

## Tip II Diabetes Mellituslu hastalarda *Helicobacter pylori* prevalansı

The prevalence of *Helicobacter pylori* in Type II Diabetes Mellitus patients

Sibel YENİOCAK<sup>1</sup>, Zeliha HEKİMSOY<sup>1</sup>, Zafer BUYRAÇ<sup>2</sup>, Neşe EKİNCİ<sup>3</sup>, Gazi YÖRÜK<sup>2</sup>, Kadir AKSÖZ<sup>2</sup>, Belkıs ÜNSAL<sup>2</sup>

Izmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Dahiliye Kliniği<sup>1</sup>, Gastroenteroloji Kliniği<sup>2</sup>, Patoloji Kliniği<sup>3</sup>, İzmir

**Giriş ve amaç:** *Hp* dünyada en sık rastlanan ve enfekte olgularda antrum ağırlıklı kronik gastrite neden olan bakteriyel bir etkidir. DM artmış enfeksiyon riskiyle karakterize metabolik bir hastalıktır. Bu nedenle çalışmada DM'lu hastalarda *Hp* prevalansını, bu hastaların metabolik durumu ve diabetin komplikasyonları ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve yöntem:** Çalışmaya dispeptik yakınmaları olan, tip 2 DM'lu 40 hasta, kontrol grubuna ise non-diabetik, dispeptik yakınmaları olan sağlıklı 28 olgu dahil edildi. Hastalar DM komplikasyonu ve metabolik kontrol yönünden değerlendirildi. Her iki gruba da üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulandı. *Hp*'nin histopatolojik tanısı ve patolojik inceleme yönünden mide korpus ve antrumundan 2'şer adet biyopsi alındı. **Bulgular:** Yaş ve cins açısından DM'lu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. *Hp* varlığı ile tip 2 DM, metabolik parametreler, glisemik kontrol, DM'un süresi ve komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Endoskopik ve histopatolojik olarak antral gastrit ve kronik aktif gastrit görülme sıklığı DM grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, kontrol grubunda eroziv duodenit anlamlı olarak fazla saptandı. **Sonuç:** Elde ettiğimiz bulgular *Hp* enfeksiyonu ile Tip 2 DM arasında bir bağlantıyı desteklemektedir. Bununla birlikte, guruplar arasında gastritin tipleri açısından anlamlı fark saptanması, diabetik hastalarda gastritin değişik tipleri ve *Hp* prevalansı ile ilgili yeni çalışmaların gerekli olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Diabetes Mellitus, *Helicobacter pylori*

**Background/aim:** *Helicobacter pylori* is the most common seen infectious agent in the world and causes life-long chronic gastritis, predominantly antral, in all carriers without exception. Diabetes mellitus is a disease characterized by a high risk for infections. Therefore, in this study we aimed to evaluate the prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus, the metabolic status of these patients and the relation to the complications of diabetes. **Materials and methods:** Forty type 2 diabetes mellitus patients followed between August 2001- February 2002 by the Endocrinology Outpatient Clinic in Atatürk Training and Research Hospital, İzmir were included into the study. Twenty-eight non-diabetic patients with dyspeptic complaints served as the control group. Patients were evaluated with regard to diabetes mellitus complications and metabolic control. Upper gastrointestinal tract endoscopy was performed in both groups. For the histopathologic diagnosis and pathologic investigation of *Helicobacter pylori*, biopsies were taken from corpus and antrum. **Results:** There were no significant differences between the two groups concerning age and gender. No significant relation was found between *Helicobacter pylori* and type 2 diabetes mellitus, metabolic parameters, glycemic control duration and complications. Antral gastritis and chronic active gastritis were found to be significantly more frequent in the diabetes mellitus group, both endoscopically and histopathologically, and erosive duodenitis was found to be significantly more frequent in the control group. **Conclusion:** Our results do not support a relation between *Helicobacter pylori* and type 2 diabetes mellitus. However, the significant difference between the types of gastritis seen in the two groups suggests the need for further researches on gastritis in diabetic patients and *Helicobacter pylori* prevalence.

