



Original

## Asociación entre enfermedades respiratorias crónicas y *Helicobacter pylori*: un metaanálisis



Lijie Wang<sup>a,b</sup>, Yan Guan<sup>b</sup>, Yan Li<sup>a,b</sup>, Xiuju Liu<sup>b</sup>, Yakun Zhang<sup>b</sup>, Fuxia Wang<sup>a,b</sup>,  
Lingling Kong<sup>b</sup> y Qisen Guo<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong, China

<sup>b</sup> Shandong Cancer Hospital, Jinan, Shandong, China

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2014

Aceptado el 31 de marzo de 2014

On-line el 2 de julio de 2014

#### Palabras clave:

*Helicobacter pylori*

Enfermedades respiratorias crónicas

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Bronquitis crónica

Metaanálisis

### R E S U M E N

**Antecedentes:** La prevalencia de las enfermedades respiratorias crónicas (ERC), incluida la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ha aumentado de manera significativa a lo largo de las últimas décadas. Varios estudios han sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* puede estar relacionada con la aparición de las ERC, pero los resultados presentados no han sido uniformes. Con el objetivo de evaluar la posible asociación de la infección por *H. pylori* con las ERC, llevamos a cabo el presente metaanálisis.

**Métodos:** Realizamos una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, Embase, Ovid, Google Scholar y CNKI desde su inicio hasta el 31 de octubre de 2013. Los términos de búsqueda utilizados fueron los siguientes: «chronic respiratory disease», «chronic bronchitis», «chronic obstructive pulmonary disease» o «COPD» en combinación con «*Helicobacter pylori*» o «*Campylobacter pylori*». Según los criterios de inclusión establecidos, seleccionamos todos los artículos publicados elegibles y extrajimos los datos esenciales. Para evaluar la asociación de *H. pylori* con la bronquitis crónica y la EPOC se realizó un análisis global y se llevaron a cabo diversos análisis de subgrupos, respectivamente.

**Resultados:** Finalmente se incluyeron en los análisis un total de 9 estudios de casos y controles en los que se incluyeron 782 casos y 815 controles. La OR combinada fue de 2,30 (IC95%: 1,85-2,85) para el análisis global, de 2,90 (IC95%: 2,04-4,13) para el análisis del subgrupo de bronquitis crónica y de 2,11 (IC95%: 1,35-3,29) para el análisis del subgrupo de EPOC.

**Conclusiones:** Los resultados del análisis global y de los análisis de subgrupos sugieren una asociación significativa entre *H. pylori* y ERC. Serán necesarios nuevos estudios para esclarecer los mecanismos patogénicos.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Association Between Chronic Respiratory Diseases and *Helicobacter pylori*: A Meta-Analysis

#### A B S T R A C T

**Background:** The prevalence of chronic respiratory diseases (CRDs), including chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), has increased significantly over the past decades. Several studies suggest that *Helicobacter pylori* infection may be related to the development of CRDs, but the results were not consistent. We carried out a meta-analysis to evaluate the potential association of *H. pylori* infection with CRDs.

**Methods:** We conducted a systematic literature search in PubMed, Embase, Ovid, Google Scholar and CNKI from inception to October 31, 2013. The following search terms were used: “chronic respiratory disease,” “chronic bronchitis,” “chronic obstructive pulmonary disease” or “COPD” in combination with “*Helicobacter pylori*” or “*Campylobacter pylori*.” According to established inclusion criteria, we selected all eligible published papers and then extracted essential data. To evaluate the association of *H. pylori* with chronic bronchitis and COPD, an overall analysis and subgroup analyses were conducted.

#### Keyword:

*Helicobacter pylori*

Chronic respiratory diseases

Chronic obstructive pulmonary disease

Chronic bronchitis

Meta-analysis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guo090909@126.com (Q. Guo).

**Results:** A total of 9 case-control studies comprising 782 cases and 815 controls were included in the study. Pooled ORs were 2.30 (95% CI: 1.85–2.85) in the overall analysis, 2.90 (95% CI: 2.04–4.13) in the chronic bronchitis subgroup, and 2.11 (95% CI: 1.35–3.29) in the COPD subgroup.

