

چکیده

مقدمه: کبد چرب غیرالکلی یکی از شایعترین علت بیماری مزمن کبدی است و به عنوان یکی از تظاهرات کبدی سندرم متابولیک مطرح است. هلیکوباکتری پیلوری شایعترین پاتوژن در سرتاسر جهان است که ارتباط آن با سندرم متابولیک شناخته شده است ولی ارتباط آن با کبد چرب ثابت نشده است. در این مطالعه ما اثر ریشه‌کنی H. پیلوری در بهبود آنزیمی کبد چرب را بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: بیماران با سن بالای ۱۲ سال که به درمانگاه گوارش یک مرکز فوق تخصصی دانشگاهی مراجعه کرده‌اند و تشخیص کبد چرب با آنزیم کبد مختل و سونوگرافی دارند، تحت آزمایش سرولوژی H. پیلوری قرار گرفتند و آنهایی که تست مثبت بودند با رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. سپس بدون توجه به سن، جنس و به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند و گروه مورد تحت درمان استاندارد ۳ دارویی H. پیلوری قرار گرفتند و ریشه‌کنی نیز با Ag مدفوعی اثبات شد. یکماه بعد از مداخله مجدداً آنزیم‌های کبدی در گروه مداخله تست شد و آنالیز آماری به روش T-test انجام گرفت. گروه کنترل نیز بعداً مورد درمان قرار گرفتند.

نتایج: گروه مداخله شامل ۱۵ نفر مطالعه را به پایان رساندند بدون عوارض جانبی داروها. و فاکتورهای کمی مثل قند ناشتا و TG و کلسترول و AST تفاوت معنی داری بین گروه مورد و شاهد نداشت ولی ALT با $mean=43/93, SD=1/16, P.Value=0.017$ تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه مورد و شاهد داشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به کاهش معنی دار در میزان ALT بعد از درمان، ریشه‌کنی H. پیلوری می‌تواند تأثیر در کاهش آنزیم‌های کبدی در کبد چرب داشته باشد.

کلید واژه‌ها: هلیکوباکتر پیلوری/کبد چرب

فصل اول:

مقدمه و بیان مسأله

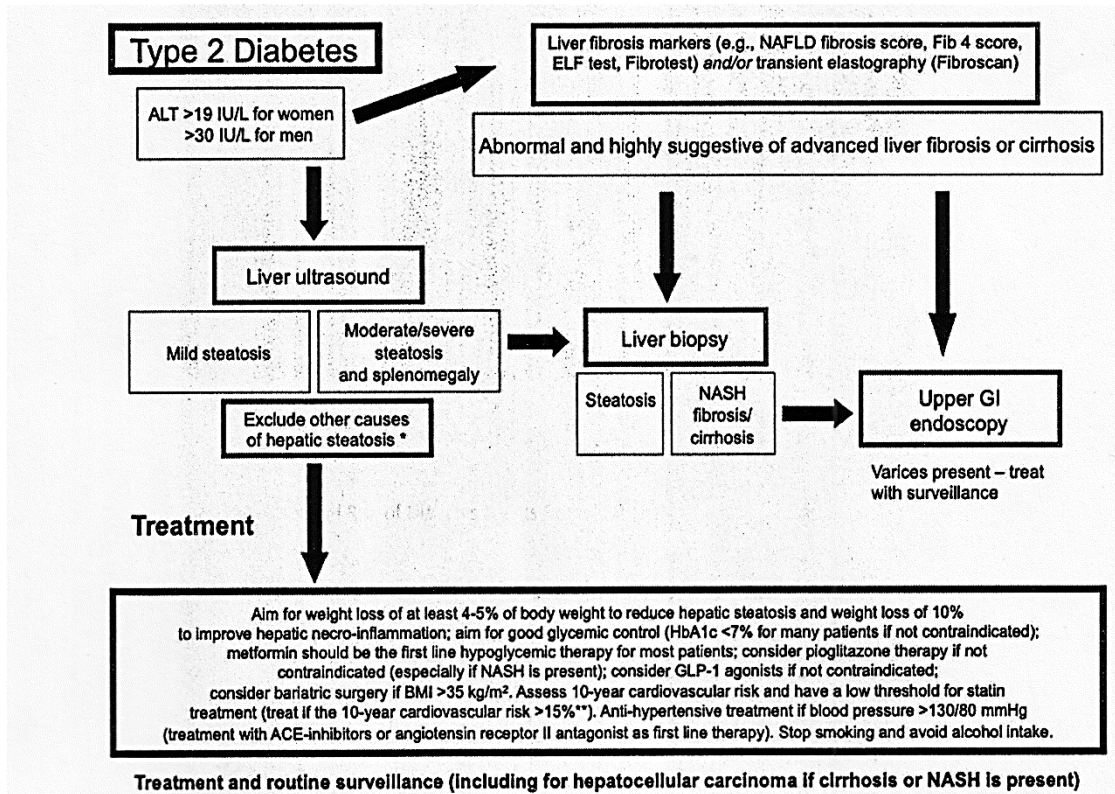
مقدمه و بیان مسأله

کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) یکی از شایع‌ترین علت بیماری مزمن کبدی است و شامل طیف وسیعی از شرایط می‌باشد که در ارتباط با رسوب چربی در هپاتوسیت‌ها است. این طیف از استئاتوز تا استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) و فیروز و سیروز را در بر می‌گیرد. مطالعات نشان داده است اگرچه استئاتوز یک وضعیت خوش‌خیم است؛ NASH می‌تواند پیشرفت کند به سمت فیروز و سیروز. این بیماران اکثراً بدون علامت هستند و تصادفاً با LFT (تست‌های کبدی) غیرطبیعی مشخص می‌شوند و بطور قوی با مقاومت به انسولین (IR) و چاقی ارتباط دارد و در حال حاضر توسط بسیاری از کارشناسان بعنوان بخش کبدی سندرم متابولیک در نظر گرفته می‌شود. (۱)

سیروز ناشی از NASH هم اکنون یکی از اندیکاسیون‌های منجر به پیوند کبد در آمریکاست. تعداد دیگر از وضعیت‌هایی که منجر به کبد چرب می‌شود باید توسط شرح حال، معاینه فیزیکی و ... رد شود. مثل داروها شامل (استروژن، ایزونیازید، آمیودارون، کورتیکواستروئید، تاموکسی فن، داروهای بلوک‌کننده کلسیم)، هپاتیت C ژنوتیپ ۳، فاکتورهای تغذیه‌ای شامل (افزایش وزن سریع، تغذیه وریدی، گرسنگی، سوء تغذیه پروتئین و کالری)، بیماری‌های متابولیک (مثل آبتالیوپروتئمی، سیستیک فیبروزیس) و سایر سندرم‌های مرتبط با چاقی. (۱)

شیوع و ریسک فاکتورها

به علت فقدان مطالعات بر پایه جمعیت‌شناسی و مسائل غیرتهاجمی قابل اعتماد داده‌های اپیدمیولوژیک صحیح در دسترس نیست. در مورد روش‌های تشخیصی مورد استفاده در NASH عدم توافق وجود دارد. توافق روشی در مورد تغییرات هیستولوژیکی که متأثر از مصرف الکل است وجود ندارد. شیوع NAFLD تحت تأثیر بسیاری از فاکتورهاست شامل ژنتیک و محیط. بطور کلی ریسک بیماری کبدی با Body mass هر بیمار افزایش پیدا می‌کند. براساس داده‌های در دسترس NAFLD اتفاق می‌افتد در $1/3$ جنرال پایپولیشن در آمریکا. تعیین شیوع آن شکل است 3% مردم عادی و 25% در افراد چاق تخمین زده می‌شود. شیوع افراد overweight ($BMI > 25$) در آمریکا رسیده است، به بیشتر از 65% و obes ($BMI > 30$) به 30% رسیده است. شیوع در مردان بیشتر است و در سن $40-70$ سال و در افرادی که با اجزاء سندرم متابولیک بخصوص چاقی شکمی و دیابت همراه است، بیشتر است. (۱)

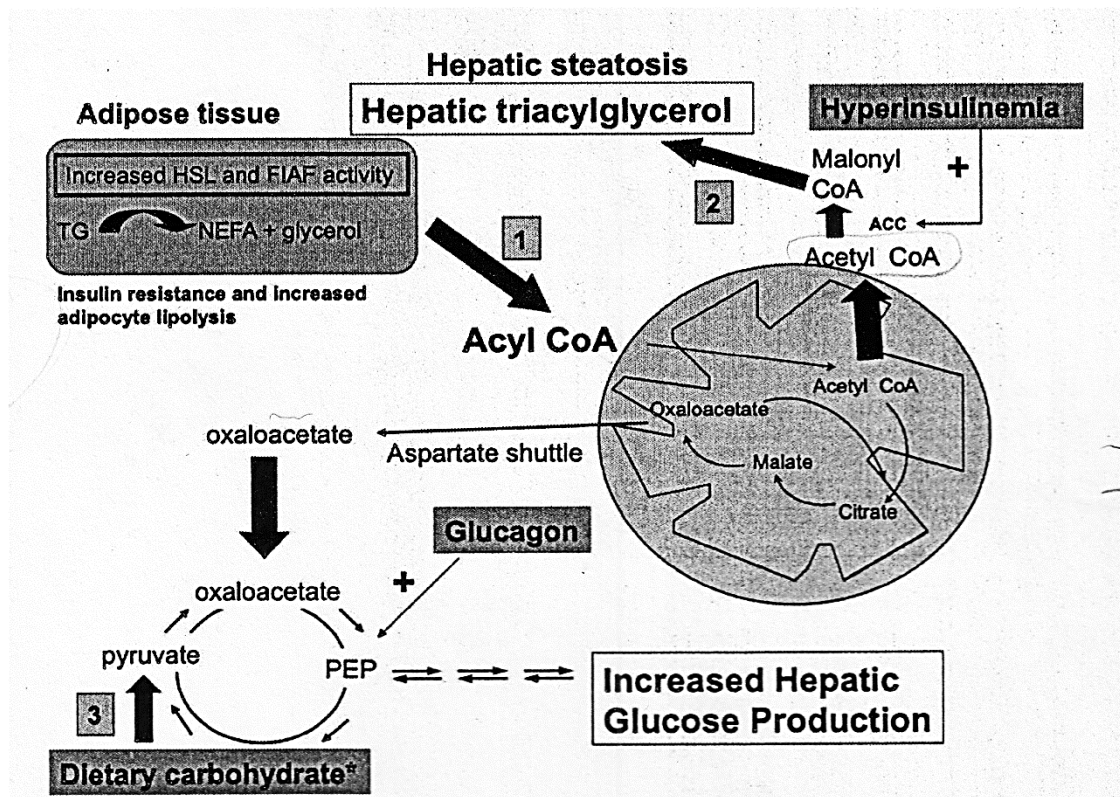


تصویر ۱- ارتباط دیابت و کبد چرب

پاتوفیزیولوژی

شامل دو نوع آسیب است اول ماکرووزیکولار استئاتوز که اتفاق می افتد به عنوان یکی از تظاهرات افزایش انباشتگی تری گلیسرید در کبد. IR به نظر می رسد منجر به تغییر در مسیر جذب، سنتز، تجزیه و ترشح اسیدهای چرب در کبد می شود و منجر به انباشتگی چربی در هپاتوسیت ها. این تغییرات کبد را مستعد دومین آسیب می کند که منجر به پاسخ التهابی و آسیب کبد می شود. استرس اکسیداتیو اصلی ترین علت عدم کارکرد میتوکندری هاست و

سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل $TNF-\alpha$ که نقش در ادامه آسیب کبدی دارند در NAFLD استرس اکسیداتیو بالقوه در کبد شامل آهن، لپتین، کاهش آنتی‌اسیدها و باکتری‌های روده‌ای. آپتوز (Apoptoz) هپاتوسیت‌ها بخش کلیدی بالقوه در آسیب نوع دوم در پیشرفت NAFLD می‌باشد. (۱)



تصویر ۲- پاتوفیزیولوژی آسیب کبدی

بطور کلی موریدیتی و مورتالیتی‌ها نشان دادند افزایش معنی‌داری در NASH در مقایسه با جمعیت عمومی. بیماری عروق قلبی و بدخیمی کبد شایع‌ترین علت مرگ در بیماران NAFLD می‌باشد. بچه‌هایی که NASH دارند بقای عمر کمتری دارند. از بیماران با

NASH ۱۵ تا ۲۵ درصد بعد از ۱۰ تا ۱۲ سال به سمت سیروز پیش می‌رود. درصد زیادی از سیروز کریپتوزنیک به واسطه NASH می‌باشد.

