



بررسی تاثیر درمان هلیکوباکتر پیلوری بر مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۱۲

خلاصه

مقدمه

عفونت هلیکوباکتر پیلوری (HP) یک عفونت شایع در سراسر جهان است. از عوارض خارج معده ای مرتبط با این عفونت، نقش آن در دیابت و مقاومت به انسولین (IR) می باشد. هدف این مطالعه بررسی تاثیر درمان ریشه کنی HP بر مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) است.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی در بیمارستان امام رضا مشهد در سال ۱۳۹۳ انجام شد. ۵۱ بیمار مبتلا به NAFLD و دیس پیپی و عفونت HP در این مطالعه وارد شدند. بیماران به دو گروه (گروه مداخله و گروه کنترل) تقسیم شدند. گروه کنترل صرفاً تحت تغییرات سبک زندگی و گروه مداخله علاوه بر تغییر life style تحت درمان ریشه کنی HP قرار گرفتند.

قبل و بعد از درمان ریشه کنی HP در هر دو گروه FBS, Chol, TG, LDL, HDL, insulin, HOMA-IR و BMI بررسی شد. اطلاعات به دست آمده با آزمون های تی، ویلکاکسون، من ویتنی تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

در هیچکدام از پارامترهایی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، از جمله FBS، پروفایل لیپید، insulin، HOMA-IR و BMI تفاوت معنی داری قبل و بعد از درمان ریشه کنی HP در بین دو گروه مشاهده نگردید. همچنین هیچ یک از متغیرها در هر گروه بعد از درمان نسبت به قبل از درمان تفاوت معنی دار نداشتند.

نتیجه گیری

به نظر می رسد ریشه کنی HP در بیماران NAFLD به خودی خود هیچ اثری بر FBS، پروفایل لیپید و مقاومت به انسولین ندارد. گرچه مطالعات بیشتر در این زمینه مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: کبد چرب غیر الکلی، مقاومت به انسولین، هلیکوباکتر پیلوری

پی نوشت: این پژوهش برگرفته از پایان نامه دستیار فوق تخصصی است و هزینه آن توسط دانشگاه علوم پزشکی مشهد تامین شده است.

^۱ کامبیز اخوان رضایت
^۲ مژگان افخمی زاده*
^۳ کاظم چاچی
^۴ مریم صالحی

۱- استادیار بیماریهای دستگاه گوارش،
 دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد،
 مشهد، ایران

۲- استادیار غدد درون ریز، دانشکده پزشکی،
 دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- فوق تخصص غدد درون ریز، مشهد، ایران
 ۴- استادیار پزشکی اجتماعی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،
 ایران

*مشهد-بیمارستان امام رضا(ع)- مرکز
 تحقیقات غدد درون ریز، دپارتمان
 داخلی، بخش غدد، مشهد، ایران
 تلفن: ۳۸۵۹۸۱۸-۵۱-۹۸+

Email:afkhamizadehM@mums.ac.ir

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)^۱ امروزه به عنوان شایع ترین اختلال کبدی در کشورهای غربی شناخته می شود و به سرعت در حال تبدیل شدن به یک مشکل سلامت عمومی است. شیوع NAFLD در نژادهای مختلف متفاوت است و در مطالعات مختلف از ۱۰٪ تا ۴۵٪ گزارش شده است و بیشترین شیوع تا ۷۶٪ در افراد چاق غیرالکلی نیز گزارش شده است (۱).

مکانیسم های دقیق پاتوژنز زمینه ای NAFLD تا کنون نامشخص باقی مانده است. طیف NAFLD شامل استئاتوز کبدی ساده است که به مرور زمان ممکن است به سمت استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH)^۲ پیشرفت کند. برخی از مبتلایان به آن متعاقباً به فیروز و سیروز کبدی دچار خواهند شد (۲).