**Conclusions:** The results of the overall analysis and subgroup analyzed suggest a significant association between *H. pylori* and CRDs. Further studies are needed to clarify the pathogenetic mechanisms involved.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La prevalencia de las enfermedades respiratorias crónicas (ERC), incluida la bronquitis crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ha aumentado de manera significativa a lo largo de las últimas décadas<sup>1</sup>. Es bien sabido que la etiología de las ERC es bastante compleja. Se cree que ciertos factores de riesgo, como la edad, el consumo de tabaco y la contaminación atmosférica, están estrechamente relacionados con las ERC<sup>2,3</sup>.

*Helicobacter pylori*, una bacteria gramnegativa de forma helicoidal, ha sido involucrado en el riesgo de úlcera gastroduodenal y de cáncer gástrico<sup>4</sup>. En estudios previos se observó un aumento de la seroprevalencia en diversas enfermedades, como ciertos trastornos cardíacos<sup>5</sup> y enfermedades alérgicas<sup>6</sup>.

Hasta la fecha se han llevado a cabo algunos estudios e incluso revisiones sistemáticas y metaanálisis para evaluar la asociación entre *H. pylori* y enfermedades respiratorias como el asma<sup>7</sup>, la tuberculosis pulmonar<sup>8</sup> y el cáncer de pulmón<sup>9</sup>. Pero no ha habido ninguna revisión sistemática cuantitativa que se haya centrado en la relación entre la bronquitis crónica o la EPOC y la infección por *H. pylori*. Aunque en diversos estudios se empezó a evaluar la asociación de la infección por *H. pylori* con la ERC<sup>10</sup>, los resultados no fueron consistentes. Algún estudio indicó una ausencia de relación entre *H. pylori* y ERC<sup>11</sup>, mientras que otros mostraron una relación estrecha<sup>12</sup>.

Con objeto de conocer mejor la asociación entre ERC y *H. pylori*, hemos revisado de forma sistemática los estudios publicados y hemos llevado a cabo el primer metaanálisis al respecto. La posible asociación puede ayudarnos a comprender mejor el mecanismo patológico de las ERC y puede contribuir a su prevención.

## Material y métodos

### Estrategia de búsqueda bibliográfica

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica sistemática, sin limitación de idioma, en PubMed, Embase, Ovid, Google Scholar y China National Knowledge Infrastructure (CNKI) desde su inicio hasta el 31 de octubre de 2013. Los términos de búsqueda utilizados fueron los siguientes: «chronic respiratory disease», «chronic bronchitis», «chronic obstructive pulmonary disease» o «COPD» en combinación con «*Helicobacter pylori*» o «*Campylobacter pylori*». Cuando la búsqueda aportaba algún artículo en un idioma distinto al inglés, se examinaron los abstracts para la posible inclusión y se examinaron luego los textos completos para obtener cualquier información de posible relevancia. Evaluamos las publicaciones que podían estar relacionadas mediante el examen de los títulos y abstracts, y luego obtuvimos el texto completo de los artículos claramente relevantes para un examen más detallado. Además, se realizó también un examen de selección de los demás artículos relevantes que podían haber pasado desapercibidos en la búsqueda inicial.

### Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios utilizados para la selección de la literatura fueron los siguientes: a) la asociación de la infección por *H. pylori* con las ERC debe estar claramente descrita en los estudios; b) debe indicarse el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y el número de casos y de controles; c) deben presentarse también el tamaño muestral, las odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, o bien la información que permita inferir estos resultados; d) los métodos de obtención de datos y el análisis deben ser aceptables desde el punto de vista estadístico, y e) estudios de casos y controles.

En consecuencia, se utilizaron también los siguientes criterios de exclusión: a) publicaciones duplicadas y revisiones; b) diseño y definición de los estudios manifiestamente diferentes de los criterios de inclusión; c) estudios que no fueran de casos y controles, y d) falta de información para obtener el número de casos y controles y otros datos esenciales. Tras realizar una búsqueda intensa, revisamos todos los artículos según los criterios definidos antes para un análisis más detallado.