سیروز NASH باعث افزایش میزان پیوند کبد است. (۱)

علائم و نشانه‌ها

بیشتر بیماران بدون علامت هستند و با تست‌های کبدی مختل شناخته می‌شوند این بیماری بعد از هپاتیت و بیماری کبدی مزمن شایع‌ترین علت اختلال آنزیم‌های کبدی است. شایع‌ترین علامت خستگی مفرط و بی‌حالی و درد قسمت فوقانی راست شکم است هپاتومگالی اکثراً دیده می‌شود وقتی سیروز اتفاق می‌افتد. علائم سیروز شامل اسپایدر آتزیوما، آسیت اسپلومگالی، پالماراریتما، آستریکسی ظاهر می‌شود. بیماران ممکن است از خارش زردی یا عوارض افزایش فشار پورت شاکی باشند.

بسیاری از بیماران همراهی دارند با اجزاء سندرم متابولیک مثل چاقی (۹۰٪-۴۷) دیابت

شیرین (۵۵٪-۲۸)، هیپرلیپدمی (۹۲٪-۴) و فشارخون. (۱)

تشخیص

NAFLD معمولاً تشخیص داده می‌شود در طول ارزیابی بیشتر جهت بررسی تست‌های

کبدی مختل. در یکی از ۳ حالت زیر: چک آپ روتین، مانیتورینگ جهت بررسی عوارض

داروها (الکل) یا علائم غیراختصاصی. ممکن است تصادفاً در تصویربرداری یا کمتر از آن در بیوپسی کبد شناسایی شود.

در تعدادی از مراکز غربالگری کبد چرب برای گروه در معرض خطر مثل سندرم متابولیک قرارداد شده است.

ارزیابی شامل شرح حال و معاینه دقیق. شرح حال مصرف الکل بیشتر از ۳۰ گرم در روز برای مرد و بیشتر از ۲۰ گرم در روز برای زن در طی ۵ سال گذشته. و سایر موارد کبد چرب باید کنار گذاشته شود که مهم ترین آن هپاتیت C و ویلسون می باشد.

اقدامات غیرتهاجمی اغلب برای تشخیص استفاده می شود نسبت ALT به AST پیشگویی کننده از لحاظ هیستولوژیک است که ممکن است استفاده شود برای تصمیم گیری جهت بیوپسی، و در نهایت بیوپسی که تست طلایی تشخیص است. (۱)

ارزیابی آزمایشگاهی

در بیماران مشکوک به NAFLD یا NASH تست های پایه ای مفید شامل AST/ALT بیلی روبین توتال و مستقیم، و قند خون ناشتا، و پروفایل لیپید. مقدار کم یا متوسط آنزیم های کبدی بین ۱۰۰ تا ۲۰۰ IU/L می باشد، ولی معمولاً در افراد NAFLD آنزیم های کبدی نرمال است. آلکالن فسفاتاز و گاما گلو تامین ترانسفراز ممکن است مختصری غیرطبیعی باشد

در تعدادی از بیماران NAFLD تیترا توآنتی‌بادی‌ها پایین است مثل ANA و ASMA و فریتین بالاست. نقش این مارکرها هنوز ناشناخته است. (۱)

تصویربرداری

سونوگرافی برای تأیید استئاتوز استفاده می‌شود. افزایش اکوژنیستی دارد که کبد درخشان نام دارد. ولی سونوگرافی در رد کردن استئاتوهپاتیت یا فیروز نقشی ندارد، و در بیماران چاق دقت پایین دارد. CT و MRI حساس‌تر است برای تعیین کمی استئاتوز. به هر حال هیچ کدام از این مدالیتی‌ها NASH را از استئاتوز یا فیروز افتراق نمی‌دهد.

بیوپسی gold st تشخیص است و کمک می‌کند به رد کردن سایر تشخیص‌ها و برای تعیین شدت بیماری کبدی، پاسخ به درمان به کار می‌رود. (۱)

درمان

چون پروگنوز NASH بستگی به ریسک فاکتورهای چاقی، IR و دیابت تیپ II دارد. این شرایط باید تعدیل و درمان شوند. درمان NAFLD بر پایه ۲ فرضیه است اول تصفیه کبد از چربی و دوم بر طرف کردن استرس اکسیداتیو. بیماران باید از مصرف الکل و هپاتوتوکسین‌ها پرهیز کنند.

این درمان‌ها شامل ورزش، محدودیت کالری، داروهای کاهنده وزن مثل Orlistat، سیبوترامین، داروهای حساس‌کننده به انسولین مثل مت‌فورمین، تیوگلوکز،

پیوگلوکوتازون، داروهای کاهنده چربی مثل فیبرات‌ها، روغن ماهی، آنتی‌اکسیدان‌ها مثل Vit E، NAC، بتائین، پنتوکسی‌فیلین و سایر ترکیبات مثل: ACEI، ARB، اسیدهای چرب Mono unsaturated و poly unsaturated. (۱)

پیوند کبد

در بیماران با سیروز غیرقابل جبران به واسطه NASH پیوند باید مدنظر قرار بگیرد. بیماری‌های همراه مثل چاقی مرضی، عوارض دیابت و بیماری قلبی و ترس از عوارض بعد از پیوند ممکن است محدودیت‌های پیوند باشد. به هر حال NAFLD درمان مطلق را بعد از پیوند آلوگرافت نشان داده است. (۱)

مطالعات متعددی در خصوص NAFLD و مکانیسم پاتولوژیک ایجاد کننده آن انجام شده و همچنان در دست انجام است. در یک دسته از مطالعات به نقش اختلالات عروقی در بروز NAFLD توجه شده است. مطالعات نشان داده است کبد چرب از پرفیوژن مناسب محروم است. به این دلیل برای هیپوکسی سلولی در بروز NAFLD نقش قائل شده‌اند. بر اساس این فرضیه برای ظهور NAFLD ۴ مرحله تعریف شده است که شامل استئاتوز (تجمع چربی در هیپاتوسیت‌ها) نکروز هیپاتوسیت‌ها (ناشی از سمیت چربی) آزادسازی چربی از هیپاتوسیت‌ها (که باعث بروز واکنش التهابی می‌شود) و انسداد وریدی که در نهایت باعث سیروز می‌شود. مراحل مذکور شباهت فراوانی بر هیستوژنز آترواسکروز عروق دارد. (۲)

به صورت تئوریک افزایش خطر ابتلای بیماران دچار NAFLD به بیماری‌های قلبی عروقی ممکن است تنها به دلیل وجود عوامل مشترک که زمینه‌ساز بروز سندرم متابولیک است، باشد. یا این که خود NAFLD سوای سایر عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی زمینه‌ساز افزایش خطر سندرم متابولیک باشد. (۱)

پاتوژنز NAFLD ارتباط نزدیکی با اختلال در اندوتلیوم عروق و آتروترنومبوز دارد. اختلالاتی نظیر افزایش گلوکز، اسیدهای چرب، اسیداوریک، CRP و افزایش فشارخون در این بیماران دیده می‌شود. (۲)

چاقی شکمی دیس لیپدمی و دیابت نوع ۲ در مبتلایان به NAFLD شایعتر است و وجود آنها احتمال تشدید بیماری کبدی را افزایش می‌دهد. علاوه بر آن اکثر بیماران مبتلا به NAFLD در مقایسه با افراد سالم سطح سرمی انسولین بالاتر و مقاومت به انسولین بیشتر بدون ارتباط با چاقی دارند خود مقاومت به انسولین یک عامل خطر شناخته شده برای بیماری‌های قلبی است. (۱)

مطالعات اخیر نشان داده است که در بیماران مبتلا به NAFLD شاخص‌های پلاسمایی پراکسیداسیون لیپدها، التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیالی در مقایسه با افراد غیرمبتلا بالاتر است. سندرم متابولیک بیشترین رشد شیوع بیماری در جهان امروز را به خود اختصاص داده است. (۲)

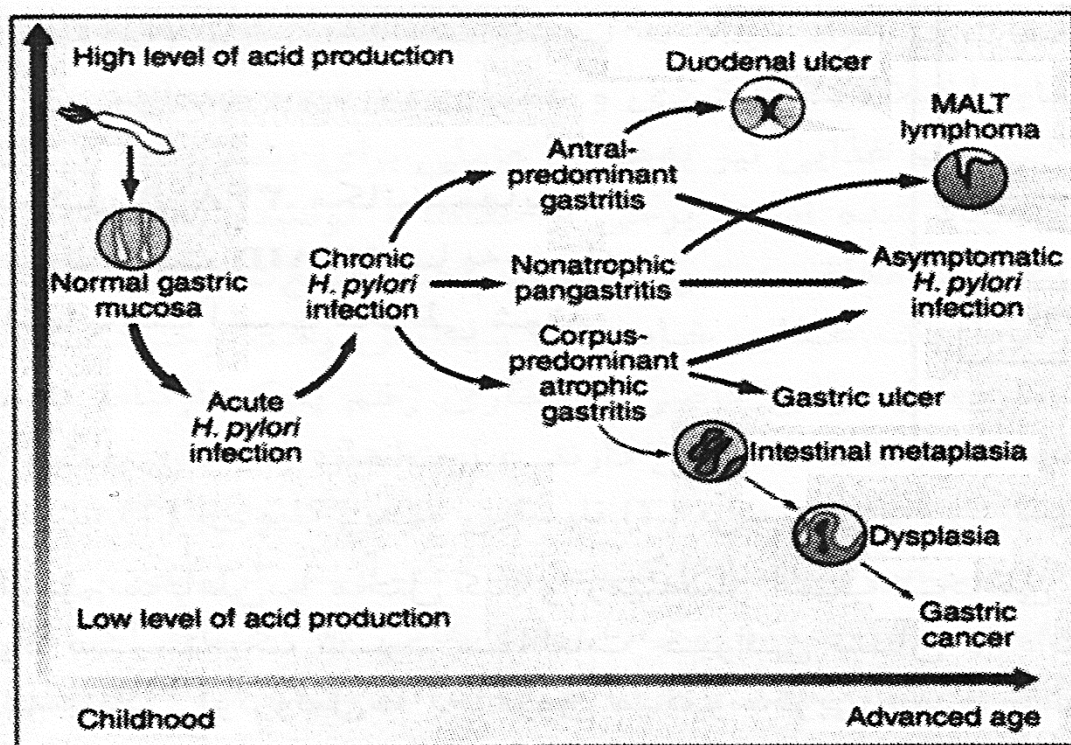
سندرم متابولیک شانس ابتلا به دیابت را حدود ۵ برابر و ابتلا به بیماری قلبی را حدود ۳ برابر افزایش می‌دهد تخمین زده می‌شود حدود ۲۰٪ جمعیت بزرگسالان در کشورهای توسعه یافته و حدود ۸۰٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به سندرم متابولیک مبتلا باشند. (۳)