مقاومت به انسولین به عنوان یک عامل زمینه ای در این طیف از اختلالات (NAFLD، NASH، سیروز) مطرح شده است. مقاومت به انسولین نقش کلیدی در ایجاد استئاتوز کبدی و به طور بالقوه استئاتوهپاتیت دارد. چاقی و دیابت نوع ۲، شرایطی که همراه با مقاومت محیطی به انسولین است، به طور شایع در بیماران مبتلا به NAFLD دیده می شود. مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به NASH که چاق نیستند و آنهایی که تحمل گلوکز نرمال دارند، نیز دیده می شود. علی رغم این همراهی قوی تمام بیماران مبتلا به NASH مقاومت به انسولین را نشان نمی دهند. بنابراین ممکن است NASH یک سندرم هتروژن با بیش از یک علت باشد (۳، ۴).

عفونت HP^۳ به عنوان یک فاکتور اتیولوژیک در ایجاد التهاب معده و اولسریپیتیک، سرطان معده و لنفوم MALT^۴ معده شناخته شده است (۵). اما این عفونت همچنین با تولید لوکال و تحریک سیستمیک سیتوکاین های پروانفلاماتوار می تواند بافت ها و سیستم های ارگانیک دوردست را متاثر نماید. این التهاب سیستمیک سبب بروز طیفی از عوارض مرتبط با HP در خارج از دستگاه گوارش شامل بیماری های ایسکمیک قلب،

پورپورای ترومبوسیتوپنیک اتوایمون، بیماری های نورولوژیک و بیماری های هپاتوبیلیاری می شود (۵، ۶).

همچنین مطرح شده که بین عفونت HP و دیابت قندی رابطه وجود دارد و ممکن است HP شیوع بیشتری در دیابت قندی داشته باشد اما مشخص نیست که آیا دیابتی ها مستعدتر به عفونت HP هستند و یا عفونت HP استعداد ابتلا به دیابت قندی را افزایش می دهد. یکی از فرضیه ها درباره عفونت HP به عنوان یک ریسک فاکتور دیابت قندی، افزایش مقاومت به انسولین در این بیماران است (۷). در یک مطالعه مروری تعداد ۹ تحقیق که مجموعاً ۲۱۲۰ نفر را شامل گردید مورد بررسی قرار گرفته است. هفت مورد از آنها مطالعات مقطعی و دو مورد مطالعه کارآزمایی بالینی غیر تصادفی بود که اثر ریشه کنی عفونت HP را بر مقاومت به انسولین (IR) بررسی کردند. در این مطالعات به نظر رسید ارتباط مثبتی بین عفونت HP و یکی از ایندکسهای مقاومت به انسولین (HOMA-IR)^۵ وجود دارد. در این مطالعات اثر ریشه کنی عفونت HP بر HOMA-IR نتایج متضادی را آشکار ساخت. نتیجه گیری که با بررسی این مطالعات گرفته شد این بود که گرچه اطلاعات موجود دلالت بر آن دارد که ارتباط بالقوه ای بین عفونت HP و مقاومت به انسولین (IR) وجود دارد، ولی بررسی های بیشتری برای تایید این ارتباط و روشن شدن رابطه علیتی بین آنها مورد نیاز است (۸).

با توجه به نقش مقاومت به انسولین در NAFLD و رابطه احتمالی عفونت HP با مقاومت به انسولین، اخیراً توجه زیادی به نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری (HP) به عنوان یک ریسک فاکتور ایجاد NAFLD جلب شده است. آگاهی از نقش عفونت HP در NAFLD و مقاومت به انسولین از این جهت مهم است که امکان انجام اقدامات جدید و استراتژی های پیشگیری را میسر می سازد. چرا که ریشه کنی HP آسان و بسیار کم هزینه تر از درمان طولانی مدت سایر ریسک فاکتورها می باشد.

¹ Non Alcoholic Fatty Liver Disease

² Non alcoholic steato hepatitis

³ Helicobacter pylori

⁴ Mucosa-associated lymphoid tissue

⁵ Homeostatic model assessment-insulin resistance

استفاده از پاکت به دو گروه: ۱- گروه مداخله ۲- گروه کنترل تقسیم شدند.