### Extracción de los datos

Los datos de todas las publicaciones elegibles fueron extraídos cuidadosamente de manera independiente por 2 de los autores, aplicando los criterios de inclusión mencionados antes. En caso de discrepancia, se alcanzó un consenso mediante debate. En el caso de que no fuera posible llegar a un acuerdo, se consultaba a otro autor para resolver la controversia, y se llegaba a una decisión final por mayoría de votos. La información extraída se incluyó en una base de datos.

### Evaluación de la calidad metodológica

Se evaluó la calidad metodológica de todos los estudios de casos y controles incluidos mediante la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)<sup>13</sup>. La NOS se basa en el principio semicuantitativo del sistema de estrellas Series para evaluar la calidad de la literatura, puntuándola entre 0 y 9 estrellas.

### Análisis estadístico

Se estimaron las ratio (OR) de las ERC asociadas a la presencia de *H. pylori* para cada estudio. Para la detección de todo posible sesgo en el tamaño muestral se representaron gráficamente las OR y sus intervalos de confianza (IC) del 95% de cada estudio frente al número correspondiente de participantes.

La heterogeneidad estadística se analizó con el empleo del parámetro estadístico  $Q$ , y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Si el resultado de la prueba de heterogeneidad era de  $I^2$  ( $I$  al cuadrado)  $> 50\%$ , se utilizaba para el metaanálisis el modelo de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird)<sup>14</sup>. En otro caso, las OR se combinaban según el modelo de efectos fijos (Mantel y Haenszel)<sup>15</sup>. Se utilizó la prueba de  $Z$  para determinar la significación de la OR combinada. Se evaluó el sesgo de publicación mediante el número de fallo-seguro ( $Nfs_{0,05}$ ) para los valores de  $p$

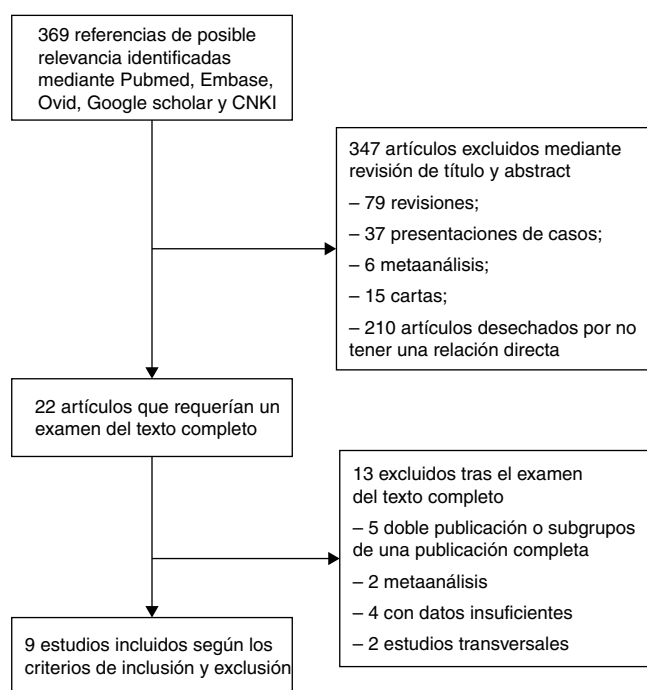


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos/excluidos.

inferiores a 0,05 ( $p < 0,05$ )<sup>16</sup>. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa Review Manager 5.2.

## Resultados

### Búsqueda bibliográfica y base de datos para el metaanálisis

Con el empleo de nuestra estrategia de identificación de artículos se encontraron 369 referencias de posible relevancia. Y mediante la lectura de los títulos y los abstracts se desecharon 347 por diversas razones (fig. 1). En consecuencia, se obtuvieron 22 artículos con el texto completo para realizar un examen cuidadoso. Con la aplicación estricta de nuestros criterios de inclusión y exclusión, finalmente, la selección fue de un total de 9 estudios de casos y controles<sup>11,12,17-23</sup> para la inclusión en el metaanálisis. Todos los artículos incluidos estaban escritos en inglés.