مقاومت به انسولین پذیرفته شده‌ترین فرضیه در توصیف پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک است و در اثر وجود نقص ناشناخته‌ای در اثر انسولین ایجاد می‌شود. اولین عامل اصلی دخیل در ایجاد مقاومت به انسولین فراوانی بیش از حد اسیدهای چرب در گردش است. انسولین هم اثر ضدلیپولیز داشته و هم فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را در بافت چربی تحریک می‌کند، باید توجه کرد که مهار لیپولیز بافت چربی، حساس‌ترین مسیر اثر انسولین است. بنابراین در مقاومت به انسولین با افزایش لیپولیز، اسیدهای چرب بیشتری تولید می‌شود و اثر ضدلیپولیز انسولین بیشتر کاهش می‌یابد. افزایش اسیدهای چرب دسترسی به سوبسترا را افزایش داده و با تغییر مسیر انتقال پیام باعث مقاومت به انسولین می‌شود. در مورد عوامل مؤثر بر بروز سندرم متابولیک مطالعات متعددی صورت پذیرفته است که یکی از آنها ابتلا به هلیکوباکتری پیلوری می‌باشد، هلیکوباکتر پیلوری یک پاتوژن گرم منفی است که بطور اختصاصی در مخاط معده رشد نموده و می‌تواند باعث گاستریت مزمن، زخم معده، بدخیمی‌های معده شود. (۴)

از لحاظ اپیدمیولوژی، میزان شیوع آن در نقاط مختلف جهان متفاوت بوده و تا حد زیادی به سطح کلی استانداردهای زندگی بستگی دارد در کشورهای در حال توسعه ۸۰٪ از جمعیت تا ۲۰ سالگی آلوده می‌شوند ولی شیوع آن در کشورهای صنعتی ۲۰ تا ۵۰ درصد است در مقابل در ایالات متحده این ارگانیزم بندرت در اطفال دیده می‌شود. شیوع کلی هلیکوباکتر پیلوری در ایالات متحده تقریباً ۳۰٪ است و در کشورهای صنعتی در دهه‌های اخیر کاهش چشمگیری یافته است. دو عاملی که زمینه کولونیزاسیون بیشتر را فراهم می‌کند طبقه اقتصادی اجتماعی پایین و تحصیلات پایین هستند. سایر عوامل خطر ساز، تولید یا اقامت در کشورهای در حال توسعه، زندگی در خانه‌های پر جمعیت و شلوغ شرایط زندگی غیر بهداشتی، آب و غذای غیر پاکیزه، و تماس با محتویات معده فرد آلوده.

نتیجه نهایی عفونت هلیکوباکتر پیلوری (گاستریت، PUD، MALT، سرطان معده) به

تقابل پیچیده عوامل باکتریایی و میزبان بستگی دارد. (۵)



تصویر ۳- عوارض عفونت هلیکوباکتر پیلوری

همچنین H پیلوری ارتباط دارد با سایر وضعیت‌های خارج گوارشی مثل اترواسکلروز،

مقاومت به انسولین و دیابت و بیماری اتوایمیون. (۶)

از طرفی شواهدی در دسترس است که H پیلوری در بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی

نقش دارد. (۷)

اولین بار مطالعه Clind ronukm یک قسمت از DNA هلیکوباکتر پیلوری را در نمونه

کبد یک زن ۴۴ ساله مبتلا به NASH پیدا کرد. (۸)

از طرف دیگر پلی زوس نشان داد که بیماران مبتلا به کبد چرب سطح IgG بر علیه هلیکوباکتر پیلوری بالاتری در مقایسه با گروه کنترل داشته‌اند و همچنین مطرح شده است که عفونت Hp منجر به تولید $TNF-\alpha$ می‌شود که به دنبال چرخه پیش‌التهابی باعث IR و NAFLD می‌شود. اگرچه ارتباط عفونت HP با بیماری‌های قلبی عروقی ریوی خونی چشمی و عصبی مورد توجه قرار گرفته است اما به این نکته کمتر توجه شده است که سموم ترشح شده توسط HP ممکن است از طریق جریان خون یا مخاط مجاری صفراوی به سلول‌های کبدی رسیده و باعث آسیب به آنها شود. (۴)

H پیلوری همچنین القاء می‌کند ارتشاح سلول‌های التهابی PMN را در مخاط و زیر مخاط معده و در صورت عدم درمان کم‌کم با مدیاتورهای التهابی مزمن و سلول‌های تک‌هسته‌ای جایگزین می‌شود که به نوبه خود منجر به تولید و انتشار سیستمیک سیتوکین‌های التهابی می‌شود و این سیتوکین‌های التهابی می‌توانند در بروز کبد چرب نقش داشته باشند. (۳)

علاوه بر این احتمال می‌رود عفونت H پیلوری با افزایش LDL و کاهش HDL منجر به

دیس لیپیدمی و افزایش شانس بروز کبد چرب شود. (۳)

از طرف دیگر عفونت H پیلوری ممکن است منجر به گاستریت آتروفیک مزمن شود که از طریق کاهش ویتامین B12 و فولات منجر به افزایش هموسیستئین می شود که یک عامل خطر مستقل برای IR می باشد. (۶)

فتوئین A نیز گلیکوپروتئینی است که عمدتاً توسط کبد تولید شده و مطالعات نشان داده اند که ارتباط نزدیکی با IR دارد مطالعات اخیر نشان دادند که فتوئین A در عفونت HP افزایش پیدا می کند. (۷)

باتوجه به شرح فوق اگرچه مقالات قابل توجهی در خصوص ارتباط H پیلوری و کبد چرب وجود دارد اما هنوز این ارتباط به خوبی تبیین نشده است. همچنین مطالعات مداخله ای در خصوص این موضوع طراحی نشده است لذا در مطالعه حاضر قصد داریم به بررسی تأثیر ریشه کنی H پیلوری در بهبود آنزیمی بیماران مبتلا به کبد چرب پردازیم.

اهداف و فرضیات

هدف اصلی طرح:

تعیین تأثیر درمان هلیکوباکتری پیلوری در بهبود آنزیمی کبد چرب

اهداف فرعی:

۱- مقایسه تغییرات آنزیمی (ALT, AST) کبد چرب قبل و بعد از درمان در گروه

مداخله

۲- مقایسه تغییرات آنزیمی (ALT, AST) کبد چرب قبل و بعد از درمان در گروه شاهد

۳- مقایسه تغییرات آنزیمی (ALT, AST) کبد چرب قبل و بعد از درمان بین ۲ گروه

مداخله و شاهد

۴- تعیین و مقایسه خصوصیات دموگرافیک (مثل سن، وزن، جنس) در گروه مداخله و

شاهد.

اهداف کاربردی:

در صورت رسیدن به نتیجه معنی دار در مطالعه حاضر، می توان برای درمان بیماران مبتلا به

کبد چرب از ریشه کنی H پیلوری استفاده کرد.

فرضیه‌ها:

- ۱- تغییرات آنزیمی (ALT, AST) کبد چرب در گروه مداخله بیشتر است.
- ۲- تغییرات آنزیمی (ALT, AST) کبد چرب در گروه مشاهده کمتر است.
- ۳- تغییرات آنزیمی (ALT, AST) کبد چرب در گروه مداخله نسبت به شاهد بیشتر است.

فصل دوم:

بررسی متون

بررسی متون

کبد چرب غیرالکلی یکی از شایع‌ترین علت بیماری مزمن کبدی است و شامل طیف وسیعی از شرایط است که با رسوب چربی در هپاتوسیت‌ها ارتباط دارد. این طیف از استئاتوز تا NASH تا فیروز و سیروز را در بر می‌گیرد. مطالعات نشان داده اگرچه استئاتوز یک وضعیت خوش‌خیم است NASH می‌تواند به سمت فیروز و سیروز پیشرفت کند. این بیماران اکثراً بدون علامتند و تصادفاً با تست کبدی مختل مشخص می‌شوند. NAFLD بطور قوی ارتباط با چاقی و مقاومت به انسولین دارد و در حال حاضر توسط بسیاری از کارشناسان مورد بررسی قرار می‌گیرد بعنوان بخش کبدی سندرم متابولیک. (۱)

NSAH سیروز هم اکنون یکی از اندیکاسیون‌های منجر به پیوند کبد در ایالات متحده است. (۱)

از لحاظ شیوع داده‌های اپیدمیولوژیک صحیح در دسترس نیست به خاطر فقدان مطالعات بر پایه جمعیت‌شناسی و وسایل غیرتهاجمی قابل اعتماد. شیوع NAFLD تحت تأثیر فاکتورهای زیادی است شامل ژنتیک و محیط. براساس داده‌های در دسترس NAFLD اتفاق می‌افتد در $1/3$ جمعیت کلی در آمریکا. تعیین شیوع آن مشکل است. ۳٪ مردم عادی و ۲۵٪ در افراد چاق تخمین زده می‌شود شیوع در مردان بیشتر است و در سن ۷۰-۴۰ سال و

در افرادی که با اجزاء سندرم متابولیک پرزائته می‌شوند بخصوص چاقی شکمی و دیابت همراهی دارد. (۱)

استرس اکسیداتیو بالقوه در کبد شامل: آهن، لپتین، کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها و باکتری‌های روده‌ای. از لحاظ درمانی چون پروگنوز NASH بستگی به ریسک فاکتورهای چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت تیپ II دارد این شرایط باید درمان شوند. درمان NAFLD بر پایه دو فرضیه است اول تصفیه‌سازی کبد از چربی و دوم درمان استرس اکسیداتیو. بیمار باید از مصرف الکل و هپاتوتوکسین اجتناب کند. (۱)

درمان شامل: درمان چاقی/ حساس کننده‌ها به انسولین شامل تیوگلوکوزون/ داروهای کاهنده چربی خون/ آنتی‌اکسیدان‌ها مثل Vit E / هپاتوپروتکتیو تراپی (UDCA و NAC/ پنتوکسی‌فیلین)/ و سایر Agent ها مثل ALEI و ARB و -L کارنتین و در نهایت کاهش وزن و life style بهتر از تمام این عوامل مؤثر است. (۱)

