pylori*-положительными и отрицательными субъектами (медиана 33,2). Межквартильный диапазон (IQR) составил 30,0–36,2 для *H. pylori*-положительных пациентов, и 29,8–36,0 для *H. pylori*-отрицательных пациентов. ($p = 0,005$). Но показатель NAFLD-LFS не отличался в подгруппах с разным *H. pylori*-статусом (медиана -1,7, у *H. pylori* позитивных и у *H. pylori* негативных пациентов IQR составил -2,4–0,7, $p = 0,122$). Процент субъектов с НАЖБП не различался между инфицированными и неинфицированными группами: HSI 26,9% против 27,1% ($p = 0,173$); NAFLD-LFS 23,5% против 23,1% ($p = 0,778$). Авторы пришли к выводу, что инфекция *H. pylori* не была фактором риска для НАЖБП.

В Китае в 2018г выполнено масштабное исследование, посвященное установлению отношений инфекции *H. pylori* и НАЖБП в большой популяции практически здоровых людей [33]. В исследование вошли 21456 пациентов. Для выявления инфекции *H. pylori* авторы использовали дыхательный тест мочевины с изотопом ^{14}C , а НАЖБП – с помощью УЗИ. Пациенты, инфицированные *H. pylori*, имели более неблагоприятный метаболический профиль, включая более высокие уровни индекса массы тела (ИМТ), артериального давления, триглицеридов (ТГ) и более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-Х) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без инфекции *H. pylori* (по всем параметрам $p < 0,05$). Кроме того, показатель распространенности НАЖБП был значительно выше у субъектов с инфекцией *H. pylori* по сравнению с пациентами без *H. pylori* у женщин (23,6% против 21,5%, $p < 0,05$), в отличие от мужчин (46,5% против 45,5)%, $p > 0,05$). После поправки на смешанные факторы, включая возраст, пол, ИМТ, артериальное давление и липидный профиль, многомерный логистический анализ показал, что инфекция *H. pylori* не была независимо связана с риском НАЖБП в общей популяции (ОШ = 0,9, 95% ДИ = 0,9–1,0, $p = 0,097$). Кроме того, анализ подгрупп (стратифицированный по возрасту, полу, ИМТ и диабетическому статусу) не выявил независимой связи между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП.

Авторы Cai O, Huang Z, Li M et al [34] проанализировали данные 2051 пациентов, прошедших дыхательный уреазный тест ^{13}C и УЗИ брюшной полости. Участники были распределены между группой риска НАЖБП и группой без риска НАЖБП на основе определенных факторов риска для НАЖБП. Была проанализирована связь между инфекцией *H. pylori* и НАЖБП. Авторами не было обнаружено существенных различий между показателями инфекции *H. pylori* и НАЖБП

с использованием критерия хи-квадрат ($p = 0,30$) или регрессионного анализа ($p = 0,70$). Не было значимого различия между показателями инфекции *H. pylori* с НАЖБП и без него ($p = 0,47$) в группе риска НАЖБП или в группе без риска НАЖБП ($p = 0,59$). Не было значительного различия между показателями инфекции *H. pylori* у мужчин ($p = 0,69$) и женщин ($p = 0,27$) или среди участников в возрасте 18–40 лет ($p = 0,43$), 41–65 лет ($p = 0,14$) и старше 66 лет ($p = 0,66$) с НАЖБП и без него в группе риска НАЖБП или между однополыми или возрастными группами ($p = 0,82$, $p = 0,66$, $p = 0,24$, $p = 0,53$ и $p = 1,00$ соответственно) в безрисковой группе НАЖБП. Авторы пришли к выводу, что инфекция *H. pylori*, по-видимому, не увеличивает уровень распространенности НАЖБП.

Авторами Jamali R, Mofid A, Vahedi H et al [35] была предпринята попытка оценить влияние эрадикации *H. pylori* на содержание жира в печени (LFC), тесты функции печени (LFT), липидный профиль и индекс инсулинорезистентности у пациентов с НАЖБП. В исследование были включены пациенты с диспепсией с повышенным уровнем аминотрансфераз в сыворотке. Критериями исключения были факторы, влияющие на сывороточные аминотрансферазы или стратегию лечения *H. pylori*. В группу для динамического наблюдения были включены пациенты с показателем LFC больше $-0,64$ и с положительными результатами уреазного дыхательного теста. Всем пациентам рекомендована модификация образа жизни. До проведения эрадикационной терапии и после нее с интервалами в 8 и 24 недели оценивали LFC, уровень натощаковой сывороточной глюкозы, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности и индекс инсулинорезистентности.