**Key words:** Diabetes Mellitus, *Helicobacter pylori*

### GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) birçok sistemi etkileyen akut ve kronik komplikasyonlar ile seyreden kronik bir hastalıktır (1-4). DM'a çeşitli gastrointestinal sistem anormallikleri eşlik edebilir. Bu durum gastrointestinal patolojiden daha çok otonom nöropati ve bununla ilgili motilite bozukluğu ile ilişkilidir (5, 6).

*Helicobacter pylori* (*Hp*) bakteriyel enfeksiyona en sık yol açan gastroduodenal bir patojendir.

*Hp*'nin dünya popülasyonunun kabaca %50'sinin mide mukozasını etkilediği bilinmektedir. *Hp* genellikle çocukluk çağında edinilen ve yaşam boyu kronik enfeksiyona yol açan bir etkidir (7-9). *Hp* prevalansı ile DM arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmesine karşın, ilişki saptanamayan ya da negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (10-13).

Bu çalışmada İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran DM'lu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırma-  
lı olarak *Hp* enfeksiyonu görülme oranı, metabo-  
lik parametreler ve diabetin komplikasyonları ile  
ilişkinsini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İ.A.E.A.H), Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilen, dispeptik yakınmaları olan, 40 tip 2 DM hastası dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 51, 48 ± 9, 3 yılı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 8'i erkek 32'si kadındı. Bu hastalarda yaş, boy, kilo, hastalığın süresi ve kullanılan tedavi kaydedildi. Hasta grubunda 40 hastadan 32'si oral antidiabetik ve 8 tanesi insülin kullanmaktaydı.

Açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG) değerleri ölçüldü. DM lu grubun komplikasyonları hastanemiz Nöroloji ve Göz Klinikleri'nce değerlendirildi. Hastalara Gastroenteroloji Kliniği'nde üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı (Olympus XQ 240) ve korpus ve antrumdan ikişer adet endoskopik biyopsi alındı. Alınan biyopsi örnekleri Patoloji Kliniği'nde aynı hekim tarafından histopatolojik olarak ve *Hp* açısından değerlendirildi.

Bir gruba da non-diabetik, dispeptik yakınmaları olan 28 olgu dahil edildi. Diabet öyküleri olmamasına rağmen, 75 gram glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı ve bozuk OGTT saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 46, 28 ± 17,60 yıl ve 18 kadın, 10 erkek bireyden oluşuyordu. Kontrol grubunda yaş, boy, kilo, AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, TG değerleri ölçüldü. Kontrol grubuna da üst GIS endoskopisi yapılarak korpus ve antrumdan ikişer adet biyopsi materyali alındı. *Hp* açısından ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Her iki gruba da rutin olarak hızlı üreaz testi uygulandı.

Olguların 12 saatlik açlığı takiben alınan venöz kan örneklerinde AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, TG değerleri rutin ölçümler ile değerlendirildi. TKŞ yemeği takiben 2. saatte standart yöntemlerle ölçüldü. HbA<sub>1c</sub> değeri kalorimetrik yöntemle otoanalizörde çalışıldı. OGTT 75 gram glukozla, ve açlık plazma glukoz seviyesi ile ikinci saat plazma glukoz seviyesi değerlendirilerek yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler 'SPSS 10, 0 For Windows' istatistik yazılımı aracılığıyla student t test, tek yönlü varyans analizi ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak yapıldı. P< 0, 05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ±SD olarak belirlendi.

## BULGULAR

Çalışmada İ.A.E.A.H Endokrinoloji Polikliniği'nde izlenen 40 tip 2 diabetik hasta ile 28 nondiabetik kontrol grubu karşılaştırılarak, endoskopik görünüm, histopatoloji ve *Hp* oranları açısından değerlendirildi. Her iki grubun biyokimyasal ve klinik parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Tip II Diyabetes Mellitus ve kontrol grubu olgularına ait özellikler