H پیلوری یک باکتری گرم منفی و میکروآئروفیلیک است، بروز آن در کشورهای درحال توسعه نسبت به توسعه یافته خیلی بیشتر است. H پیلوری کلونیزه می‌شود در GI در زمان کودکی و باقی می‌ماند در تمام عمر و ایجاد می‌کند بیماری‌هایی در بالغین شامل، گاستریت مزمن زخم‌های گوارشی، MALT و کانسر معده. این عفونت پایا منجر به التهاب مزمن و پاسخ ایمنی می‌شود که می‌تواند موضعی یا دوردست باشد. (۷)

H پیلوری ارتباط دارد با سایر وضعیت‌های خارج دستگاه گوارش مثل آترواسکلروز، مقاومت به انسولین، دیابت و بیماری‌های اتوایمیون. در یک مطالعه درباره ارتباط بین H پیلوری و مقاومت انسولین، افرادی که دیس پپسی داشتند از نظر H پیلوری بررسی شدند و به دو گروه H پیلوری مثبت و منفی تقسیم شدند و سایر علل دیس پپسی نیز R/O شد و سپس مقاومت به انسولین اندازه‌گیری و بین دو گروه مقایسه شد. ارتباط معنی‌داری بین گروه H پیلوری مثبت و IR وجود داشت. (۶)

همچنین در ارتباط با H پیلوری و مقاومت به انسولین و کبد چرب مطالعه‌ای دیگر انجام گرفته روی یک مرد قفقازی ۵۵ ساله که بعد از درمان و ریشه‌کنی H پیلوری متابولیک پروفایل بیمار بهبود پیدا کرده است شامل مقاومت به انسولین، اندکس کبد چرب و الگوی اکوگرافیک کبد. به نظر آنها H پیلوری نقش خود را در مکانیسم مقاومت به انسولین و کبد چرب با تغییر سیتوکین‌های سرم انجام می‌دهد. (۹)

در رابطه با عفونت H پیلوری و افزایش بروز دیابت شواهد محدودی وجود دارد. در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر ارتباط بین شواهد سرولوژیکی عفونت و ایرال و باکتریال مزمن و بروز دیابت در افراد بزرگسال بررسی شد. ۷۸۲ نفر که دیابت نداشتند و بالای ۶۰ سال بودند از سال ۱۹۹۸-۱۹۹۹ در نظر گرفته شدند و خون آنها آزمایش شد برای آنتی‌بادی هرپس، واریسلا، CMV توکسوپلاسموز و هلیکوباکتریپیلوری، این افراد تا ژوئن ۲۰۰۸ فالو شدند از

بین این افراد، آنهایی که سرپوزیتو برای H پیلوری بودند ۲,۷ برابر احتمال ابتلا به دیابت داشتند. آنها برای اولین بار نشان دادند که عفونت H پیلوری منجر به افزایش بروز دیابت می‌شود و یافته‌ها دلالت می‌کند بر یک نقش بالقوه برای درمان آنتی‌بیوتیکی در GI برای پیشگیری از دیابت. (۱۰)

در مورد ارتباط بین H پیلوری و سندرم متابولیک مطالعاتی صورت گرفته است. از این جمله که از یک مطالعه ارتباط ایندو از طریق افزایش اینترلوکین‌ها بیان شده که منجر به اندوتلیال دیس فانکشن می‌شود. H پیلوری وقتی در مخاط معده کلونیزه می‌شود القاء می‌کند ارتشاح PMN در مخاط معده را و اگر درمان نشود به تدریج با مدیاتورهای التهابی مزمن بطور بارز با سلول‌های تک هسته‌ای جایگزین می‌شود و باعث التهاب مزمن می‌شود. همچنین در چندین مطالعه ارتباط بین H پیلوری و CAD ارزیابی شده است که حتی در بیماران عفونی شده با H پیلوری Cag A این ارتباط قویتر بوده است. و درمان H پیلوری بطور معنی‌داری التهاب و روند ایجاد پلاک آتروسکروزی در بیماران CAD را کاهش داده است. H پیلوری باعث افزایش تیتراژ IgG می‌شود و این مورد با افزایش وسعت CAD ارتباط دارد. همچنین H پیلوری باعث ایجاد دیس‌لیپیدمی می‌شود و لپید پروفایل را به سمت آتروژنیک بودن پیش می‌برد به واسطه سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل IL-1, IL-6 و TNF- α

بعد از ۶ ماه فالوآب از ریشه‌کنی H پیلوری بهبودی قابل توجهی در لپید پروفایل (LDL پایین و HDL بالا) اتفاق افتاده است. (۳)

در ارتباط با H پیلوری و درگیری کبدی مطالعه‌ای صورت گرفته است از ۱۷۴ بیمار با فانکشنال دیس‌پپسی که وارد مطالعه شدند به دو گروه H پیلوری مثبت و منفی تقسیم شدند و نسبت کبد به طحال اندازه‌گیری شد و درصد استئاتوز کبد به وسیله سونوگرافی انجام شد که ذکر شد این نسبت و درصد استئاتوز کبد در بیماران H پیلوری مثبت بیشتر بوده است. (۱۱)

مکانیسم دقیق آسیب کبدی توسط H پیلوری خیلی شناخته شده نیست در یک مطالعه کشت اولیه هپاتوسیت‌های موش به عنوان مدل *In vitro* برای تحقیق جنبه‌های مختلف پاتولوژی و فیزیولوژی کبد مورد بررسی قرار گرفت. پدوزوم ساختار داخل سلولی سیتواسکلتی بر پایه Actin می‌باشد که باعث کارکرد بد و کاهش موتیلیتی هپاتوسیت‌ها می‌شود عفونت با پاتوژن H پیلوری تولید پدوزوم را در سلول‌های کبدی در هپاتوسیت‌های اولیه موش تحریک می‌کند و باعث عدم فانکشن سلول‌های کبدی می‌شود. (۱۲)

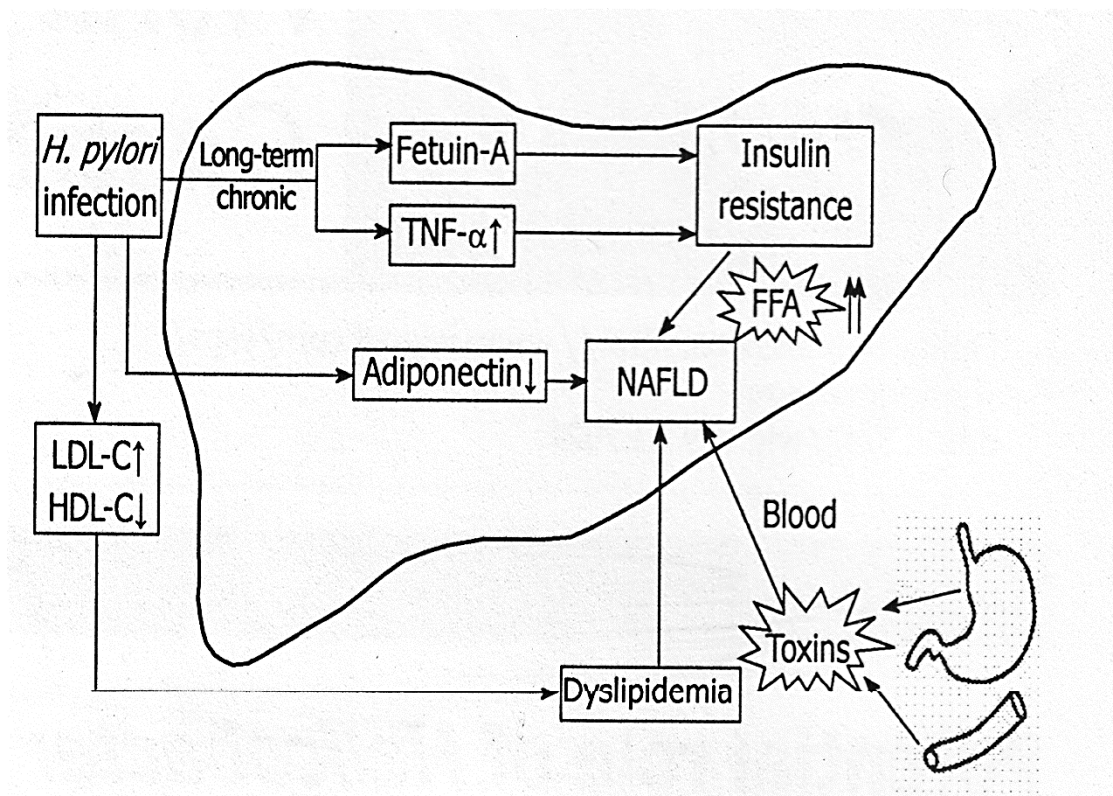
از طرفی شواهدی در دسترس است که H پیلوری در بیماری‌های کبد و مجرای صفراوی نقش دارد. نقش H پیلوری در این بیماری‌ها جالب است. استئاتوز ساده می‌تواند پیشرفت کند به سمت NASH که التهاب و آسیب سلولی است که می‌تواند به سمت فیروز و سیروز

برود. NAFLD هم اکنون یکی از تظاهرات کبدی سندرم متابولیک است و با مقاومت بر انسولین رابطه تنگاتنگ دارد.

سیندروک و همکارانش پیدا کردند 16srDNA ، H پیلوری را در نمونه کبد یک خانم ۴۴ ساله مبتلا به NASH. آنها PCR کردند تا این سکانس rDNA را تقویت کنند. در این مطالعه ۲۷ از ۷۵ بیمار با بیماری کبدی به عنوان NASH شناخته شدند و در یکی از اینها این سکانس باکتری پیدا شده بود. این مشاهده پیشنهاد می کند که H پیلوری در ایجاد NAFLD نقش بازی می کند.

در سال ۲۰۰۹ یک مطالعه دیگر این یافته را تأیید کرد که در بیوپسی ۴۶ بیمار با بیماری مزمن کبد ۱۱ نمونه دارای 16sr DNA بودند. پلی زوس و همکارانش نشان دادند که در بیماران NAFLD بطور معنی داری سطح انسولین، $TNF-\alpha$ و H IgG پیلوری بالاتری دارند. (۷)

Dogan و همکاران نشان دادند که Fatty liver بطور معنی داری شایعتر است در بیماران H پیلوری مثبت. یک مطالعه در ژاپن نشان داد که عفونت H پیلوری یک ریسک فاکتور مستقل برای NAFLD است. مقاومت به انسولین فاکتور کلیدی پاتوژنیک در NASH است که باعث هیپرانسولینمی و انباشتگی اسیدهای چرب در کبد می شود و H پیلوری هم با مقاومت به انسولین ارتباط دارد. (۷)



تصویر ۴- تأثیر واسطه‌های بیوشیمیایی روی کبد

در مورد واسطه‌های بیوشیمیایی: فتوئین A یک گلیکوپروتئین است که بصورت انحصاری توسط سلول‌های کبد ساخته می‌شود و به داخل خون ترشح می‌شود فتوئین A یک مهارکننده اندوژنوس گیرنده تیروزین کینازانسولین در کبد و عضله اسکلتی است مطالعات نشان دادند که فتوئین A ارتباط زیادی با مقاومت به انسولین دارد. (۷)

مطالعات بر این پایه بود که آیا H پیلوری که مقاومت به انسولین ایجاد می‌کند به واسطه فتوئین A است یا نه. در مطالعه Kebapciba و همکاران فتوئین A بطور معنی‌داری در بیماران H پیلوری مثبت کاهش داشت و درمان H پیلوری باعث افزایش فتوئین A شد ولی

یافته‌های Mordakias و همکاران برخلاف این بود آنها ذکر کردند که بیماران H پیلوری

مثبت سطح بالاتری از فتوئین A دارند و مقاومت به انسولین و همچنین NAFLD (۷).