به هر دو گروه جهت تغییر سبک زندگی (life style) رژیم غذایی با محدودیت کالری (در کسانی که اضافه وزن داشتند) و ورزش به صورت پیاده روی به مدت نیم ساعت در روز و پنج روز در هفته توصیه گردید.

گروه مداخله علاوه بر رعایت رژیم غذایی و ورزش تحت درمان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری به مدت ۲ هفته با رژیم پانتوپرازول ۴۰ mg، دو بار در روز (ساخت شرکت داروسازی تسنیم)، لووفلوکساسین ۵۰۰ mg، دو بار در روز (ساخت شرکت داروسازی دکتر عبیدی) و آموکسی سیلین یک گرم ۲ بار در روز (ساخت شرکت داروسازی تهران شیمی) قرار گرفتند. قبل از شروع درمان ریشه کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری و پس از پایان درمان فوق با رعایت ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه نمونه خون برای اندازه گیری قند خون ناشتا (FBS)، کلسترول، تری گلیسرید (TG)، انسولین، LDL و HDL گرفته شد. تستهای بیوشیمی FBS, Chol, TG, LDL, HDL با کیت شرکت پارس آزمون و سطح سرمی انسولین با کیت شرکت Dia metra ساخت ایتالیا اندازه گیری شد. اندازه گیری انسولین با روش الیزا (ELISA) انجام شد و واحد آن میکرو واحد بر میلی لیتر بود.

قبل و بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری، شاخص توده بدنی (BMI¹) در هر دو گروه نیز محاسبه و با هم مقایسه گردید. همچنین اندازه گیری کمی مقاومت به انسولین (IR) قبل و بعد از درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از HOMA-IR محاسبه و با هم مقایسه گردید.

$$HOMA-IR = \frac{FBS (mmol/l) \times insulin}{22.5}$$

در تمام مدت مطالعه، پرسنل آزمایشگاه از نظر گروه مداخله و گروه کنترل در شرایط blind بودند. لازم به ذکر است که در مدت مطالعه ۳ نفر از گروه مداخله و ۲ نفر از گروه کنترل از ادامه شرکت در مطالعه انصراف دادند و جهت آزمایش مجدد پس از درمان ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری به آزمایشگاه مراجعه

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر ریشه کنی عفونت HP بر مقاومت به انسولین و پروفایل لیپید در مبتلایان به NAFLD بود.

روش کار

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی (clinical trial) انجام گرفت. بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) و دیس پیسی و عفونت هلیکوباکتر پیلوری مثبت مراجعه کننده به کلینیک های فوق تخصصی گوارش و غدد بالغین در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد در سال ۱۳۹۳ در صورت تمایل پس از مصاحبه و کسب رضایت در این مطالعه شرکت داده شدند.

در این مطالعه بیماران مبتلا به کبد چرب که به وسیله اولتراسونوگرافی کبد چرب آنها تأیید شده بود، و دیس پیسی داشتند مورد مصاحبه قرار می گرفتند و در صورت عدم مصرف الکل و عدم سابقه ابتلا به هپاتیت B و C و نیز عدم سابقه ابتلا به هپاتیت دارویی و هپاتیت اتوایمیون در صورت تمایل از نظر ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری معده از طریق بررسی آنتی ژن های هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع به روش الیزا مورد بررسی قرار می گرفتند و در صورتی که از نظر عفونت HP مثبت بودند پس از اخذ رضایت نامه برای شرکت در مطالعه پذیرفته می شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشکده پزشکی تأیید شده است.