Con el empleo de la información extraída de cada artículo establecimos una base de datos que incluía los siguientes elementos de información: primer autor, año de publicación, número de casos y controles para cada estudio y número de personas positivas para *H. pylori* en los grupos de casos y de controles. En la tabla 1 se presentan las puntuaciones de calidad de los estudios incluidos. La media de calidad fue de 7 estrellas y media. Todos los

casos tenían un diagnóstico de bronquitis crónica o EPOC aplicando estrictamente los siguientes criterios diagnósticos. La bronquitis crónica se definió clínicamente como la presencia de tos productiva crónica durante 3 meses en al menos 2 años seguidos, en un paciente en el que se hubieran descartado otras causas de tos crónica. Si la presencia de obstrucción al flujo aéreo no totalmente reversible se confirmaba mediante espirometría ( $FEV_1$  posbroncodilatador  $< 80\%$  del valor esperado, junto con un valor de  $FEV_1/FVC < 70\%$ ), debía diagnosticarse al paciente una EPOC. De los estudios incluidos, 8 utilizaron radioinmunoanálisis (ELISA) en la prueba serológica de IgG para la detección de la presencia de *H. pylori*<sup>11,12,17,18,20-23</sup> y tan solo uno utilizó la prueba de <sup>13</sup>C-urea en aliento para el diagnóstico de *H. pylori*<sup>19</sup>. Se incluyeron también otros datos necesarios en los gráficos de Forest del metaanálisis (fig. 2).

### Prueba de la heterogeneidad

Analizamos la heterogeneidad del conjunto de todos los datos. El valor de  $I^2$  fue del 43%. Por consiguiente, se utilizó un modelo de efectos fijos para el cálculo de la OR global. Al dividir los datos en subgrupos, se analizaron también las heterogeneidades. El valor de  $I^2$  para el subgrupo de bronquitis crónica fue del 0%. En consecuencia, la asociación entre bronquitis crónica y *H. pylori* se analizó con el empleo del modelo de efectos fijos. En cambio, el valor de  $I^2$  en el subgrupo de pacientes con EPOC fue del 54%, por lo que se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

### Síntesis de los datos cuantitativos

Para la evaluación de la posible relación entre la infección por *H. pylori* y las ERC, se obtuvieron para la inclusión en el metaanálisis los datos disponibles de 9 estudios de casos y controles con un total de 782 casos y 815 controles, de los que 547 casos y 427 controles eran positivos para *H. pylori*, mientras que 235 casos y 388 controles eran negativos para *H. pylori*. Como se muestra en la figura 2, la OR global fue de 2,30 (IC 95%: 1,85-2,85), y el valor Z para la prueba de efecto global fue de 7,52 ( $p < 0,05$ ).

Teniendo en cuenta la posible diferencia de influencia de la bronquitis crónica y la EPOC en los resultados, realizamos también un análisis de subgrupos con objeto de evaluar la relación. Cuatro estudios de casos y controles con 318 casos y 332 controles<sup>18,20,21,23</sup> fueron incluidos en el subgrupo de bronquitis crónica, y los otros 5 estudios con 464 casos y 483 controles<sup>11,12,17,19,22</sup> fueron incluidos en el subgrupo de EPOC. La OR para el subgrupo de bronquitis crónica fue de 2,90 (IC 95%: 2,04-4,13) y el valor de Z para la prueba de efecto global fue de 5,92 ( $p < 0,05$ ) (fig. 3). Tal como se muestra en la figura 4, la OR del subgrupo de EPOC fue de 2,11 (IC 95%: 1,35-3,29), y el valor Z para la prueba de efecto global fue de 3,30 ( $p < 0,05$ ).

Tabla 1

Características de los estudios sobre la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con enfermedad respiratoria crónica y controles

Autor, año	País	Tipo de estudio	Método de detección	Muestra	Caso HP(+)/n	Control HP(+)/n	Puntuación de calidad
Caselli et al., 1999 <sup>23</sup>	Italia	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	49/60	40/69	7
Roussos et al., 2002 <sup>18</sup>	Grecia	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	120/144	72/120	8
Jun et al., 2006 <sup>21</sup>	China	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	40/46	29/48	8
Kanbay et al., 2005 <sup>20</sup>	Turquía	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	45/68	48/95	7
Roussos et al., 2005 <sup>12</sup>	Grecia	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	98/126	69/126	8
Gencer et al., 2007 <sup>22</sup>	Turquía	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	38/49	25/50	7
Siva et al., 2013 <sup>17</sup>	Reino Unido	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	35/64	4/17	8
Hashemi et al., 2011 <sup>11</sup>	Irán	Casos y controles	ELISA ( <i>H. pylori</i> IgG)	Suero	32/90	30/90	8
Pronail et al., 2004 <sup>19</sup>	Hungría	Casos y controles	<sup>13</sup> C-urea en aliento		90/135	110/200	7

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, radioinmunoanálisis; HP, *Helicobacter pylori*; Ig: inmunoglobulina.