Обследовано 100 пациентов, средний возраст $43,46 (\pm 11,52)$ лет. После элиминации *H. pylori* у всех пациентов значительно снизился показатель LFC, показатели антропометрических измерений и лабораторных параметров (за исключением липопротеинов высокой плотности). Между группами не было выявлено существенных различий. Авторы пришли к выводу, что эрадикация *H. pylori* не влияет на LFC, функциональные пробы печени, липидный профиль и резистентность к инсулину у пациентов с диспепсией и НАЖБП.

Интересным представляется пилотное исследование Polyzos SA, Nikolopoulos P, Stogianni A et al [36], посвященное изучению влияния эрадикации *H. pylori* на стеатоз печени, показатель фиброза НАЖБП и индекс HSENSI (гомоцистеин, сывороточная глутаминовая оксалоуксусная трансаминаза, показатель оседания эритроцитов, индекс неалкогольного стеатогепатита) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Обследовано 13 взрослых пациентов с подтвержденным биопсией неалкогольным стеатогепатитом, не имеющих симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта. Пациентам был проведен дыхательный уреазный тест 13С. *H. pylori*-положительные пациенты получали эрадикационную терапию, контроль лечения проводился также по дыхательному тесту. В начале исследования и через 12 месяцев после лечения

пациентам определяли фракцию жировой ткани печени, стандартные биохимические тесты и расчет показателя фиброза неалкогольной жировой болезни печени и HSENSI.

Печеночная фракция жира была одинаковой для групповых и внутригрупповых сравнений. Показатель фиброза неалкогольной жировой болезни печени показал незначительную тенденцию к снижению у *H. pylori* позитивных пациентов от $-0,34 (-1,39-0,29)$ в начале исследования до $-0,24 (-0,99-0,71)$ к 12 месяцу ($p = 0,116$), тогда как в группе *H. pylori* негативных пациентов наблюдалось увеличение данного показателя от $-0,38 (-1,72-0,11)$ до $-0,56 (-1,43-0,46)$ соответственно ($p = 0,249$). HSENSI был значительно снижен только в группе *H. pylori* положительных субъектов ($1,0 (1,0-2,0)$ в начале исследования и $1,0 (0-1,0)$ через 12 месяцев ($p = 0,048$). Таким образом, авторы показали, что эрадикация *H. pylori* не оказала долгосрочного влияния на стеатоз печени, но продемонстрировала тенденцию к улучшению показателей фиброза неалкогольной жировой болезни печени и HSENSI.

Таким образом, некоторые перекрестные или ретроспективные исследования не выявили корреляции между НАЖБП и *H. pylori*. С другой стороны, также сообщалось о противоположных результатах. Авторы Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A et al [37] исследовали 28 пациентов с НАЖБП, доказанной гистологическим методом (15 пациентов с простой неалкогольной жировой дистрофией печени, 13 – с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и 25 здоровых контрольных участников. Инфекция *H. pylori* диагностировалась до биопсии печени по уровню иммуноглобулина G (IgG) в крови и дыхательным тестом 13С.

Авторы наблюдали более высокие уровни IgG к *H. pylori* у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой ($p = 0,038$). Только два пациента с НАЖБП не были серопозитивными по IgG к *H. pylori*, и у них не было антихеликобактерной терапии в анамнезе по сравнению с 11 контрольными субъектами ($p = 0,002$). Авторы получили данные о том, что как *H. pylori* (оцениваемая по истории эрадикации *H. pylori* и / или серопозитивности IgG к *H. pylori*) ($p = 0,034$), так и логарифм индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) ($p = 0,007$) могут независимо прогнозировать НАЖБП в анализе логистической регрессии. У пациентов с НАЖБП и НАСГ были одинаковые показатели серопозитивности по IgG к *H. pylori* и позитивности дыхательного теста 13С или их комбинации. Авторы не получили никаких существенных различий в степени стеатоза, стадии фиброза, лобулярном или портальном воспалении, у пациентов с различным уровнем антител IgG к *H. pylori* и различными показателями положительного уреазного дыхательного теста 13С. Авторы пришли к выводу, что инфекция *H. pylori* может представлять собой еще один удар, способствующий патогенезу НАЖБП, но не прогрессию от НАЖБП к НАСГ.