بیمارانی که از نظر احتمال ابتلا به هپاتیت B و C در گذشته، بررسی نشده بودند با انجام آزمایشات Anti HCV, HBSAg مورد بررسی قرار گرفتند. لذا صرفاً مبتلایان به کبد چرب که سابقه مصرف قابل توجه الکل نداشتند و از نظر هپاتیت های ویرال و اتو ایمیون و دارویی منفی بودند برای مطالعه انتخاب شدند. معیارهای ورود ابتلا به کبد چرب اثبات شده با اولتراسونوگرافی، عفونت هلیکوباکتر پیلوری مثبت اثبات شده با روش بررسی آنتی ژن های هلیکوباکتر پیلوری در مدفوع بود. معیارهای خروج سابقه ابتلا به هپاتیت های ویرال، سابقه ابتلا به هپاتیت های دارویی و اتوایمیون و مصرف الکل بیش از ۲۰ گرم در روز بود.

در مدت مطالعه جمعاً تعداد ۵۶ نفر مبتلا به کبد چرب و دیس پیسی و عفونت HP مثبت مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد با

¹ Body mass index

نتایج

اطلاعات مربوط به متغیرها در دو گروه قبل از مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. دو گروه شاهد و مداخله از لحاظ سن و جنس و درجه کبد چرب و شاخص توده بدنی (BMI) و قند خون، لیپیدهای سرم و مقاومت به انسولین بر اساس HOMA-IR تفاوت معنی داری نداشتند.

پس از انجام مداخله نیز بین دو گروه تفاوت معنی داری از لحاظ گلوکز پلازما و لیپیدهای سرم و مقاومت به انسولین (HOMA-IR) و BMI مشاهده نشد (جدول ۲). البته در هر دو گروه کمی مقاومت به انسولین افزایش یافته بود که معنی دار نبود و BMI کاهش یافته بود که آن هم معنی دار نبود.

نکردند و بدین صورت از مطالعه خارج شدند لذا در نهایت ۲۵ نفر از گروه مداخله و ۲۶ نفر از گروه کنترل تا پایان مطالعه همکاری داشتند. در آنالیز آماری داده ها براساس سطوح سنجش متغیرها که اسمی، رتبه ای و کمی می باشند، روش های متناسب با سطوح سنجش مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی و مقایسه میانگین ها در دو گروه وابسته به هم در صورت توزیع نرمال متغیر از آزمون تی (t) و در صورت عدم نرمال بودن از تست ویلکاکسون (wilcoxon) استفاده گردید و جهت مقایسه میانگین در دو گروه مستقل نیز به ترتیب از آزمون های تی و یا من ویتنی (mann-whitney) استفاده شد. برای تحلیل ارتباط بین دو متغیر کیفی نیز از آزمون کای دو استفاده شد.

جدول ۱ - مقایسه متغیرها بین دو گروه قبل از مداخله

متغیر	شاهد	مورد	P
جنس	زن	۱۳	۰/۶۶۸
	مرد	۱۱	
گرید کبد چرب	I	۶	۰/۵۸۳
	II	۱۶	
	III	۳	
سن (میانگین ± انحراف معیار)	۴۴/۸۱ ± ۱۲/۷۷	۴۷/۴۴ ± ۹/۹۳	۰/۴۱۶
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۵ ± ۴/۰۳	۲۹/۲۲ ± ۳/۴۷	۰/۵۰۳
FBS (میلی مول بر لیتر)	۵/۷۵ ± ۱/۷۵	۵/۶۱ ± ۰/۹۵	۰/۷۱۹
انسولین (میکروواحد بر میلی لیتر)	۱۲/۱۲ ± ۷/۰۵	۱۱/۱۲ ± ۶/۳۸	۰/۵۹۹
HOMA-IR	۳/۰۱ ± ۱/۸۲	۲/۵۶ ± ۱/۶۹	۰/۶۰۶
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۷۶/۲۷ ± ۳۲/۲۵	۱۸۵/۶۰ ± ۳۷/۲۴	۰/۳۴۳
تری گلیسرید	۱۳۹/۲۷ ± ۶۶/۳۸	۱۴۱/۰۰ ± ۶۱/۴۰	۰/۹۲۳
LDL	۱۰۹/۹۲ ± ۲۵/۲۰	۱۱۶/۹۶ ± ۲۹/۰۳	۰/۳۵۹
HDL	۴۰/۸۱ ± ۸/۳۰	۴۳/۸۰ ± ۹/۳۸	۰/۲۳۳