H پیلوری یک محرک قوی سیتوکین‌های پیش التهابی است مثل IL-6، IL-8، IL-1B و

TNF- α بسیاری از مطالعات ثابت کردند که این مدیاتورهای التهابی نقش دارند در مقاومت

به انسولین و عوارض مربوط به آن. آدیپونکتین هورمون مشتق شده از بافت چربی است که

نقش در پاتوژنز IR و NASH دارد. آدیپونکتین اعمال می‌کند چندین اثر ضدالتهابی شامل

مهار فعالیت NT-KB و مهار سرکوب عملکرد ماکروفاژها و اثرات آنتی لیپوژنیک دارد.

پس با کاهش آن تجمع اسیدهای چرب در کبد داریم. پلی زوس و همکارانش نشان دادند

که سطح آدیپونکتین در بیماران H پیلوری مثبت کاهش پیدا می‌کند. (۷)

اپی‌تلیوم بیلاری به راحتی کولونیزه می‌شود با باکتری‌های دئودنوم. موکوس روده

باریک یک سد بین میکروبیوتا و لومن روده است و وقتی این سد گسسته می‌شود باکتری‌ها

انتقال پیدا می‌کنند در عروق کبدی و بافت کبد، در نتیجه لیپوپلی ساکارید که تولید می‌شود

به وسیله باکتری‌های گرم منفی افزایش پیدا می‌کند در جریان پورت همراه با یک افزایش

در سیتوکین‌های التهابی در کبد. Micle و همکاران مشاهده کردند که در بیماران

NAFLD تراوایی روده افزایش پیدا می‌کند. (۷)

تأثیر میکروبیایی روده‌ای در پیشرفت و ایجاد آسیب کبدی اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. از جمله پیدا شدن DNA، H پیلوری در بیماران با اتیولوژی‌های مختلف بیماری کبدی شامل NAFLD. (۷)

بدین گونه که H پیلوری تهاجم به مخاط روده‌ای می‌کند و تراوایی مخاط به هم می‌خورد و اندوتوکسین آن از طریق ورید پورت وارد کبد می‌شود. (۷)

مطالعه جمالی و همکاران تأثیر ریشه‌کنی H پیلوری روی تغییر Eهای کبدی، متابولیک پروفایل در بیماران NAFLD با بیوپسی بررسی شد. (۱۳)

در این مطالعه بیماران با LFT مختل که دیس پپسی داشتند و انتی بادی Hp مثبت بودند و شواهد کبد چرب در سونوگرافی داشتند، وارد مطالعه شدند (معیارهای خروج سایر علل LFT مختل یا درمان قبلی H پیلوری بود) و LFT بیماران بعد ۲ ماه اندازه‌گیری شد. (۱۳)

ابتدا تغذیه و رژیم غذایی داده شد و بیماران گروه مداخله تحت درمان ۴ دارویی H پیلوری شامل (امپرازول، آموکسی سیلین، بیسموت و کلاریترومایسین) قرار گرفتند و یک رادیولوژیست بصورت blind بیماران را تحت سونوگرافی قرار داد (اکوژنسیته لوب راست کبد با کلیه راست مقایسه شد). IgG، H پیلوری اندازه‌گیری شد و UBT نیز برای اثبات ریشه‌کنی استفاده شد (۶ هفته بعد از پایان درمان). (۱۳)

بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، قند، لیپید پروفایل و سطح انسولین اندازه‌گیری شد. Out come اولیه تغییر چربی کبد بعد ۶ ماه و out come ثانویه تغییر LFT و لیپوپروفایل و ارزیابی‌های انتروپومتریک کبد بود. ولی در نهایت تغییر sig آماری بین دو گروه مداخله و درمان از نظر LFT و سایر پارامترها مشاهده نشد. (۱۳)

در مطالعه‌ای که در ژاپن در سال ۲۰۱۵ انجام گرفته است این سؤال مطرح شد که آیا H. پیلوری ارتباط مستقیم با کبد چرب دارد یا نه؟

بدین صورت که ۱۳۷۳۷ بیمار را که NAFLD داشتند به دو گروه زن و مرد تقسیم کردند و BMI و ALT و پلاکت به عنوان فاکتورهای اصلی و سیگار، قد و عفونت H. پیلوری به عنوان فاکتورهای زمینه‌ای در هر جنس بررسی شدند در نهایت مشخص شد که H. پیلوری بدون توجه به جنسیت ارتباط معنی‌داری با NAFLD نداشت. (۱۴)

در مطالعه دیگری که در ژاپن در سال ۲۰۱۵ انجام گرفت از ۱۳۰ بیمار که با بیوپسی NAFLD آنها اثبات شده بود سرولوژی H. پیلوری چک شد که در ۴۰٪ این بیماران سرولوژی H. پیلوری مثبت بود و شیوع NASH بطور Sig در این بیماران بالاتر بود (حدود ۸۱٪ در مقابل ۵۸٪ که منفی بودند)، که نشان می‌داد این عفونت ممکن است عامل دخیل در پیشرفت NAFLD به سمت NASH باشد و ریشه‌کنی آن ممکن است یک option درمانی جهت NASH را مطرح کند. (۱۵)

در مطالعه پلی زوس و همکاران که در سال ۲۰۱۴ انجام شد، اثر ریشه‌کنی H. پیلوری روی هپاتیک استئاتوز (MRI)، NAFLD فیروز اسکور و روی HSENSI^۱ بررسی شد. ۱۳ بیمار بالغ که با بیوپسی استئاتوهپاتیت آنها ثابت شده بود و علامتدار نبودند از نظر گوارشی، سرولوژی H. پیلوری چک شد. آنهایی که مثبت شدند درمان ریشه‌کنی دریافت کردند. بعد از اثبات ریشه‌کنی درصد چربی کبد، فیروز اسکور و HSENSI بررسی شد همان موقع و یکسال بعد.

در نهایت نشان دادند ریشه‌کنی H. پیلوری اثر درازمدت روی هپاتیک استئاتوز ندارد، اما

روی بهبودی NAFLD فیروز اسکور اثر دارد. (۱۶)

۱ - Homocysteine, Serum glutamic oxaloacetic transaminase, Erythrocyte sedimentation Rate, Nonalcoholic steatohepatitis index

فصل سوم:

مواد و روش کار

روش کار

در بیمارانی که بیماری کبد چرب آنها از طریق آنزیم مختل و سونوگرافی کبدی منطبق بر کبد چرب با در نظر گرفتن رد سایر علل آنزیم کبدی مختل تازه تشخیص داده شده است، تحت آزمایش سرولوژی (IgG ELIZA) هلیکوباکتر پیلوری قرار گرفتند بیمارانی که نتیجه آزمایش آنها مثبت شد، به صورت بلوک بالانس رندومیزیشن به صورت تخصیص تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند و پس از اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند.

به کلیه افراد مورد مطالعه توصیه شد که رژیم غذایی خاصی را رعایت نمایند به صورت کاهش مواد نشاسته‌ای شیرینی جات و روغن و فعالیت بدنی به صورت صدوپنجاه دقیقه در هفته داشته باشند. گروه مداخله تحت درمان استاندارد (کلاریترومایسین اموکسی سیلین امپرازول) جهت ریشه‌کنی عفونت هلیکوباکتر پیلوری به مدت دو هفته قرار گرفتند. بعد از پایان مطالعه (یک ماه بعد) مجدداً از طریق آزمایش آنزیم‌های کبدی و آزمایش آنتی ژن مدفوع از نظر بهبود کبد چرب و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری مورد ارزیابی قرار گرفتند و گروه شاهد با رژیم غذایی و ورزش فالو شدند و سپس مقایسه بین دو گروه مداخله و شاهد از لحاظ تغییر آنزیم‌های کبدی انجام گرفت.

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه‌گیری

بیماران باسن بالای ۱۲ سال که به درمانگاه سرپایی گوارش مرکز آموزشی درمانی ولایت مراجعه کرده‌اند و برای آنها تشخیص کبد چرب گذاشته شده است و آزمایش هلیکوباکتر پیلوری آنها مثبت می‌شود.

باتوجه به مطالعات انجام شده در این زمینه و طبق فرمول زیر حجم نمونه در هر گروه ده نفر محاسبه شد (براساس رفرنس یازده) با توجه به اینکه احتمال loss to followup وجود دارد در هر گروه ۵۰٪ بیشتر نمونه گرفتیم پس ۱۵ نفر در هر گروه شرکت کردند.

$$n = \frac{2(Z_1 - \alpha/2 + Z_1 - \beta)^2 \delta^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$\mu_1 \pm SD = 20/9 \pm 1/6 \quad \alpha = 0/05$$

$$\mu_2 \pm SD = 28/6 \pm 1/9 \quad \beta = 10\%$$

$$\frac{16 \times 3/61}{(7/7)^2} = 10$$

روش جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده ها

متغیرهای کیفی با تعداد درصد بیان شده و با شاخص کای اسکوار در هر دو گروه مقایسه می‌شود متغیرهای کمی با میانگین و انحراف معیار بیان شده و با شاخص MANOVA با توجه به دو فاز قبل و بعد از درمان در دو گروه مقایسه شد.

جدول متغیرها:

مقیاس	تعریف علمی	کیفی		کمی		وابسته	مستقل	عنوان متغیر
		رتبه ای	اسمی	گسسته	پیوسته			
سال	فاصله تولد تا زمان ورود به مطالعه			✓			✓	سن
مرد-زن	براساس فنوتیپ (مذکر-مونث)		✓				✓	جنس
کیلوگرم					✓	✓		وزن
IU/L	آنزیمهای موجود در هپاتوسیت ها			✓		✓		alt
IU/L	آنزیمهای موجود در هپاتوسیت ها			✓		✓		ast

ملاحظات اخلاقی

از کلیه بیماران شرکت کننده در مطالعه، رضایت آگاهانه به شرح پیوست گرفته شد.

گروه شاهد پس از پایان مطالعه تحت درمان استاندارد هلیکو باکترپیلوری قرار گرفتند.

• لازم به ذکر است این پایان نامه با شماره IRCT 2015042020951N2 به صورت مقاله ثبت شده

است.

فصل چهارم:

یافته‌ها

در این مطالعه ما افرادی را که بیماری کبد چرب آنها از طریق آنزیم مختل و سونوگرافی منطبق بر کبد چرب تازه تشخیص داده شده از سن بالای ۱۲ سال که به درمانگاه گوارش مراجعه کردند انتخاب کردیم (۳۰ نفر). همه بیماران تحت آزمایش سرولوژی H. پیلوری قرار گرفتند، بیمارانی که آزمایش آنها مثبت شد را به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم کردیم (بدون توجه به سن و جنس و به صورت تصادفی). گروه مداخله تحت درمان استاندارد ۳ دارویی H. پیلوری قرار گرفت و بعد از یکماه مجدداً آنزیم های کبدی تست شد، ریشه کنی H. پیلوری را هم با Ag مدفوعی اثبات کردیم و نتایج زیر بدست آمد.