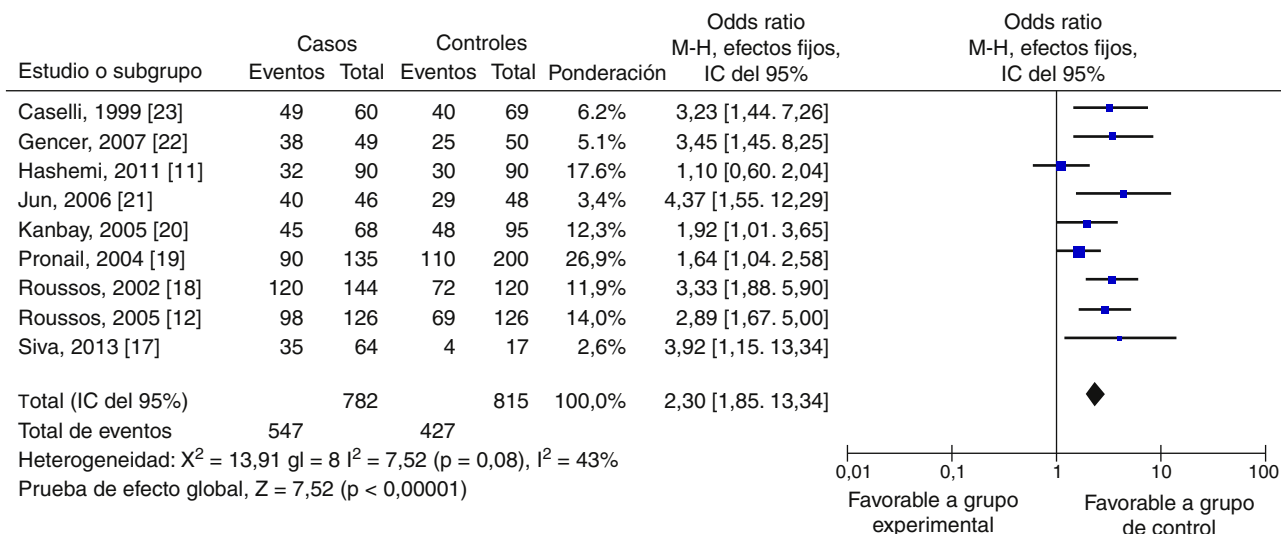


Figura 2. Metaanálisis con un modelo de efectos fijos para la asociación de la infección por *H. pylori* con las enfermedades respiratorias crónicas (ERC).

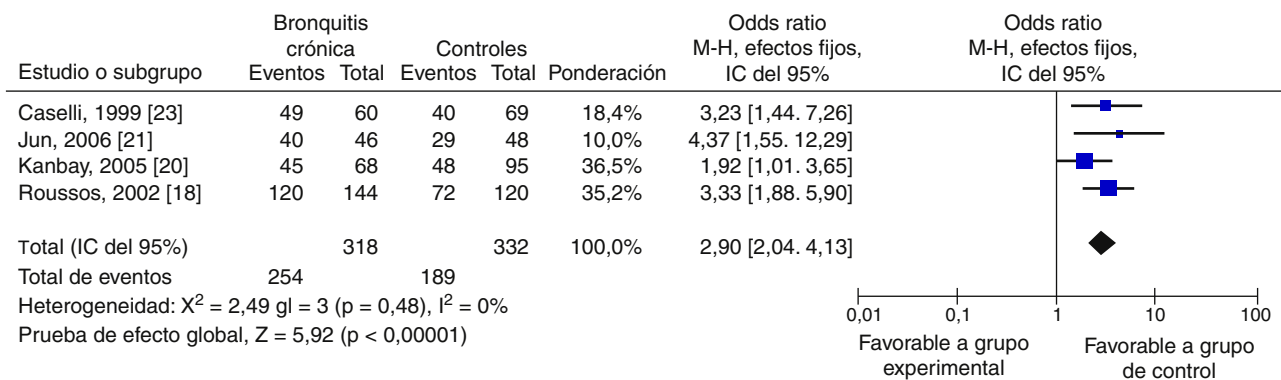


Figura 3. Metaanálisis con un modelo de efectos fijos para la asociación de la infección por *H. pylori* con la bronquitis crónica.