Parametreler	Diabet grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=28)	p
Yaş(yıl)	51,5 ± 9,3	46,3 ± 17,6	P > 0,05
Kadın	32	18	P > 0,05
Erkek	8	10	P > 0,05
AKŞ(mg/dl)	156,82 ± 44,63	84,21 ± 10,69	P < 0,05
T.Kolesterol	201,97 ± 34,01	191,67 ± 39,58	P > 0,05
HbA <sub>1c</sub>	7,10 ± 1,15		
HDL	40,48 ± 11,83	41,67 ± 12,29	P > 0,05
LDL	128,66 ± 26,76	125,25 ± 28,63	P > 0,05
Trigliserid	158,43 ± 70,33	127,11 ± 47,24	P < 0,05
<i>Hp</i> (-)	6(%15)	6(%21)	P > 0,05
<i>Hp</i> (+)	34(%85)	22(%79)	P > 0,05

Hasta grubunu oluşturan yaşları ortalama 51, 48 ± 9, 3 yıl olan 32 kadın ve 8 erkek birey ile kontrol grubunu oluşturan yaşları 46, 28 ±17,60 yıl olan 18 kadın ve 10 erkek birey arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0, 05). AKŞ diabet grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (156, 82±44.63'e karşılık 84.21±10.69 mg/dl, p=0.000). Hasta ve kontrol grubu arasında total kolesterol, HDL-K ve LDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0, 05). TG değerleri yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (158, 43±70, 33'e karşılık 127, 11±47, 24, p=0.04). *Hp* varlığı ile

**Tablo 2.** *Hp* sıklığının yaşlara göre dağılımı

		YAŞ					
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
<i>Hp</i>	Yok	1	1	2	3	3	2
	Var	4	8	15	16	7	6
	Total	5	9	17	19	10	8

hastanın yaşı, cinsiyeti, metabolik parametreler, tip 2 DM, glisemik kontrol, diyabetin süresi ve komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2, 3, 4).

**Tablo 3.** *Hp* ile cinsiyet arasındaki ilişki

	Kadın	Erkek	P
<i>Hp</i> (+)	44 (%88)	12 (%67)	P > 0,05
<i>Hp</i> (-)	6 (%12)	6 (%33)	P > 0,05
Toplam	50	18	

Çalışmaya alınan 40 hastanın 7'sinde (%17) diyabetik retinopati. 4'ünde (%10) nefropati saptandı. 9'unda (%23) hastada nöropati saptandı. Bu hastaların 6'sında (%15) nöropati periferik tipteydi 3'ünde (%8) otonom tipteydi. Diyabetik komplikasyonlar ile *Hp* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p>0, 05). Gruplar arasında endoskopik biyopsi sonuçları bakımından

**Tablo 4.** *Hp* ile Tip II Diabetes Mellitus süresi arasındaki ilişki

	DM Süre				Total
	0-4,9	5-9,9	10-14,9	15-19,9	
<i>H. pylori</i> Yok	2	2	1	1	6
<i>H. pylori</i> Var	16	5	9	3	34

anlamlı farklılık vardı. Antral gastrit ve kronik aktif gastrit görülme sıklığı diyabet grubunda anlamlı yüksek bulunurken, kontrol grubunda eroziv duodenit görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0,05) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Tip II Diabetes Mellituslu grup ile kontrol grubunun endoskopik ve histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması

Endoskopik ve patolojik Bulgular	Grup	
	DM ( <i>Hp</i> +)	Kontrol ( <i>Hp</i> +)
Antral Gastrit	20 (19)	7 (7)
Eroziv Gastrit	2 (2)	2 (2)
Kronik Aktif Gastrit	3 (3)	
Antral Eroziv Gastrit + Duodenit	1 (1)	
Duodenit		
Duodenit	2 (2)	2 (2)
Normal	12 (7)	13 (8)
Atrofik Gastrit	-	1 (1)
Eroziv Duodenit	-	3 (2)
Total	40 (34)	28 (22)

## TARTIŞMA

*Hp* enfeksiyonunun dünya popülasyonunun %50'sinden fazlasının mide mukozasını etkilediği ve tüm dünya çapında en yaygın görülen enfeksiyon etkeni olduğu bilinmektedir (8).