Doğan ZB et al [38] стремились оценить влияние инфекции *H. pylori* на соотношение печени и селезенки и показатели тромбоцитов. В исследование было включено 174 пациента с функциональной диспепсией. Пациенты были разделены на группу 1

(*H. pylori*-положительный гастрит) ($n = 95$) и группу 2 (*H. pylori* отрицательные пациенты, контрольная группа) ($n = 79$). Измерения длины печени, селезенки и стеатоза печени проводились с помощью ультрасонографии врачами, неинформированными о *H. pylori*-статусе пациента. Между двумя группами сравнивали индекс массы тела (ИМТ), а также значения показателей крови, включая количество тромбоцитов и средний объем тромбоцитов (MPV). Отношение печени к селезенке, отношение тромбоцитов к селезенке, отношение MPV к селезенке и отношение MPV к печени были значительно ниже в *H. pylori*-положительной группе по сравнению с *H. pylori*-негативной группой ($p < 0,001$, $< 0,001$, $< 0,001$ и $0,038$ соответственно). Авторы значительно чаще наблюдали стеатогепатоз у *H. pylori*-положительных пациентов.

Особого внимания заслуживает крупное исследование Kim TJ и группы авторов [39], проведенное с целью оценки связи между *H. pylori* и развитием НАЖБП. Авторы провели когортное исследование 17028 взрослых без НАЖБП в начале исследования, которые участвовали в повторном медицинском скрининг-исследовании, включающем тест на специфические антитела к *H. pylori* к иммуноглобулину G. Стеатоз печени был диагностирован с помощью УЗИ. В течение 83 130 человеко-лет наблюдения у пациентов с инфекцией *H. pylori* был более высокий уровень заболеваемости НАЖБП, чем у тех, кто не был инфицирован. В многопараметрической модели, скорректированной с учетом возраста, пола, индекса массы тела, статуса курения, потребления алкоголя, регулярных физических упражнений, годовичного обследования и уровня образования, отношение рисков к развитию НАЖБП у участников с инфекцией *H. pylori* по сравнению с пациентами без инфекции составило 1,21 (95% доверительный интервал (ДИ), 1,10–1,34). Ассоциация сохранялась после дальнейшей корректировки метаболических переменных, маркера воспаления и ферментов печени. Связь между *H. pylori* и НАЖБП все еще была очевидна при анализе с использованием индекса жира в печени в качестве абсолютного маркера НАЖБП. Кроме того, связь между инфекцией *H. pylori* и заболеваемостью НАЖБП не отличалась между оцениваемыми клинически значимыми подгруппами.

Авторы заключили, что инфекция *H. pylori* была в значительной степени связана с развитием НАЖБП, независимо от метаболических и воспалительных факторов риска. Инфекция *H. pylori* может играть патофизиологическую роль в развитии НАЖБП, что указывает на то, что эрадикация *H. pylori* может играть роль в снижении риска НАЖБП.

Весьма убедительными представляются данные Chen CX, Mao YS, Foster P et al [40], изучившими связь между *H. pylori* и НАЖБП на 3 уровнях: генетическом, малом молекулярном и клиническом. Данные о связи между болезнями, генами и малыми молекулами были получены из базы данных Pathway Studio ResNet Mammalian. Клинические данные были получены от 2263 пожилых пациентов из Южной Китая, включая 603 пациентов с НАЖБП и 1660 пациентов без НАЖБП.

Результаты показали, что имеют существенно общие генетические основы (95 генов, значение $p = 2,5E-72$), демонстрируя множество общих генетических путей (значение p обогащения $\leq 4,38E-20$ для 10 лучших путей). Анализ генетической сети показал, что между *H. pylori* и НАЖБП может существовать взаимная регуляция посредством 21 из 95 генов. Кроме того, 85 из 95 генов продемонстрировали сильное взаимодействие с 12 малыми молекулами / лекарственными средствами, которые демонстрируют эффективность в лечении обоих заболеваний. Клинические результаты показали, что частота *H. pylori* в группе с НАЖБП была значительно выше, чем в группе без НАЖБП (51,9% против 43,6%; значение $p = 4,9E-4$). Результаты многомерной логистической регрессии подтвердили наблюдения и показали, что *H. pylori* служил фактором риска для НАЖБП в исследованных данных эксперимента (отношение шансов 1,387, значение $p = 0,018$). Результаты этого исследования подтверждают гипотезу о том, что между *H. pylori* и НАЖБП может существовать сложная биологическая связь.