جدول ۲ - مقایسه متغیرهای مطالعه قبل و بعد از مداخله در دو گروه

متغیر	گروه مداخله	گروه شاهد	Pvalue
BMI (کیلوگرم بر متر مربع)	قبل از درمان	قبل از درمان	بین دو گروه
	۲۹/۲۲ ± ۳/۴۷	۲۸/۵ ± ۴/۰۳	۰/۴۵
FBS (میلی مول بر لیتر)	قبل از درمان	قبل از درمان	
	۵/۶۱ ± ۰/۹۵	۵/۷۵ ± ۱/۷۵	۰/۴۲
انسولین (میکروواحد بر میلی لیتر)	قبل از درمان	قبل از درمان	
	۱۱/۱۲ ± ۶/۳۸	۱۲/۱۲ ± ۷/۰۵	۰/۲۷
HOMA-IR	قبل از درمان	قبل از درمان	
	۲/۵۶ ± ۱/۶۹	۳/۰۱ ± ۱/۸۲	۰/۳۴
کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	بعد از درمان	قبل از درمان	
	۱۸۵/۶۰ ± ۳۷/۲۴	۱۷۶/۲۷ ± ۳۲/۲۵	۰/۳۰
تری گلیسرید	بعد از درمان	قبل از درمان	
	۱۴۱/۰۰ ± ۶۱/۴۰	۱۳۹/۲۷ ± ۶۶/۳۸	۰/۳۰
LDL	بعد از درمان	قبل از درمان	
	۱۱۶/۹۶ ± ۲۹/۰۳	۱۰۹/۹۲ ± ۲۵/۲۰	۰/۵۹
HDL	بعد از درمان	قبل از درمان	
	۴۳/۸۰ ± ۹/۳۸	۴۰/۸۱ ± ۸/۳۰	۰/۳۵

بحث

مکانیسم تاثیر عفونت HP در مقاومت به انسولین هنوز کاملاً مشخص نشده است اما سه مکانیسم مطرح شده است. مکانیسم اول ترشح سیتوکاینها به علت این عفونت از جمله CRP و TNF- α و IL-1 β و مولکولهای اتصال سلولهای عروقی و داخل سلولی (ICAM-1^v و VCAM-1) است (۹، ۱۰). مکانیسم دوم که مطرح شده افزایش لپتین و مکانیسم سوم کاهش گرلین است. زیرا در کسانی که عفونت مذکور را داشته اند لپتین بالاتر و گرلین پایین تر گزارش شده است (۹).

مکانیسم دیگری که در موش و انسان مطالعه شده است فعال شدن مسیر c-Jun/miR-203/suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) است که با عث مهار سیگنالهای دخیل در اثر انسولین بر گیرنده اش می شود (۱۱).

مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط عفونت HP و مقاومت به انسولین و NAFLD نتایج متفاوتی داشته است. در بعضی مطالعات عفونت HP به طور قابل توجهی مقاومت به انسولین را در افراد غیر دیابتی افزایش نداده است و در برخی مطالعات علاوه بر شیوع بالاتر عفونت HP در مبتلایان به دیابت، درجات بالاتری از مقاومت به انسولین در افراد دیابتی HP مثبت دیده شده است (۸).

در مطالعه حاضر که مقاومت به انسولین بلافاصله پس از درمان ریشه کنی H پیلوری در بیماران مبتلا به NAFLD انجام شد این درمان تاثیری بر مقاومت به انسولین نداشت.

تنها مطالعه مشابهی که اثر درمان HP را بر مقاومت به انسولین در مبتلایان به NAFLD بررسی کرده است، مطالعه جمالی در تهران بود. در این مطالعه اثر ریشه کنی عفونت HP بر محتوای چربی کبد (liver fat content) و مقاومت به انسولین در بیماران NAFLD مورد بررسی قرار گرفت (۱۲).