Análisis de sensibilidad

Con objeto de comparar la diferencia y evaluar la sensibilidad del análisis global se aplicó también el modelo de efectos aleatorios. La OR combinada y su IC del 95% para el conjunto de todos los estudios fue de 2,40 (IC 95%: 1,77-3,26), y el valor de Z de la prueba de efecto global fue de 5,66 ( $p < 0,05$ ), lo cual era similar a los resultados obtenidos con el modelo de efectos fijos. De igual modo, se utilizó el modelo de efectos aleatorios y el modelo de efectos fijos

para evaluar la sensibilidad y comparar la diferencia observada en los análisis de subgrupos. No hubo casi diferencia en los resultados obtenidos.

Examen de los sesgos

El número de fallo-seguro (Nfs0,05), para la evaluación de la fiabilidad del metaanálisis, se define como el número de resultados negativos que podrían invertir los resultados significativos. El

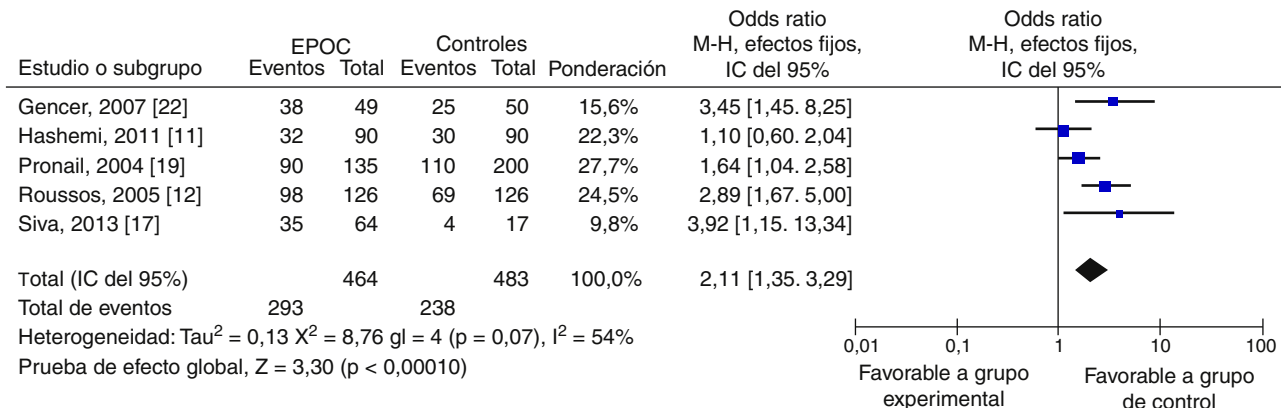


Figura 4. Metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios para la asociación de la infección por *H. pylori* con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Nfs0,05 para el metaanálisis global fue de 196, lo cual sugiere que casi no había influencia del sesgo de publicación en los resultados del metaanálisis global. Además, se utilizó también el Nfs0,05 para evaluar el sesgo de publicación en los análisis de los subgrupos. Los resultados fueron de 50 y 44. Ello sugiere que el sesgo de publicación puede tener muy poca influencia en los resultados de los análisis de subgrupos.

## Discusión

En este metaanálisis cuantitativo examinamos la posible relación entre la infección por *H. pylori* y las ERC a través de un análisis de los estudios de casos y controles publicados. Hasta donde nosotros sabemos, este es el primer metaanálisis publicado en el que se evalúa esta asociación.