Wijarnpreecha K et al [41] в 2016 г. провели мета-анализ с целью суммировать все имеющиеся доказательства и оценить риск НАЖБП у пациентов с инфекцией *H. pylori*. Поиск литературы проводился с использованием баз данных MEDLINE и EMBASE с января до июня 2016 года. Были включены исследования, в которых сообщалось об относительных рисках, нечетных соотношениях или соотношениях рисков, сравнивающих риск НАЖБП среди пациентов с инфекцией *H. pylori* и без инфекции *H. pylori*. Объединенные отношения шансов и 95% доверительные интервалы были рассчитаны с использованием общего обратного метода дисперсии случайного эффекта. Шесть исследований соответствовали критериям отбора данного мета-анализа и были включены в этот анализ. Авторы обнаружили статистически значимый повышенный риск НАЖБП среди пациентов с инфекцией *H. pylori* с суммарным коэффициентом вероятности 1,21 (доверительный интервал 95%, 1,07–1,37). Статистическая неоднородность была низкой с I^2 49%.

НАЖБП тесным образом связана с метаболическим синдромом. Связь между *H. pylori* и метаболическим синдромом обсуждается в течение многих лет. Недавно Refaeli и соавторы [42] с помощью большой компьютеризированной базы данных организации по поддержанию здоровья в Израиле проанализировали 147936 человек в возрасте от 25 до 95 лет, которые выполнили уреазный дыхательный тест в течение 2002–2012 гг. В этом исследовании распространенность инфекции *H. pylori* и метаболического синдрома составила 52,0% и 11,4% соответственно. По сравнению с неинфицированными пациентами, у пациентов, инфицированных *H. pylori*, наблюдалась повышенная вероятность развития метаболического синдрома (скорректированное ОШ: 1,15, 95% ДИ: 1,10–1,19). Аналогичные результаты были получены в мета-анализе [43], исследованиях среднего размера на уровне сообществ [44,45] и исследованиях в больницах [46,47,48].

С другой стороны, Takeoka и соавторы [49] сообщили об уникальных противоречивых результатах, сфокусированных на количественных концентрациях IgG к *H. pylori*. Авторы разделили *H. pylori*-специфические IgG следующим образом: серонегативный статус *H. pylori* (<10 Ед / мл), низкие уровни *H. pylori*-специфического IgG (10–30 Ед / мл), умеренные *H. pylori*-специфические уровни IgG (30–50 Ед / мл) и высокие *H. pylori*-специфические уровни IgG (> 50 Ед / мл). После стратификации пациентов с низким уровнем IgG наблюдался самый низкий риск метаболического синдрома после поправок на возраст, пол, курение, употребление алкоголя и статус физической активности. С использованием группы пациентов с низким уровнем IgG в качестве эталона, у пациентов с отрицательным, средним и высоким уровнем IgG отношения шансов и 95% ДИ составили 2,15 (1,06–4,16), 3,69 (1,12–16,7) и 4,05 (1,05–26,8) соответственно. Действительно, специфичные для *H. pylori* уровни IgG не всегда отражают тяжесть заболевания. Требуется дальнейшее обсуждение для уточнения вопроса: почему группа с низкими уровнями IgG, но не с отрицательными значениями IgG, продемонстрировала наименьший риск метаболического синдрома?

Другое перекрестное исследование в Японии, в котором проанализировано 7394 случая, оценивает корреляцию между инфекцией *H. pylori* и развитием метаболического синдрома [46]. В этом исследовании серопозитивность *H. pylori* была значимым и независимым предиктором метаболического синдрома (ОШ: 1,39, 95% ДИ: 1,18–1,62, $p < 0,001$), что было определено с помощью многомерного логистического регрессионного анализа. Кроме того, согласно многомерному анализу, серопозитивность *H. pylori* значительно коррелировала с переменными, связанными с метаболическим синдромом, такими как более высокое систолическое артериальное давление (β -коэффициент = 1,03, $p = 0,014$), более низкий уровень липопротеинов высокой плотности (β -коэффициент = –2,00, $P < 0,001$) и более высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (β -коэффициент = 2,21, $p = 0,005$). Однако некоторые сообщения не подтверждают связь между *H. pylori* и этими факторами метаболического риска [50–54]. На данный момент времени не представляется возможным прийти к окончательному однозначному выводу о влиянии *H. pylori* на метаболические факторы, которые могут зависеть от исследованных субъектов из-за различий в таких факторах, как страна проживания, пищевые привычки, культура и фитнес.