*Hp*, kronik gastrite neden olur, peptik ülser, gastrik karsinom ve primer B hücreli gastrik lenfomanın etiolojisinden sorumlu tutulur (14). *Hp* için yüksek risk grupları belirleme konusunda süre giden bir tartışma söz konusudur. Diyabetli hastalar ve normal popülasyona göre glukoz toleransı bozuk obez hastalarda *Hp* enfeksiyonu prevalansının yüksek olabileceğini ileri sürülmektedir. Diyabette oluşan metabolik düzensizlik, hastalığı taşıyan kişilerin hem humoral hem de sellüler immun sistemlerinde bir dizi bozukluğa yol açabilir. Birçok enfeksiyon (mantar enfeksiyonları, safra ve üriner sistem enfeksiyonları, yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları) diyabet ile ilişkilendirilmiştir (15). Glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin *Hp* kolonizasyonunun artmasına sebep olabileceği tahmin edilmektedir. Uzun süren Diabetes Mellitus gastrik asit sekresyonunun azalmasına neden olur. *Hp* ile DM arasındaki ilişki ilk kez 1989 yılında Simon ve arkadaşları tarafından irdelenmiştir (11). Bu çalışmada diyabetli hastalarda *Hp* enfeksiyonu prevalansının asemptomatik kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir (%62 ve %21). Fakat Simon'un bu çalışmasında *Hp*'yi saptamak için sadece hızlı üreaz testi kullanılması ve iki grup arasında yaş farkının olması tartışmaya yol açmaktadır. Diyabetiklerde *Hp* prevalansının kontrollere göre yüksek olduğu başka çalışmaların yanı sıra (12, 13). DM arasında ilişki bulamayan veya negatif ilişki saptayan başka çalışmalar da gözlenmektedir (16-20).

Örneğin Oldenburg ve arkadaşları, tip 1 ya da tip 2 diyabetli hastalarda kontrollere göre *H. pylori* prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Fakat kontrol grubunu oluşturan hastalar ayakta takip edilen hastalardır ve medikal durumları belirtilmemiştir. Bu çalışmada gruplar arasındaki önemli yaş farklılıkları, enfeksiyon görülme sıklığının yaşla artma göstermesi ve *Hp* tanı yöntemlerinin yeterli olmamasının sonuçları etkilediği düşünülmektedir (12).

Bizim çalışmamızda diyabet ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu (P>0, 05).

*H. pylori* enfeksiyonu sıklıkla çocukluk çağında edinilir ve insidansı yaşla beraber artar. Bizim çalışmamızda *Hp* ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Gastrointestinal semptomlar genel populasyona göre diabetli hastalarda daha sık görülür. Bazı çalışmalar otonom nöropati ve kötü glisemik kontrolün GIS semptomlarından sorumlu olabileceğini düşündürmekteyse de diğer çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmektedir. Gasbarrini ve arkadaşları (17), Tip 1 Diabetli *Hp* negatif hastalar ile *Hp* pozitif hastaları karşılaştırmış ve GIS semptomlarının (şişkinlik, pirozis, epigastrik ağrı) *Hp* pozitif hastalarda daha fazla görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bununla birlikte bu çalışmalarda multivariate analiz kullanılmıştır ve yanıltıcı faktörler (yaş, cinsiyet) bilinmemektedir.

Harry-Hua-Xiang Xia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Hp* enfeksiyonunun diabetle veya diabette GIS semptomlarıyla ilişkisi bulunamamıştır (15).

Bazı çalışmalarda *Hp* eradikasyonunun diabetik ve nondiabetik dispeptik hastalarda GIS semptomlarını önlediği rapor edilmiştir (13, 16). Bizim çalışmamızda GIS semptomlarıyla *Hp* varlığı arasında ilişki saptanmadı ( $p>0, 05$ ).