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد. بیمارانی که دیس پپسی داشتند و نتیجه IgG آنتی HP و نیز تست تنفس اوره (UBT) آنها مثبت بود و شواهدی از کبد چرب در اولتراسونوگرافی داشتند برای این مطالعه انتخاب شدند.

ریشه کنی عفونت HP در این مطالعه اثری بر محتوای چربی کبد، تستهای عملکرد کبد، پروفایل لیپید و مقاومت به انسولین در بیماران دیس پپسیک مبتلا به NAFLD نداشت (۱۲). تفاوت این مطالعه با مطالعه حاضر در نحوه سنجش HP بود. اما نتایج هر دو مطالعه در مورد لیپیدها و مقاومت به انسولین یکسان بود.

در این مطالعه درمان HP اثری بر قند خون، لیپیدها و BMI نیز نداشت. در مطالعه زینال در انکارا که در ۳۷۰ بیمار HP مثبت غیر دیابتی انجام شده است، ۶ ماه پس از درمان HP، مقاومت به انسولین، قند خون ناشتا و AIC کاهش یافت و این اثر به خصوص در افراد با BMI بیشتر از ۲۵ واضحتر بود (۹). مطالعه حاضر کوتاهتر و حجم نمونه آن نیز کمتر بود و همچنین این مطالعه در بیماران NAFLD انجام شد که مقاومت به انسولین در آنها نسبت به جمعیت عادی بیشتر است. شاید اگر مطالعه با حجم نمونه بیشتر و طولانی تر انجام شود نتایج متفاوتی داشته باشد.

در مطالعه سومیدا^۸ عفونت هلیکوباکتریلوری (HP) در بیماران NAFLD مورد ارزیابی قرار گرفته و ارتباط عفونت HP با شدت بیماری NAFLD بررسی شده است. در این مطالعه ۱۳۰ بیماری که کبد چرب آنها با بیوپسی کبد اثبات شده بود (۴۳ مورد NAFLD و ۸۷ مورد NASH) شرکت داشتند. IgG آنتی HP در این افراد بررسی شد IgG آنتی HP در ۴۰٪ بیماران مثبت بود. در این مطالعه شیوع NASH به طور قابل توجهی در بیماران HP+ بالاتر از گروه HP- بود (۸۱٪ در مقابل ۵۸٪). عدم تحمل گلوکز بین دو گروه مشابه بود. در این مطالعه درجه اتساع (ballooning) هپاتوسیت ها در گروه HP+ در مقایسه با گروه HP- بالاتر بود. همراهی HP+ با Ballooning هپاتوسیت ها پیشنهاد می کند که عفونت HP ممکن است یک فاکتور دخالت کننده در پیشرفت از NAFLD به NASH باشد (۱۳). در مطالعه حاضر بیوپسی کبد انجام نشده است همچنین ارزیابی HP در این مطالعه بر اساس آنتی ژن مدفوعی بوده و شاید این تفاوتها نتایج متفاوتی ایجاد کرده باشد.

⁸ Sumida⁷ Intercellular-and vascular-cell adhesion molecules

نتیجه گیری

درمان HP در بیماران NAFLD مبتلا به دیس پپسی اثری بر FBS، پروفایل لیپید و مقاومت به انسولین در کوتاه مدت نداشت. با توجه به نتایج متفاوت در مطالعات، انجام بررسی های بیشتر و با حجم نمونه وسیع تر ضروری به نظر می رسد.

محدودیت های مطالعه

از آنجائیکه شواهد کافی برای نشان دادن منافع درمان ریشه کنی HP در تمام افراد NAFLD وجود ندارد، فقط بیماران NAFLD دیس پپسیک در این مطالعه بررسی شدند. بنابراین نتایج نمی تواند در تمام بیماران NAFLD عمومیت داده شود. محدودیت دیگر کوتاه مدت بودن مطالعه بود و متغیرها بلافاصله پس از دو هفته درمان HP بررسی شدند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که تامین بودجه این طرح را تقبل نمودند سپاس و قدر دانی خود را اعلام می داریم. این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجوی فوق تخصص غدد درون ریز آقای دکتر کاظم چاچی با شماره پایان نامه ت-۳۴۴۸ می باشد.