Поскольку ожирение тесно связано с НАЖБП, также была предположена гипотеза о связи между *H. pylori* и ожирением. Мета-анализ, проведенный Lender N и соавторами [55], показано, что показатели ожирения и избыточного веса значительно обратно коррелировали с распространенностью инфекции *H. pylori* ($r = 0,29$, $p < 0,001$). Тем не менее, этот мета-анализ включал только отобранные исследования, проведенные в развитых странах (ВВП > 25000 долларов США / (человек × год)). Противоречивые результаты были получены в довольно масштабных исследованиях,

проведенных в других странах, таких как Китай [56, 57]. Причину этого несоответствия еще предстоит выяснить, но, вероятно, играют роль различия в привычках питания и культуре. Кроме того, аппетиты субъектов и фактические уровни потребления пищи, вероятно, будут изменены после успешной элиминации *H. pylori* и могут повлиять на массу тела. Чтобы определить, вызывает ли само присутствие *H. pylori* увеличение массы тела, необходимы подробные исследования без экзогенных факторов, чтобы определить, вызывает ли сама инфекция *H. pylori* увеличение массы тела. Nwokolo CU et al [58] представили интересные данные в исследовании, посвященном этому вопросу. В небольшом пилотном исследовании у 10 пациентов до и после элиминации *H. pylori* в плазме были измерены уровни грелина, лептина и гастрин. После лечения *H. pylori* уровни грелина в плазме значительно увеличились (на 75%, $p = 0,002$). С другой стороны, уровни лептина и гастрин снизились на 11% и 30% соответственно, хотя различия не были значительными. Грелин, как известно, стимулирует аппетит и вызывает положительный энергетический баланс, что приводит к увеличению массы тела [59]; поэтому повышение уровня грелина в плазме может быть связано с развитием ожирения после эрадикации *H. pylori*.

Одним из важных проявлений НАЖБП является резистентность к инсулину (ИР) [60]. Более высокие показатели НОМА-IR были зарегистрированы для пациентов, инфицированных *H. pylori* [61, 62–65], тогда как в других исследованиях были получены противоположные результаты [66, 67]. В качестве механизма, с помощью которого *H. pylori* индуцировал ИР, была предложена выработка цитокинов. Инфекция *H. pylori* стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF) - α , интерлейкин (IL) -1, IL-6 и IL-8 [68, 69]. TNF- α индуцирует ИР путем подавления индуцированного инсулином фосфорилирования тирозина рецептора инсулина и его субстрата, субстрата рецептора инсулина (IRS)-1, в клеточной линии гепатомы [70]. Фактически, нейтрализация повышенных уровней TNF- α у тучных / жирных крыс значительно увеличивает периферическое поглощение глюкозы в ответ на инсулин [71]. Адипонектин и фетuin-A также рассматриваются как ключевые факторы, способствующие ИР. Адипонектин, гормон, производный от адипоцитов, противодействует избыточному запасу липидов в печени и защищает от воспаления и фиброза [72]. Согласно Ando et al [73], успешная эрадикация *H. pylori* значительно повышает общий уровень адипонектина с 5,61 мкг / мл до 6,16 мкг / мл ($p < 0,0001$), а также уровни каждой мультимерной формы адипонектина (высокая, средняя и низкомолекулярная). Фетuin-A, гликопротеин, вырабатываемый печенью, коррелирует с нарушением чувствительности к инсулину, метаболизма глюкозы и появлением сахарного диабета [74, 75]. *H. pylori*-позитивные субъекты имеют более высокие уровни фетуина-A и баллы НОМА-IR, чем *H. pylori*-негативные субъекты. В поперечном исследовании средние значения

фетуина-А были 0,77 г/л и 0,58 г/л у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных субъектов соответственно. Средняя оценка НОМА-IR составила 3,1 и 2,2 у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных субъектов соответственно. Кроме того, не удалось выявить положительную корреляцию между фетуином-А и НОМА-IR после корректировки на другие факторы (скорректированный коэффициент $\beta = 0,23$, $P < 0,01$) [76]. Основываясь на этих результатах, уровни воспалительных цитокинов, адипонектина и фетуина-А могут быть связаны

с ИР, связанной с *H. pylori*, хотя эта связь не была полностью подтверждена.

Таким образом, между *H. pylori* и НАЖБП были зарегистрированы положительные корреляции в некоторых клинических и экспериментальных исследованиях, но другие исследования представили противоречивые данные. Несмотря на то, что данные о корреляции между *H. pylori* и патогенезом заболевания печени накапливаются, имеющиеся на сегодня данные не позволяют сделать однозначные выводы.