Se observó una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y las ERC en el metaanálisis. La OR de resumen fue de 2,30 (IC95%: 1,85-2,85), y el valor Z para la prueba de efecto global fue de 7,52 ( $p < 0,05$ ), lo cual apunta a que la infección por *H. pylori* puede estar estrechamente asociada a las ERC. Y teniendo en cuenta la posibilidad de que hubiera una diferencia en la influencia de la bronquitis crónica y de la EPOC en los resultados, realizamos también análisis de subgrupos, en los que los resultados obtenidos fueron similares.

Aunque varios metaanálisis previos no han sugerido que exista una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y el asma<sup>7,24</sup>, los resultados de nuestro metaanálisis, en el que se evalúa la posible relación entre la infección por *H. pylori* y las ERC, fueron positivos. Nuestros resultados fueron similares a los de los metaanálisis que han indicado una asociación intensa entre la infección por *H. pylori* y la tuberculosis pulmonar<sup>8</sup> o el cáncer de pulmón<sup>9</sup>. Además, sugieren el concepto interesante de que la infección por *H. pylori* tiene una asociación intensa con la bronquitis crónica y la EPOC.

Los mecanismos patogénicos que subyacen en la relación positiva detectada entre la infección por *H. pylori* y las ERC no se han esclarecido todavía<sup>25</sup>. Una posibilidad es que la respuesta inflamatoria persistente de las vías aéreas inducida por los mediadores relacionados con la infección por *H. pylori* dé lugar a la aparición de las ERC<sup>10,26</sup>. Otro posible mecanismo patogénico es que la localización de *H. pylori* pueda aumentar la sensibilidad de las células pulmonares y el tejido bronquial a los factores estimulantes externos como el humo y el polvo<sup>9</sup>. Esto daría lugar a un aumento de la morbilidad de ERC.

El presente estudio adolece de varias limitaciones. En primer lugar, aunque los resultados de los estudios de casos y controles fueron bastante fiables<sup>24</sup>, había algunos factores de confusión que interfieren en los resultados, como el sexo, la edad, el nivel socioeconómico y el tabaquismo<sup>27</sup>. Las publicaciones primarias hacían referencia a ello con una información incompleta, por lo que en nuestro estudio no hemos llevado a cabo análisis de subgrupos relativos a estos factores. En segundo lugar, dado el número limitado de estudios y su bajo tamaño muestral, los resultados deben interpretarse con precaución. En tercer lugar, identificamos solamente los artículos publicados de forma abierta hasta octubre de 2013, y posiblemente no se identificaron algunos estudios relacionados publicados o no publicados que podrían cumplir los criterios de inclusión. En consecuencia, hay un cierto sesgo inevitable en los resultados, aun cuando el Nfs0,05 no mostró sesgo de publicación significativo en nuestro estudio. En cuarto lugar, se ha indicado que la relación entre las cepas de *H. pylori* CagA+ y las ERC era más intensa que la positividad de anticuerpos IgG para *H. pylori*<sup>21</sup>. Pero la relación entre las cepas de *H. pylori* CagA+ y las ERC no se evaluó porque solamente 3 estudios<sup>11,12,21</sup> aportaban información adicional detallada respecto a la positividad de CagA. En quinto lugar, las

tasas de positividad de *H. pylori* obtenidas con los distintos métodos de detección pueden ser considerablemente diferentes. En los estudios incluidos en nuestro estudio, la prueba de <sup>13</sup>C-urea en aliento se utilizó en un solo estudio<sup>19</sup>, y en el resto de ellos se empleó un método de ELISA<sup>11,12,17,18,20-23</sup> para detectar la presencia de *H. pylori*.

En resumen, los resultados del análisis global y de los análisis de subgrupos sugieren una asociación significativa entre la infección por *H. pylori* y las ERC. Tal vez haya llegado el momento de realizar estudios bien diseñados y de un tamaño muestral elevado para esclarecer los mecanismos patogénicos y responder a las preguntas existentes sobre los efectos del tratamiento de erradicación en las enfermedades del sistema respiratorio.

## Financiación

Este estudio fue financiado por el Shandong Cancer Hospital.

## Conflicto de intereses

Declaramos no tener ninguna relación económica ni personal con otras personas u organizaciones que puedan influir de manera inapropiada en nuestro trabajo; no hay ningún interés profesional o personal de otro tipo, de naturaleza o clase alguna en ningún producto, servicio y/o empresa que pudiera interpretarse que influya en el posicionamiento presentado en este artículo.