ضمناً در مطالعه سومیدا مقاومت به انسولین بررسی نشده است. همچنین ممکن است ریشه کنی عفونت HP اثر درمانی بر NASH گذاشته ولی اثری بر مقاومت به انسولین نداشته باشد. در مطالعه ای در ژاپن که به صورت مقطعی در ۵۹۵۴ نفر انجام شده است عفونت HP هیچ همراهی با NAFLD نداشته است و این با مطالعات دیگر کاملاً متناقض است (۱۴).
اختلافی که مطالعه حاضر با مطالعه دانشگاه آنکارا در ترکیه و نیز با مطالعه دانشگاه تهران داشت این بود که در مطالعه ترکیه مقاومت به انسولین ۶ ماه پس از درمان ریشه کنی HP بررسی و با مقاومت به انسولین قبل از درمان ریشه کنی HP مقایسه شد و در مطالعه دانشگاه تهران نیز که اثر درمان ریشه کنی HP را بر محتوای چربی کبد در افراد مبتلا به NAFLD بررسی کردند، محتوای چربی کبد، دور کمر، وزن، BMI، FBS، HOMA-IR و پروفایل لیپید قبل از درمان ریشه کنی HP و ۸ و ۲۴ هفته پس از درمان ریشه کنی HP اندازه گیری و با هم مقایسه گردید. در حالیکه در مطالعه حاضر مقاومت به انسولین بلافاصله پس از درمان ریشه کنی HP بررسی و با مقاومت به انسولین قبل از درمان ریشه کنی HP مقایسه شد. لذا اگر در این مطالعه مقاومت به انسولین، با تاخیر ۶ ماهه پس از درمان ریشه کنی HP بررسی شود، شاید نتایج دیگری به دست آید.

REFERENCES:

1. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40(4):578-584.
2. Bacon BR. Genetic, Metabolic, and Infiltrative Diseases Affecting the Liver. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, US: McGraw Hill: 2012. Chapter 309. p. 2604.

3. Andrea E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In : William O, Tschumy Jr, Lawrence S, Lawrence J, Editors. *Gastrointestinal and Liver Disease* . 9th ed. US: Saunders :2010. Chapter 85. p. 1401.
4. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107(4):1103-1109.
5. David A, Peura E, Sheila E. Helicobacter Pylori. In: William O, Tschumy Jr, Lawrence S, Lawrence J, Editors. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. US: Saunders :2010. Chapter 50. p. 833.
6. Atherton JC, Blaser MJ. Helicobacter pylori Infections. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York, US: McGraw Hill; 2012. Chapter 151. p.1261.
7. Vafaeimanesh J, Parham M, Seyyedmajidi M, Bagherzadeh M. Helicobacter pylori infection and insulin resistance in diabetic and nondiabetic population. *Scientific World J* 2014;2014:391250.
8. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The association between Helicobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic review. *Helicobacter* 2011 Apr;16(2):79-88.
9. Zeynal D, Murat S, Bilol E, Levent F. The effect of helicobacter pylori eradication on insulin resistance and Hba1c level in people with normal glucose levels: a prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015 Jun;159(2):242-245.
10. Abenavoli L, Milic N, Masarone M, Persico M. Association between non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and Helicobacter pylori. *Med Hypotheses* 2013 Nov;81(5):913-915.
11. Zhou X, Liu W, Gu M, Zhou H, Zhang G. Helicobacter pylori infection causes hepatic insulin resistance by the c-Jun/miR-203/SOCS3 signaling pathway. *J Gastroenterol* 2015 Oct;50(10):1027-1040.
12. 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 Dec 6;13(12):e14679.
13. Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori K, Tanaka S, Shimokobe H, et al. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015 Sep;50(9):996-1004.
- 14- Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N, Shimamoto T, Enooku K, Fujinaga H, 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 Feb 19;15:25.