Литература | References

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984, no.1, pp.1311–1315.
2. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology*. 2009, no.136, pp.1863–1873.
3. Malferrtheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012, no.61, pp.646–664.
4. Matsuhisa T, Aftab H. Observation of gastric mucosa in Bangladesh, the country with the lowest incidence of gastric cancer, and Japan, the country with the highest incidence. *Helicobacter*. 2012, no.17, pp.396–401.
5. Patel P, Mendall MA, Carrington D, Strachan DP, Leatham E, Molineaux N, Levy J, Blakeston C, Seymour CA, Camm AJ. Association of *Helicobacter pylori* and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*. 1995, no.311, pp.711–714.
6. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2003, no.49, pp.861–864.
7. Maurer KJ, Ihrig MM, Rogers AB, Ng V, Bouchard G, Leonard MR, Carey MC, Fox JG. Identification of cholelithogenic enterohepatic helicobacter species and their role in murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology*. 2005, no.128, pp.1023–1033.
8. Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Mochizuki S, Fujishiro M, Takeuchi C, Sakaguchi Y, Niimi K, Ono S, Kodashima S et al. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with gallstones: a large-scale cross-sectional study in Japan. *J Gastroenterol*. 2014, no.49, pp.882–889.
9. Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014, no.11, pp.234–242.
10. Waluga M, Kukla M, Żorniak M, Bacik A, Kotulski R. From the stomach to other organs: *Helicobacter pylori* and the liver. *World J Hepatol*. 2015, no.7, pp.2136–2146.
11. Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. *World J Hepatol*. 2015, no.7, pp.2968–2979.
12. de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter*. 2017, no.22, Suppl 1.
13. Pietroiusti A, Diomedì M, Silvestrini M, Cupini LM, Luzzi I, Gomez-Miguel MJ, Bergamaschi A, Magrini A, Carrabs T, Vellini M et al. Cytotoxin-associated gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation*. 2002, no.106, pp.580–584.
14. Diomedì M, Pietroiusti A, Silvestrini M, Rizzato B, Cupini LM, Ferrante F, Magrini A, Bergamaschi A, Galante A, Bernardi G. CagA-positive *Helicobacter pylori* strains may influence the natural history of atherosclerotic stroke. *Neurology*. 2004, no.63, pp.800–804.
15. Cho I, Blaser MJ, François F, Mathew JP, Ye XY, Goldberg JD, Bini EJ. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2005, no.162, pp.579–584.
16. Longo-Mbenza B, Nkondi Nsenga J, Vangu Ngoma D. Prevention of the metabolic syndrome insulin resistance and the atherosclerotic diseases in Africans infected by *Helicobacter pylori* infection and treated by antibiotics. *Int J Cardiol*. 2007, no.121, pp.229–238.
17. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol*. 2008, no.103, pp.3005–3010.
18. Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E, Tsutsui H. *Helicobacter pylori* infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2010, no.17, pp.1041–1048.
19. Naja F, Nasreddine L, Hwalla N, Moghames P, Shoaib H, Fatfat M, Sibai A, Gali-Muhtasib H. Association of *H. pylori* infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter*. 2012, no.17, pp.444–451.
20. Stergiopoulos C, Kountouras J, Daskalopoulou-Vlachoyianni E, Polyzos SA, Zavos C, Vlachoyiannis E, Kokkali S, Deretzi G, Kapetanakis N, Katsinelos P et al. *Helicobacter pylori* may play a role in both obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Sleep Med*. 2012, no.13, pp.212–213.
21. Shin DW, Kwon HT, Kang JM, Park JH, Choi HC, Park MS, Park SM, Son KY, Cho B. Association between metabolic syndrome and *Helicobacter pylori* infection diagnosed by histologic status and serological status. *J Clin Gastroenterol*. 2012, no.46, pp.840–845.
22. Buzás GM. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World J Gastroenterol*. 2014, no.20, pp.5226–5234.
23. Lee M, Baek H, Park JS, Kim S, Kyung C, Baik SJ, Lee BK, Kim JH, Ahn CW, Kim KR et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with sub-clinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018, 13: e0193646.
24. Nilsson HO, Mulchandani R, Tranberg KG, Stenram U, Wadström T. *Helicobacter* species identified in liver from

- patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2001, no.120, pp.323–324.
25. Pellicano R, Mazzaferro V, Grigioni WF, Cutufia MA, Fagoonee S, Silengo L, Rizzetto M, Ponzetto A. *Helicobacter* species sequences in liver samples from patients with and without hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004, no.10, pp.598–601.
 26. Huang Y, Fan XG, Wang ZM, Zhou JH, Tian XF, Li N. Identification of *Helicobacter* species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol*. 2004, no.57, pp.1273–1277.
 27. Xuan SY, Li N, Qiang X, Zhou RR, Shi YX, Jiang WJ. *Helicobacter* infection in hepatocellular carcinoma tissue. *World J Gastroenterol*. 2006, no.12, pp.2335–2340.
 28. Cindoruk M, Cirak MY, Unal S, Karakan T, Erkan G, Engin D, Dumlu S, Turet S. Identification of *Helicobacter* species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008, no.20, pp.33–36.
 29. Pirooz T, Zounubi L, Keivani H, Rakhshani N, Hormazdi M. Detection of *Helicobacter pylori* in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. *Dig Dis Sci*. 2009, no.54, pp.1456–1459.
 30. Esmat G, El-Bendary M, Zakarya S, Ela MA, Zalata K. Role of *Helicobacter pylori* in patients with HCV-related chronic hepatitis and cirrhosis with or without hepatocellular carcinoma: possible association with disease progression. *J Viral Hepat*. 2012, no.19, pp.473–479.
 31. Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, Tsutsumi T, Shintani Y, Sakaguchi Y, Ono S, et al. *Helicobacter pylori* infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. *BMC Gastroenterol*. 2015, no.15, p.25.
 32. Baeg MK, Yoon SK, Ko SH, Noh YS, Lee IS, Choi MG. *Helicobacter pylori* infection is not associated with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016, no.22, pp.2592–2600.
 33. Fan N, Peng L, Xia Z, Zhang L, Wang Y, Peng Y. *Helicobacter pylori* Infection Is Not Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study in China. *Front Microbiol*. 2018, no.9, p.73.
 34. Cai O, Huang Z, Li M, Zhang C, Xi F, Tan S. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Single-Center Clinical Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2018; 2018:8040262.
 35. Jamali R, Mofid A, Vahedi H, Farzaneh R, Dowlatshahi S. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized open-label clinical trial. *Hepat Mon*. 2013, no.13, e14679.
 36. Polyzos SA, Nikolopoulos P, Stogianni A, Romiopoulou I, Katsinelos P, Kountouras J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. *Arq Gastroenterol*. 2014, no.51, pp.261–268.
 37. Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A, Patsiaoura K, Katsiki E, Zafeiriadou E, Zavos C, Anastasiadou K, Terpos E. *Helicobacter pylori* infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2013, no.62, pp.121–126.
 38. Doğan Z, Filik L, Ergül B, Sarıkaya M, Akbal E. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013, no.25, pp.107–110.
 39. Kim TJ, Sinn DH, Min YW, Son HJ, Kim JJ, Chang Y, Baek SY, Ahn SH, Lee H, Ryu S. A cohort study on *Helicobacter pylori* infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2017, no.52, pp.1201–1210.
 40. Chen CX, Mao YS, Foster P, Zhu ZW, Du J, Guo CY. Possible association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017, no.42, pp.295–301.
 41. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawanatnan P, Manatsathit W, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. *Helicobacter pylori* and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2018, no.52, pp.386–391.
 42. Refaeli R, Chodick G, Haj S, Goren S, Shalev V, Muhsen K. Relationships of *H. pylori* infection and its related gastroduodenal morbidity with metabolic syndrome: a large cross-sectional study. *Sci Rep*. 2018, no.8, p.4088.
 43. Upala S, Jaruvongvanich V, Riangwiwat T, Jaruvongvanich S, Sanguankeo A. Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2016, no.17, pp.433–440.
 44. Chen LW, Chien CY, Yang KJ, Kuo SF, Chen CH, Chien RN. *Helicobacter pylori* Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study. *PLoS One*. 2015, no.10, e0128671.
 45. Chen LW, Chien CY, Hsieh CW, Chang LC, Huang MH, Huang WY, Kuo SF, Chien CH, Lin CL, Chien RN. The Associations Between *Helicobacter pylori* Infection, Serum Vitamin D, and Metabolic Syndrome: A Community-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016, no.95, e3616.
 46. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A. *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with metabolic syndrome in the Japanese population. *Am J Gastroenterol*. 2008, no.103, pp.3005–3010.
 47. Chen TP, Hung HF, Chen MK, Lai HH, Hsu WF, Huang KC, Yang KC. *Helicobacter pylori* Infection is Positively Associated with Metabolic Syndrome in Taiwanese Adults: a Cross-Sectional Study. *Helicobacter*. 2015, no.20, pp.184–191.
 48. Yang W, Xuan C. Influence of *Helicobacter pylori* Infection on Metabolic Syndrome in Old Chinese People. *Gastroenterol Res Pract*. 2016; 2016:6951264.
 49. Takeoka A, Tayama J, Yamasaki H, Kobayashi M, Ogawa S, Saigo T, Hayashida M, Shirabe S. Impact of *Helicobacter pylori* Immunoglobulin G Levels and Atrophic Gastritis Status on Risk of Metabolic Syndrome. *PLoS One*. 2016, no.11, e0166588.
 50. Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Epidemiol*. 2000, no.53, pp.175–181.
 51. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc*. 2004, no.96, pp.1470–1476.
 52. Mostaza JM, Camino N, Gerique JG, Peña R, Baquero M, Lahoz C. C-reactive protein levels and prevalence of chronic infections in subjects with hypoparathyroidism. *Metabolism*. 2005, no.54, pp.33–37.