جدول ۱- مقایسه تغییرات آنزیمی کبد در گروه مداخله قبل و بعد از درمان

گروه مداخله		قبل از درمان	بعد از درمان
AST	Mean	۵۲/۵۳	۴۱/۱۳
	SD	۱/۲۲	۷/۲۷
ALT	Mean	۶۷/۵۳	۴۳/۹۳
	SD	۲/۱۷	۱/۱۶

جدول ۲- مقایسه تغییرات آنزیمی در گروه شاهد قبل و بعد از درمان

گروه شاهد		قبل از درمان	بعد از درمان
AST	Mean	۵۶/۷۳	۴۷/۲۶
	SD	۱/۵۶	۱/۱۲
ALT	Mean	۶۷/۶۰	۵۶/۸۰
	SD	۲/۰۲	۱/۵۷

سپس نرمالیتة داده‌ها را تست کردیم از آنجایی که توزیع داده‌ها نرمال بود از آزمون T-

test جهت تحلیل داده‌ها استفاده کردیم.

جدول ۳- معیار سونوگرافی

	مداخله (درصد)	شاهد (درصد)
Grade I	۴۶/۷	۵۳/۳
Grade II	۴۰	۳۳/۳
Grade III	۱۳/۳	۱۳/۳

خصوصیات فردی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران گروه مورد و شاهد قبل و بعد از

مطالعه بررسی شد و به صورت میانگین و SD در جدول زیر تدوین شد.

جدول ۴- مقایسه خصوصیات فردی و یافته‌های آزمایشگاهی بیماران گروه مورد و شاهد قبل از مداخله

	group	mean	Std. Deviation
Age	مداخله	۳۷/۴۰	۹/۲۵
	شاهد	۳۸/۰۶	۱۱/۳۷
Weight 1	مداخله	۸۴/۹۳	۱۲/۷۰
	شاهد	۸۶/۰۶	۱۳/۱۲
FBS 1	مداخله	۹۷/۲۰	۱۱/۰۳
	شاهد	۹۲/۳۳	۱۱/۰۶
TG 1	مداخله	۲۳۱	۴۵/۷۶
	شاهد	۲۳۰	۴۹/۷۱
Chol 1	مداخله	۲۲۹	۳۸/۴۶
	شاهد	۲۱۹	۳۴/۹۷
AST 1	مداخله	۵۲/۵۳	۱۲/۲۹
	شاهد	۵۶/۷۳	۱۵/۶۶
ALT 1	مداخله	۶۴/۵۳	۲۱/۷۳
	شاهد	۶۷/۶۰	۲۰/۲۳
Weight 2	مداخله	۸۱/۱۳	۸۱/۱۳
	شاهد	۸۵/۵۳	۸۳/۵۳
FBS 2	مداخله	۹۱/۷۳	۶/۷۵
	شاهد	۹۰/۶۰	۷/۶۳
TG 2	مداخله	۲۲۰	۳۶/۶۶
	شاهد	۲۲۱	۳۷/۸۰
Chol 2	مداخله	۲۱۴	۲۶/۶۷
	شاهد	۲۰۶	۲۵/۵۹
AST 2	مداخله	۴۱/۱۳	۷/۲۷
	شاهد	۴۷/۲۶	۱۱/۲۹
ALT 2	مداخله	۴۳/۹۳	۴۳/۹۳
	شاهد	۵۶/۸۰	۵۶/۸۰

سپس تغییرات آزمایشگاهی در گروه مورد و شاهد قبل و بعد از مداخله بررسی شد و در

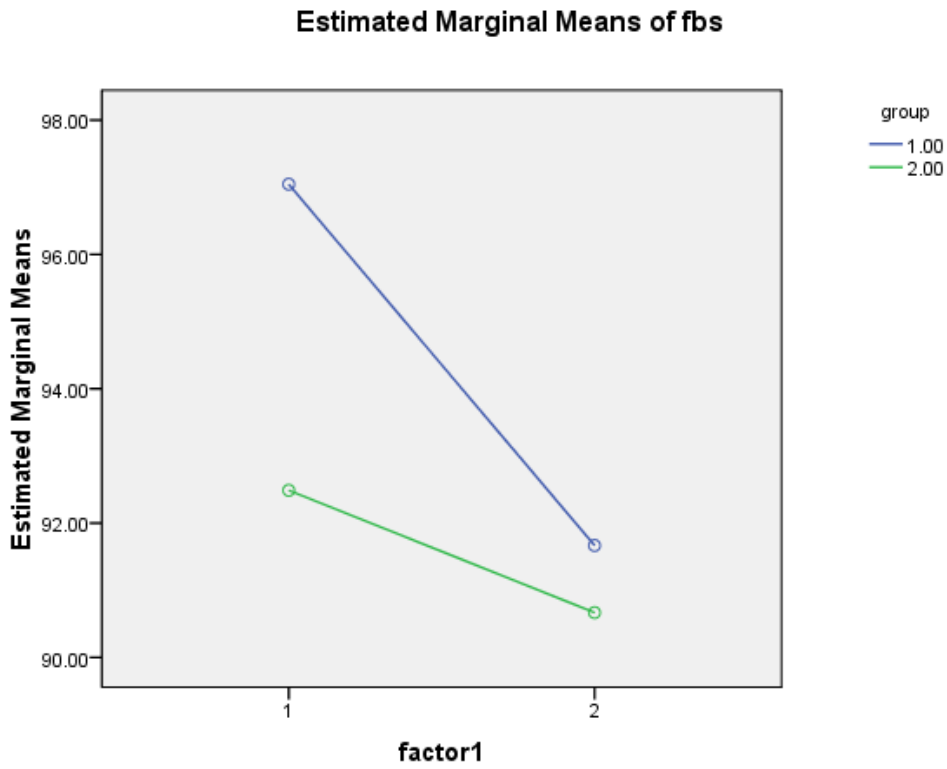
جدول زیر تدوین شد.

جدول ۵- مقایسه تغییرات آزمایشگاهی در گروه مورد و شاهد قبل و بعد از مداخله

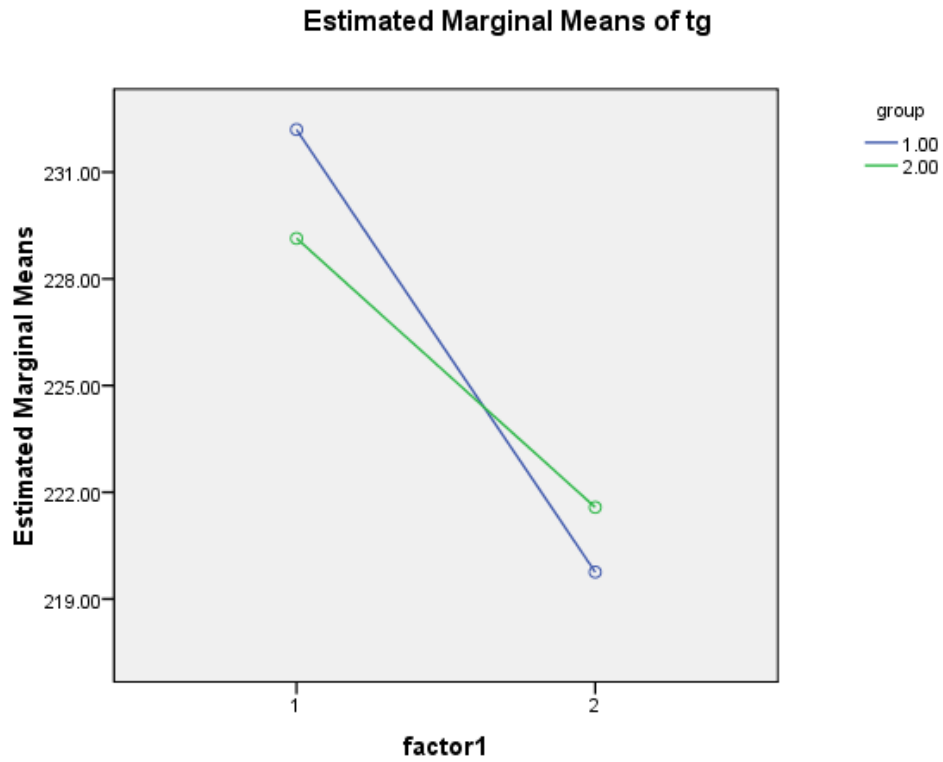
	group	t	Sig p value
Age	مداخله	-۰/۱۷	۰/۸۶
	شاهد	-۰/۱۷	۰/۸۶
Weight 1	مداخله	-۰/۲۴	۰/۸۱
	شاهد	-۰/۲۴	۰/۸۱
FBS 1	مداخله	۱/۲۰	۰/۲۳
	شاهد	۱/۲۰	۰/۲۳
TG 1	مداخله	۰/۷۶	۰/۹۴
	شاهد	۰/۷۶	۰/۹۴
Chol 1	مداخله	۰/۶۹	۰/۴۶
	شاهد	۰/۶۹	۰/۴۶
AST 1	مداخله	-۰/۸۱	۰/۴۲
	شاهد	-۰/۸۱	۰/۴۲
ALT 1	مداخله	-۰/۰۰۹	۰/۹۹
	شاهد	-۰/۰۰۹	۰/۹۹
Weight 2	مداخله	-۰/۵۱	۰/۶۱
	شاهد	-۰/۵۱	۰/۶۱
FBS 2	مداخله	۰/۴۳	۰/۶۷
	شاهد	۰/۴۳	۰/۶۷
TG 2	مداخله	-۰/۰۴	۰/۹۶
	شاهد	-۰/۰۴	۰/۹۶
Chol 2	مداخله	۰/۸	۰/۴۲
	شاهد	۰/۸	۰/۴۲
AST 2	مداخله	-۱/۷۶	۰/۰۸
	شاهد	-۱/۷۶	۰/۰۹
ALT 2	مداخله	-۲/۵۴	۰/۰۱۷
	شاهد	-۲/۵۴	۰/۰۱۷

در مورد سن و جنس Repeat Measure MANOWA کردیم سن و جنسیت را به عنوان فاکتور مخدوش کننده بررسی کردیم و سن با $P.Value=0.66$ و جنس با $P.Value=0.09$ مطالعه را مخدوش نکرده بودند.