Persico ve arkadaşları (21) tip 2 diabetli hastalarda otonom nöropati ve *Hp* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve otonom nöropatisi olan hastaların, olmayan hastalara göre *Hp* enfeksiyonu oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte toplam vaka sayısı azdır ( $N=29$ ). *Hp* prevalansı dikkate değer şekilde yüksektir (%79) ve çalışmanın kontrol grubu yoktur. Karşıt olarak Mallecki ve arkadaşları (19) otonom nöropatisi olan diabetik hastalarda *Hp* enfeksiyonunun otonom nöropatisi olmayan gruba göre önemsiz derecede daha az olduğunu bulmuşlardır (%29 ve %35). Kao ve arkadaşları (22) *Hp* enfeksiyonu ve gastrik boşalma arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve anormal gastrik boşalması olan ve olmayan tip 2 diyabetik hastalar arasındaki *Hp* prevalansını benzer bulmuşlardır (%62 ve %56). Bizim çalışmamızda *Hp* varlığı ile diabetin komplikasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $P>0, 05$ ).

Yapılan çalışmalarda diabetin süresi ile *Hp*'nin prevalansı arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Silvana Salardi ve arkadaşlarına (20) göre Tip 1 DM'lu çocuklarda hastalığın ilk birkaç yılında nondiabetik populasyonla *Hp* seroprevalansı açı-

sından fark olmadığı fakat Diabetes Mellitus süresi ile kronik atrofik gastritin ve *Hp* prevalansının arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda diabet süresi ile *Hp* enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

*Hp* varlığı ile cinsiyet arasındaki ilişki açısından yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmaktadır. Bazı çalışmalarda erkeklerde, *Hp* enfeksiyonu sıklığının bayanlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (23, 24). Dore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Hp* seroprevalansı açısından erkek ve kadınlar arasında farklılık bulunamamıştır (25). Bizim çalışmamızda da *Hp* prevalansı ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenemedi ( $p>0, 05$ ).

Ayrıca *Hp* prevalansı ile metabolik parametreler arasında da anlamlı ilişki saptanmadı (AKŞ, TKŞ, T.K, TG, LDL, HDL, HbA<sub>1c</sub>). Bu durum kötü glisemik kontrolün *Hp* enfeksiyonunun gelişmesine zemin hazırladığı yolunda görüşler bildiren çalışmalarla ters düşmektedir.

Çalışmamızda hastaların ve kontrol grubunun endoskopik biyopsi sonuçları arasında anlamlı farklılık tespit edildi ( $p<0, 05$ ). Diabetik grupta 40 hastanın 21'inde (%51) antral gastrit tespit edilirken kontrol grubunda 28 hastanın 7'sinde (%25) tespit edildi. Diabetik grupta 3 hastada (%7) kronik aktif gastrit tespit edilirken kontrol grubunda hiç görülmedi. Kontrol grubunda 3 hastada (%10) eroziv duodenit saptanırken diabetik grupta hiç görülmedi.

Mallecki ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmada diabetik hastalar ve kontrol grubu arasında gastrit tipleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Uzun süreli DM'da gastrik atrofi gelişebileceği bilinmektedir. Bu kişilerde serumda gastrik paryetal hücre antikorlarının normale göre 4 kat arttığı gösterilmiştir (14). DM'da *Hp* ve gastrit tipleri ilişkisini araştıran çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle diabet hastalarında gastritin değişik tipleri ve *Hp* prevalansı üzerinde kesin verilere sahip değildir.