53. Sotiropoulos A, Gikas A, Skourtis S, Merkouris P, Pentzeridis P, Polydorou A, Pappas S. Seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* or *Helicobacter pylori* and coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2006, no.109, pp.420–421.
54. Alzahrani S, Nelson J, Moss SF, Paulus JK, Knowler WC, Pittas AG; Diabetes Prevention Program Research Group. *H. pylori* seroprevalence and risk of diabetes: An ancillary case-control study nested in the diabetes prevention program. *J Diabetes Complications.* 2017, no.31, pp.1515–1520.
55. Lender N, Talley NJ, Enck P, Haag S, Zipfel S, Morrison M, Holtmann GJ. Review article: Associations between *Helicobacter pylori* and obesity-an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014, no.40, pp.24–31.
56. Xu C, Yan M, Sun Y, Joo J, Wan X, Yu C, Wang Q, Shen C, Chen P, Li Y et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its relation with body mass index in a Chinese population. *Helicobacter.* 2014, no.19, pp.437–442.
57. Zhang Y, Du T, Chen X, Yu X, Tu L, Zhang C. Association between *Helicobacter pylori* infection and overweight or obesity in a Chinese population. *J Infect Dev Ctries.* 2015, no.9, pp.945–953.
58. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeve HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2003, no.52, pp.637–640.
59. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, Fujimiya M. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J.* 2004, no.18, pp.439–456.
60. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002, no.35, pp.373–379.
61. Chen LW, Chien CY, Yang KJ, Kuo SF, Chen CH, Chien RN. *Helicobacter pylori* Infection Increases Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Residents Younger than 50 Years Old: A Community-Based Study. *PLoS One.* 2015, no.10, e0128671.
62. Eshraghian A, Hashemi SA, Hamidian Jahromi A, Eshraghian H, Masoompour SM, Davarpanah MA, Eshraghian K, Taghavi SA. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for insulin resistance. *Dig Dis Sci.* 2009, no.54, pp.1966–1970.
63. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, Urabe A. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter.* 2009, no.14, pp.144–150.
64. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between *Helicobacter pylori* infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter.* 2011, no.16, pp.79–88.
65. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. *Helicobacter pylori* Infection and insulin resistance. *Helicobacter.* 2013, no.18, pp.165–166.
66. Naja F, Nasreddine L, Hwalla N, Moghames P, Shoaib H, Fatfat M, Sibai A, Gali-Muhtasib H. Association of *H. pylori* infection with insulin resistance and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Helicobacter.* 2012, no.17, pp.444–451.
67. Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori K, Tanaka S, Shimokobe H, Kitamura Y, Fukumoto K, Kakutani A, Ohno T et al. *Helicobacter pylori* infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2015, no.50, pp.996–1004.
68. Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer.* 2002, no.2, pp.28–37.
69. Basso D, Plebani M, Kusters JG. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2010, no.15, Suppl 1, pp.14–20.
70. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem.* 1993, no.268, pp.26055–26058.
71. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993, no.259, pp.87–91.
72. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2011, no.17, pp.2801–2811.
73. Ando T, Ishikawa T, Takagi T, Imamoto E, Kishimoto E, Okajima A, Uchiyama K, Handa O, Yagi N, Kokura S et al. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on circulating adiponectin in humans. *Helicobacter.* 2013, no.18, pp.158–164.
74. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, Schulze MB. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008, no.57, pp.2762–2767.
75. Kantartzis K, Machann J, Schick F, Fritsche A, Häring HU, Stefan N. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia.* 2010, no.53, pp.882–889.
76. Manolakis AC, Tiaka EK, Kapsoritakis AN, Georgoulas P, Tsiopoulos F, Valotassiou V, Potamianos SP. Increased fetuin A levels in *Helicobacter pylori* infection: a missing link between *H. pylori* and insulin resistance? *Diabetologia.* 2011, no.54, pp.472–474.