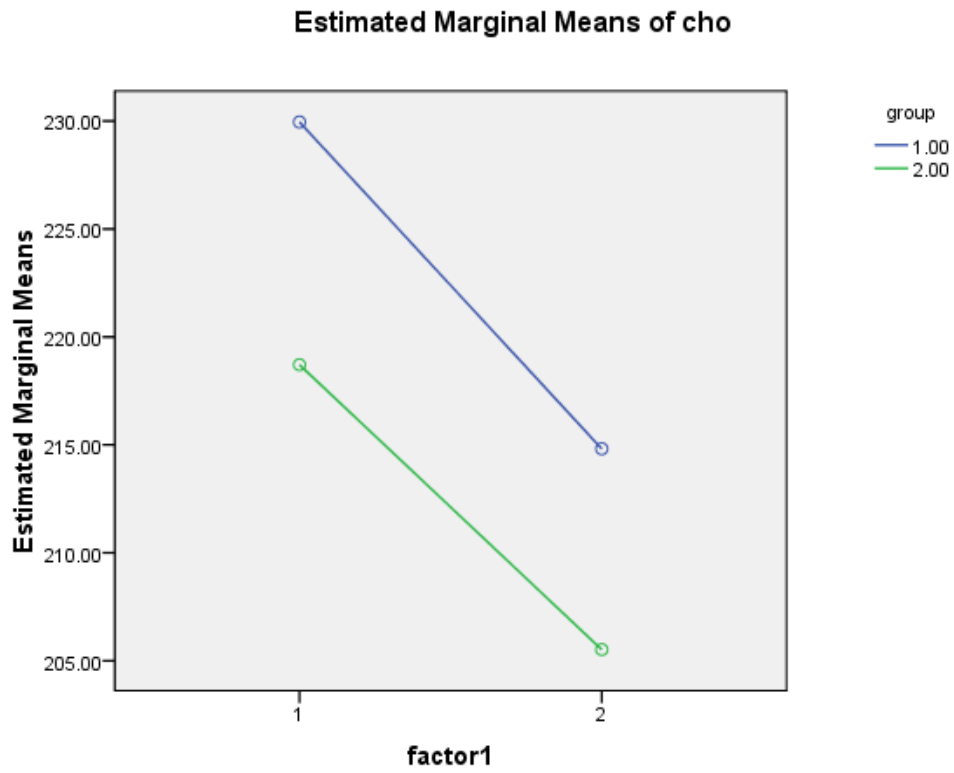
در مورد فاکتور و گروه: بررسی پس از درمان متغیرها، تغییر معنی داری در قند ناشتا، TG، کلسترول مشاهده نشد، AST در گروهی که درمان گرفتند کاهش داشت ولی معنی دار نبود ولی ALT در گروهی که درمان گرفتند بطور معنی داری کاهش نشان داد که در نمودارهای زیر مشهود است.



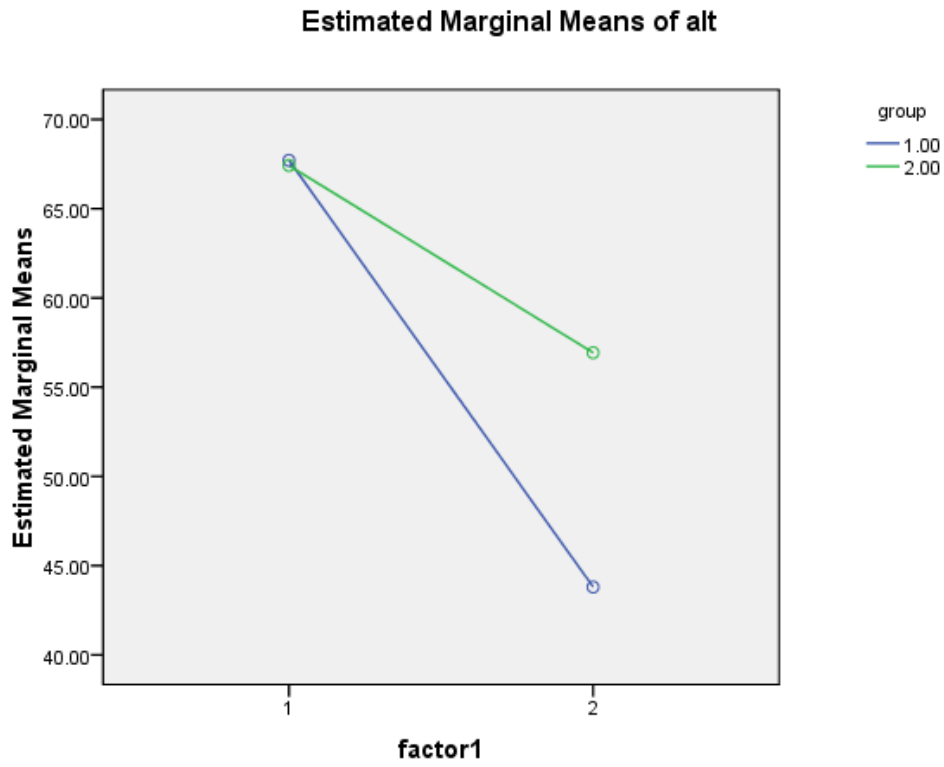
نمودار ۱- مقایسه تغییرات قند، قبل و بعد از مداخله



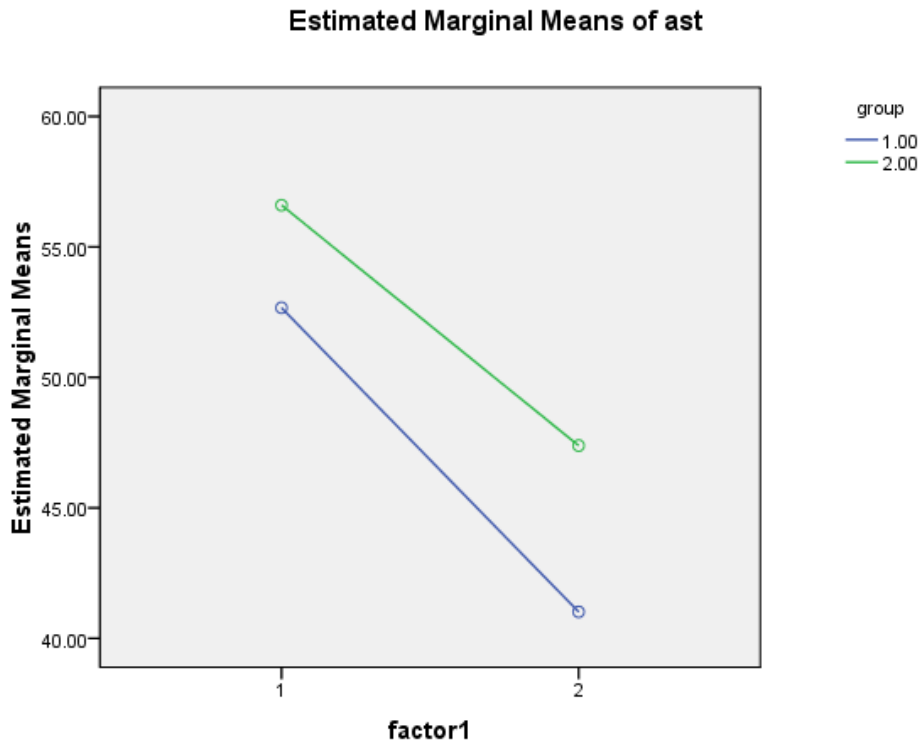
نمودار ۲- مقایسه تغییرات TG، قبل و بعد از مداخله



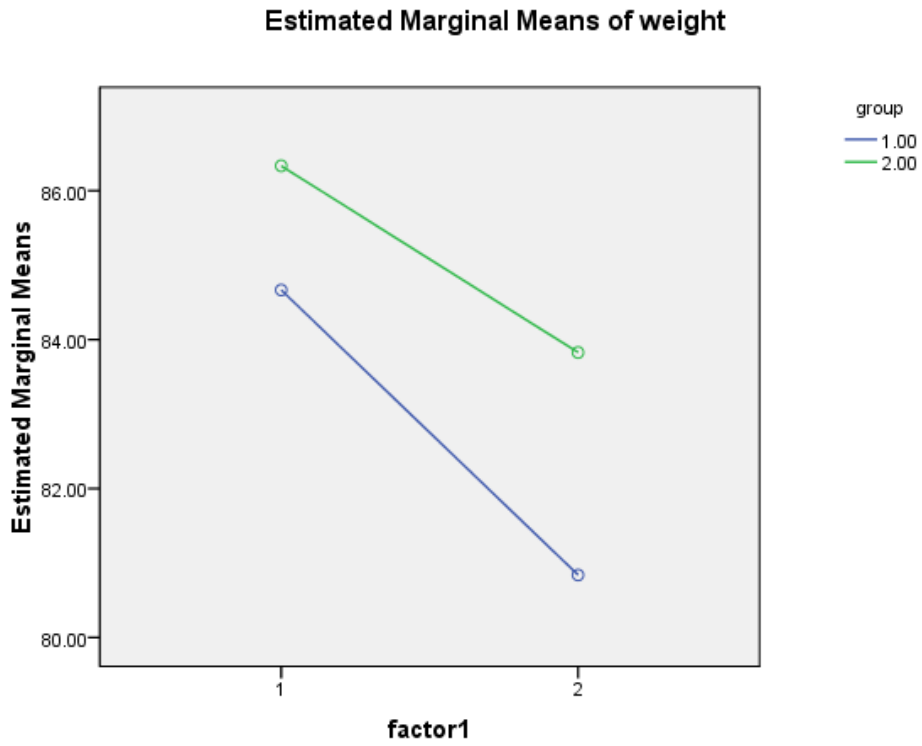
نمودار ۳- مقایسه تغییرات کلسترول، قبل و بعد از مداخله



نمودار ۴-مقایسه تغییرات ALT، قبل و بعد از مداخله



نمودار ۵- مقایسه تغییرات AST، قبل و بعد از مداخله



نمودار ۶- مقایسه تغییرات وزن، قبل و بعد از مداخله

وزن افراد نیز $P.\text{Value}=0.051$ داشت که نشان می‌داد اگر حجم نمونه بالاتری داشته

باشیم احتمالاً معنی‌دار می‌شود.

در مورد متغیرهای کیفی در فاز اولیه نفخ، درد شکم، سیری زودرس و بی‌اشتهایی

معنی‌دار نبودند و بعد از درمان نیز این فاکتورها تغییر قابل ملاحظه آماری نداشتند.

فصل پنجم:

بحث و نتیجه گیری

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر ۳۰ نفر از بیمارانی که به دلیل ابتلا به کبد چرب به یک مرکز ریفرال گوارش مراجعه کرده بودند از نظر تأثیر درمان عفونت H. پیلوری بر بهبود بیماری‌شان تحت مطالعه قرار گرفتند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که درمان عفونت H. پیلوری می‌تواند بر بهبودی تغییرات آنزیمی کبد چرب تأثیر گذار باشد.

بیماری کبد چرب به عنوان یک بیماری شایع در کشور ما مورد توجه قرار گرفته است. بررسی عوامل دخیل در ایجاد آن و کاهش آنها و همچنین درمان‌های پیشنهادی برای آن مورد توجه محققین بوده است. یکی از عواملی که اخیراً به عنوان عامل مرتبط در کبد چرب مورد توجه قرار گرفته است، عفونت H. پیلوری بوده است. H. پیلوری از سال ۱۹۸۳ میلادی کشف شده و تا سال‌های اخیر نقش آن در بیماری‌های GI مثل (PUD، گاستریت مزمن و MALT و سرطان معده) شناخته شده بوده است. اما اخیراً به عوارض احتمالی خارج گوارشی این باکتری نیز توجه شده است مثل اترواسکلروز، مقاومت به انسولین، دیابت و بیماری اتوایمیون.