Sonuç olarak, elde ettiğimiz sonuçlar *Hp* enfeksiyonu ile DM arasında bir bağlantıyı desteklemekle beraber, DM'de antral gastritin ve kronik aktif gastritin anlamlı derecede yüksek bulunması bu konuda geniş seriler ile çalışmaların artırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Foster W. *Diabetes Mellitus*; Ed: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Favci AS, Kasper DL. *Principles of Internal Medicine Harrison's Vol. 2 14<sup>th</sup> Edition* 1998, 334: 2060.
2. Koloğlu S. *Diabetes Mellitus Patogenezi*; Ed: Koloğlu S. *Endokrinoloji ve Temel Klinik Medikal Network Ltd. Şti.* 1996, 613: 367-68.
3. Bağrıaçık N. *Diabetes Mellitus Tanım, Tarihiçesi.* İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları. 1997: 9.
4. Damcı T. Özer Z. *Aktüel Tıp Dergisi Mart 97 Cilt 2 Sayı 1 sayfa* 48-51.
5. Becker JM: *Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract*, *Sung Clin North Ame.* 1993; 73 (6).
6. Low PA, Walsch HC, Huang CY, et al. *The sympatetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathologic study brain* 1975; 98: 341-356.
7. Sivri B. H. *Pylori Ed: Gürler İliçin. Kadir Biberöglü, Serhat Ünal, Sema Akalm, Gültekin Süleymanlar 1996 Güneş Kitabevi Temel İç. Has.* 2233-236.
8. Özen, A, H. *Pylori, Ed.: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ, 2002, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Gastroenteroloji, 113-126.*
9. Mark Woodward, Caroline Morrison, Kenneth Mc Coll. *An investigation into factors associated with Helicobacter pylori infection. Journal of Clinical Epidemiology* 53 (2000) 175-181.
10. E. De Koster, I DeBruyne. P. Langlet M. Deltenre *Evidence based medicine and extradiigestive manifestatoin of helicobacter pylori, Acta Gastro-Enterologica Belqica Vol. LXIII, October-December 2000.*
11. Simon L, Tornoczky J, Toth M, et al. *The significance of campylobacter pylori infection in gastroenterologic and diabetic practice. Orvosi Hetilap.* 1989; 130: 1325-9.
12. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB. *High seroprevalance of Helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. Dig Dis. Sci.* 1996; 41: 458-61.
13. Gentile S, Turco S, Oliviero B, et al. *The role of autonomic neuropathy as a risk factor of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients with Type 2 diabetes mellitus. Diab. Res Clin Pract* 1998; 42: 41-8.
14. Yenigün, Mustafa, *Diabetes Mellitus ve Gastrointestinal Sistem. Her Yüniyle Diabetes Mellitus Nobel Tıp Kitabevleri* 2001. 467-474.
15. Harry Hua-Xiang Xia: *Ph. D, M. Med, Nicholas J. Talley et al. Helicobacter pylori infection is not associated with Diabetes Mellitus, Nor with upper Gastrointestinal Symptoms in Diabetes Mellitus. The American Journal of Gastroenterology* 2001.
16. Güvener N, Akcan Y, Paksoy I, et al. *Helicobacter pylori associated gastric pathology in patients with type 2 DM and its relationship with gastric emptying: The Ankara Study. Exp-Clin Endocrinol Diab* 1999; 107: 172-6.
17. Gasbarrini A, Ojetti V, Pitacco D, et al. *Helicobacter Pylori infection in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus Eur J. Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 469-72.
18. De Luis DA, De la Calle H, Roy G, et al. *Helicobacter Pylori infection and insülin-dependent diabetes mellitus. Diab Res Clin Pract* 1998; 39: 143-6.
19. Mallecki M, Blen AI, Galicka-Latalla D, et al. *The prevalence of Helicobacter pylori infection and types of gastritis in diabetic patients: The Krakov study. Exp. Clin. Endocrinol Diab* 1996; 104: 365-9.
20. Salardi S, Cacciari E, Menegatti M. et al. *Helicobacter pylori and type 1 diabetes mellitus in children J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 307-9.
21. Persico M, Suozza R, De seta M. *Et al non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori in type 2 diabetic patients: Association with autonomic neuropathy. Diab Res Clin Pract* 1996; 31: 87-92.
22. Kao CH, Pan DY, Wang SJ, et al. *The relationship between Helicobacter pylori infection and gastric emptying in patients with non-insülin-dependent diabetes mellitus. Eur J. Nutr. Med.* 1995; 22: 122-5.
23. Xia HH-X, Kalantar JS, Mitchell HM, et al. *Can Helicobacter pylori serology still be a surrogate marker to identify peptic ulcer disease in dyspepsia: Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 615-24.
24. Xia H-X, Talley Nj. *Matural acquisition and Spontaneous elimination of Helicobacter Pylori infection. Am J. Gastroenterol* 1997; 92: 1780-7.
25. Dore MP, Bilotta M, Malaty Hm, et al. *Diabetes mellitus and H. pylori infection Nutrition* 2000 Jun; 16 (6) 407-10.