## Agradecimientos

Damos las gracias al Shandong Cancer Hospital.

## Bibliografía

1. Laurendi G, Mele S, Centanni S, Donner CF, Falcone F, Frateiaci S, et al. Global alliance against chronic respiratory diseases in Italy (GARD-Italy): Strategy and activities. *Respir Med*. 2012;106:1-8.
2. Zhang Q, Li L, Smith M, Guo Y, Whitlock G, Bian Z, et al. Exhaled carbon monoxide and its associations with smoking, indoor household air pollution and chronic respiratory diseases among 512,000 Chinese adults. *Int J Epidemiol*. 2013;42:1464-75.
3. Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Tolosa LB, Johansson S. Chronic obstructive pulmonary disease in UK primary care: Incidence and risk factors. *COPD*. 2009;6:369-79.
4. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol*. 2000;54:615-40.
5. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Andersen LP, Bonnevie O. Association of *Helicobacter pylori* infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health*. 2000;28:32-40.
6. Fullerton D, Britton JR, Lewis SA, Pavord ID, McKeever TM, Fogarty AW. *Helicobacter pylori* and lung function, asthma, atopy and allergic disease - a population-based cross-sectional study in adults. *Int J Epidemiol*. 2009;38:419-26.
7. Wang Y, Bi Y, Zhang L, Wang C. Is *Helicobacter pylori* infection associated with asthma risk? A meta-analysis based on 770 cases and 785 controls. *Int J Med Sci*. 2012;9:603-10.
8. Filippou N, Roussos A, Tsimopoulos F, Tsimogianni A, Anastasakou E, Mavrea S. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34:189-90.
9. Zhuo WL, Zhu B, Xiang ZL, Zhuo XL, Cai L, Chen ZT. Assessment of the relationship between *Helicobacter pylori* and lung cancer: A meta-analysis. *Arch Med Res*. 2009;40:406-10.
10. Kanbay M, Kanbay A, Boyacioglu S. *Helicobacter pylori* infection as a possible risk factor for respiratory system disease: A review of the literature. *Respir Med*. 2007;101:203-9.
11. Hashemi SH, Nadi E, Hajilooi M, Seif-Rabiei MA, Roustaei U. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Med Iran*. 2011;49:721-4.
12. Roussos A, Philippou N, Krietsipi V, Anastasakou E, Alepopoulou D, Koursarakos P, et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:279-84.
13. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603-5.
14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled clinical trials*. 1986;7:177-88.

15. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;22:719–48.
16. Munafo MR, Clark TG, Flint J. Assessing publication bias in genetic association studies: Evidence from a recent meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2004;129:39–44.
17. Siva R, Birring SS, Berry M, Rowbottom A, Pavord ID. Peptic ulceration. *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology.* 2013;18:728–31.
18. Roussos A, Tsimpoukas F, Anastasakou E, Alepopoulou D, Paizis I, Philippou N. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *J Gastroenterol.* 2002;37:332–5.
19. Pronai L, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease — antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter.* 2004;9:278–83.
20. Kanbay M, Gur G, Akcay S, Yilmaz U. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic bronchitis. *Respir Med.* 2005;99:1213–6.
21. Jun ZJ, Lei Y, Shimizu Y, Dobashi K, Mori M. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in chronic bronchitis among Chinese population. *Tohoku J Exp Med.* 2006;208:327–31.
22. Gencer M, Ceylan E, Yildiz Zeyrek F, Aksoy N. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relation to pulmonary function tests. *Respiration.* 2007;74:170–5.
23. Caselli M, Zaffoni E, Ruina M, Sartori S, Trevisani L, Ciaccia A, et al. *Helicobacter pylori* and chronic bronchitis. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:828–30.
24. Wang Q, Yu C, Sun Y. The association between asthma and *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Helicobacter.* 2013;18:41–53.
25. Sibony M, Jones NL. Recent advances in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28:30–5.
26. Shiotani A. Linking *Helicobacter pylori* and chronic bronchitis: Fact or fancy? *J Gastroenterol.* 2002;37:402–3.
27. Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8:81–6.