مطالعه پلی زوس در سال ۲۰۱۱ حاکی از ارتباط بین ابتلا به عفونت H. پیلوری و مقاومت به انسولین در بیماران بوده است. مطالعه y christie نیز برای اولین بار نشان داد که H پیلوری منجر به بروز بیشتر میزان دیابت می‌شود، در مطالعه والدی نیز به ارتباط بین H پیلوری

و سندرم متابولیک از طریق ارتشاح مزمن لنفوسیت ها و سیتوکین های التهابی اشاره شده است و در همین مطالعه به ایجاد دیس لیپیدمی توسط این عفونت اشاره شده است .

از طرفی شواهدی در دست است که H پیلوری در بیماریهای کبد و مجاری صفراوی نقش دارد. در مطالعه گوگلین که به صورت مدل آزمایشگاهی بود نیز تاثیر عفونت H پیلوری بر فانکشن سلولهای کبدی و به تبع آن احتمال فیروز کبدی بیان شده بود. سیندروک و همکارانش ژنوم این میکروب را در بیوپسی کبد یک زن ۴۴ ساله مبتلا به NASH پیدا کردند. دوگان و همکارانش نشان دادند که کبد چرب بطور معنی داری در بیماران H پیلوری مثبت شایعتر است. در مطالعه ای در ژاپن به H. پیلوری به عنوان ریسک فاکتور مستقل برای ابتلا به NAFLD توجه شده است. مطالعه Sunmdia و همکاران نیز نشان دهنده ارتباط بین H. پیلوری و کبد چرب بوده است.

با این وجود مطالعات در خصوص ارتباط مذکور به اندازه کافی نبوده است. در مطالعه انابولی در یک بیمار ۵۵ ساله درمان عفونت H. پیلوری منجر به بهبود اندکس های پروفایل متابولیک شده است. در خصوص مکانیسم ارتباط مذکور نیز پژوهشگران به نتایجی رسیده اند و به عنوان مثال توکسین های حاصل از این باکتری، التهاب مزمن ناشی از عفونت با H. پیلوری و افزایش نفوذپذیری مخاط روده که در وهله بعد باعث افزایش عبور توکسین های باکتریالی به کبد می شود، پیشنهاد شده است.

در هر صورت صرف نظر از مکانیسم تاثیر H. پیلوری بر کبد چرب مطالعات محدودی نیز در خصوص تأثیر درمان H. پیلوری بر کبد چرب انجام شده است که نتیجه آنها در بعضی مطالعات منفی و در مطالعات معدودی نتیجه‌بخش بوده است.

مطالعه حاضر بدین منظور انجام شد که تأثیر عفونت H. پیلوری در بهبود کبد چرب در بیماران ایرانی ارزیابی گردد. با توجه به شیوع نسبتاً بالای عفونت H. پیلوری در بیماران ایرانی و همچنین شیوع بالای کبد چرب، شاید برقراری ارتباط بین دو عامل مذکور و همچنین استفاده از ریشه کنی آن در درمان کبد چرب در کشور ما اهمیت فراوانی داشته باشد.

در این مطالعه بیماران مبتلا به کبد چرب تحت بررسی ابتلای احتمالی به عفونت H. پیلوری از طریق آزمایش سرولوژی قرار گرفتند، بیمارانی که تست آنها مثبت بود به دو گروه تقسیم شدند و گروه مطالعه تحت درمان استاندارد سه دارویی ریشه کنی H. پیلوری قرار گرفتند. گروه کنترل نیز موقتاً تا پایان مطالعه از ریشه کنی H. پیلوری در آنها اجتناب شد، اگرچه به لحاظ ملاحظات اخلاقی درمان علائم احتمالی گوارشی به صورت علامت درمانی از آنها دریغ نشد و برای انجام مطالعه از آنها رضایت آگاهانه گرفته شد. بیماران قبل و بعد از انجام مطالعه از نظر آزمایشهای (LFT، FBS، TG و کلسترول) و همچنین وزن مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد در بیماران گروه مطالعه آنزیم ALT

به عنوان یکی از تعیین کننده‌ترین شاخص‌های آسیب سلولی کبد، بیش از گروه کنترل کاهش یافته بود، که نشان می‌دهد ریشه‌کنی H. پیلوری با توجه به حذف عوامل مخدوش کننده احتمالی تأثیر قابل توجهی در بهبود کبد چرب بیماران داشته است. همچنین وزن بیماران گروه مداخله نیز به میزان تقریباً قابل توجهی بیش از بیماران گروه مطالعه کاهش یافته بود که می‌تواند مطرح کننده ارتباط احتمالی عفونت H. پیلوری با رخداد‌های متابولیک نظیر سندرم متابولیک باشد، اگرچه مطالعه حاضر جهت بررسی موضوع مذکور طراحی نشده بود.

نتایج مذکور برخلاف مطالعه جمالی و همکاران در تهران و Akushi در ژاپن می‌باشد که از نظر هدف مطالعه با مطالعه حاضر شباهت داشته اما به نتیجه مثبتی نرسیده بودند. با این وجود مطالعه اخیری که توسط پلی زوس در سال ۲۰۱۴ انجام شده است نیز درمان عفونت H. پیلوری را در بهبود کبد چرب مؤثر دانسته است.

بطور خلاصه یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که عفونت H. پیلوری می‌تواند به عنوان یکی از عوامل تأثیرگذار در بروز کبد چرب در نظر گرفته شود و به تبع آن درمان H. پیلوری نیز می‌تواند در بهبود کبد چرب تأثیرگذار باشد.

پیشنهادات

در پایان پیشنهاد می‌شود که این TRIAL با مدالیتی جدید سونوگرافی بنام فیبرواسکن که درصد فیروز کبدی را مشخص و ما را تا حد زیادی بی‌نیاز از بیوپسی می‌کند انجام شود تا میزان ریشه‌کنی H پیلوری در درمان فیروز ناشی از آن نیز مورد بررسی قرار گیرد.

منابع

References

- 1- Carey E, Weckowska A, Carey W. Nonalcoholic fatty liver disease: Cleveland clinic: center for continuing education: March 2013.
- 2- Loria P. NAFLD and CAD: An open question. Nutrition, metabolism and cardiovascular disease 2007; 17: 684-698.
- 3- WaleedI A, Helicobacter pylori infection and its relationship to metabolic syndrome: It's myth or fact? Saudi Journal of Gastrology, 2011, Volume: 17, Issue 3, Page: 165-169.
- 4- Polyzos A, Kountouras J, Papatheodorub A, Helicobacter pylori infection in patient with nonalcoholic fatty liver disease: metabolicm clinical and experimental: 2013, V62, Issue 1, Page: 121-126.
- 5- Kasper. Fauci. Hauser. Longo. Jameson. Loscalzo. Harrison's principal of Internal Medicine: Chapter 249 part 14. Peptic ulcer disease and related disorder.
- 6- Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, The association between hel icobacter pylori infection and insulin resistance: a systematic rewewie: 2011/ V16/ Issue 2/ Page: 79-88.
- 7- Meng Li, Zheshen, You-Mingli: Potential role of Helicobacter Pylori infection in nonalcoholic fatty liner disease: Nov 2013/ V19/ Issue 41/ Page: 7024-7031.
- 8- Cindrok M, Cirak MY, Unal S, Identification of helicobacter species by 16s rDNA PCR and sequence analysis in human liver sample from patient with various etiologies benign liver disease: Eur J castroentrology hepatol 2008, 20: Issue 1, Page: 33-36.
- 9- Abenavoli L, Milic N, Masarone M, Association between nonalcoholic fatty liver disease, Insulin resistance and helicobacter pylori: medical hypothesas: 2013, Page: 913-915.
- 10- Christie Y, Mary N, Helicobacter pylori infection is associated with on increased rate of diabet: Diabetes Care: 2012/ V 35/ Page: 520-525.
- 11- Dogan Z, Filik L, Ergul B, Association between helicobater pylori and liver – to – spleen ratio: a randomized controlled single – blind study: Eur J Gastrology & Hepatology 2013, 25: Page 107-110.

- 12- Goglin E, Varon Ch, Spuul P: Helicobacter infection induces podosome assembly in primary hepatocytes in vitro: European Journal of cell Biology 2012: 161-170.
- 13- Jamali R, Mofid A, Vahedi H, The effect of helico bacter pylori eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized open-label clinical trial: Hepat Mon 2013: 13(12) e 14679.
- 14- Okushin K, takahash YU, Shimanoto T, Enooku K, Tsutsumi T and et al. Helicobacter pylori infection is not associated with fatty liver disease including nonalcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. BMC Gastroentology 2015.
- 15- Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori, Kojiro, Tanaka, Sauya, et al. Helicobater pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease of gasterology and hepatology, Kyoto prefectural university of medicine: Sep 2015, Vol 50, Issue 9, P: 996.
- 16- Polyzos, Stergios A et al. Effect of helicobacter pylori eradication on hepatic steatohepatitis, NAFLD Fibrosis score and HSENSI in patient with nonalcoholic steatohepatitis: Journal of gastrology 2014, Vol 51, N.3, PP: 261-268.

ضمائم

پرسشنامه

فرم ثبت اطلاعات خام بیماران	
تأثیر درمان H پیلوری در بهبود آنزیمی کبد چرب	
نام و نام خانوادگی:	تاریخ مراجعه:
سن:	جنس:
وزن:	
lab:	علائم:
FBS:	نفخ:
TG:	درد شکم:
Chol:	بی اشتها:
AST:	سیری زودرس
ALT:	
سونوگرافی کبد:	
درمان کبد چرب: <input type="checkbox"/> تغذیه و رژیم غذایی <input type="checkbox"/> تغذیه و رژیم غذایی + درمان H پیلوری	
FBS	یافته‌های پس از درمان:
TG	نفخ
Chol	درد شکم
AST	بی اشتها
ALT	سیری زودرس
HP Stool Ag : <input type="checkbox"/> منفی <input type="checkbox"/> مثبت	وزن
(درگروه مداخله)	

Abstract

Background: Nonalcoholic fatty liver disease is one of the most common causes of chronic liver disease and is regarded as a hepatic manifestation of metabolic syndrome. Helicobacter pylori one of the most common pathogens world wide, has been reported to be associated with metabolic syndrome but it's connection between fatty liver hasn't proved. In this study we considered the effect of eradication of Hp in recovering form liver enzyme of fatty liver.

Method: The patients over 12, referred to GI clinic in specialized university center and diagnosed fatty liver by sonography and abnormal liver function test, were tested under the serology of Hp.

Those whose test were positive for Hp, with awaring satisfaction entered the study, then regardless to age and sex, randomly were divided in to two group case and control, the case group was under the transtment of triple therapy standard for HP and also eradication was proved by stool Hp antigen. after one month of intervention,liver enzymes retested in case group and statistic analysis carried out in the method of T-test. The control group then was under the treatment.

Results: The case group including 15 people completed the study, without side effects of medicine. There wasn't any significant difference between two group case and control in quantity factors such as FBS/TG/Chol/AST.

But there was significant statistic difference between two group case and control in ALT (P.Value= 0.017) mean=43/93 , St. Deviation=1/16

Conclusion: because of the significant decrease in the rate of ALT after the treatment, eradication of HP can effect the decrease of liver enzyme in fatty liver disease.

Keywords: helicobacter pylori/fatty liver disease