

اثر درمان عفونت هلیکوباکتریلوری بر کنترل کوتاه‌مدت قندخون در بیماران دیابتی نوع ۲

دکتر جمیله مقیمی^۱، دکتر مجتبی ملک^۱، دکتر شاهرخ موسوی^۱، دکتر مهدی بابایی^۱، دکتر جعفر طوسی^۲

(۱) بخش داخلی، بیمارستان فاطمیه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، (۲) بخش پاتولوژی، بیمارستان فاطمیه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: سمنان، بلوار ۱۷ شهریور، بیمارستان فاطمیه، دکتر جمیله مقیمی؛
e-mail: malekmoj@yahoo.com

چکیده

مقدمه: دیابت شیرین (ملیتوس) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است که کنترل دقیق آن به منظور جلوگیری از بروز جدی مهم است. هلیکوباکتریلوری نیز از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریایی مزمن در دنیا است و در بعضی از مطالعه‌ها، بیماران آلوده به عفونت هلیکوباکتریلوری نیازمند دوزهای بالاتر انسولین بوده و حتی سطح سرمی بالاتر (HbA_{1c}) نسبت به بیماران غیرآلوده به عفونت داشتند. این مطالعه به منظور ارزیابی اثر درمان عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری بر کنترل قند خون بیماران دیابتی نوع ۲ انجام شد. مواد و روش‌ها: بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس که آزمون تنفسی اوره‌آز مثبت داشتند، به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول به عنوان گروه مورد که از نظر درمان عفونت هلیکوباکتریلوری درمان می‌شدند و گروه دوم به عنوان کرده شاهد پیگیری شدند. در تمام بیماران HbA_{1c} و FBS در شروع مطالعه و سه ماه بعد کنترل شد. یافته‌ها: ۱۹ بیمار در گروه مورد و ۲۲ بیمار در گروه شاهد به طور کامل بررسی شدند. کاهش متوسط HbA_{1c} و FBS در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. نتیجه‌گیری: در مطالعه‌ی حاضر درمان عفونت هلیکوباکتریلوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، نقشی در کنترل کوتاه‌مدت بیماری نداشت. شاید انجام مطالعه‌های جدید با تعداد نمونه‌ی بیشتر و پیگیری طولانی‌مدت و اجتناب از متغیرهای مخدوش‌کننده که بر افزایش قندخون اثر دارند، بتواند نقش هلیکوباکتریلوری را در کنترل دیابت بهتر نشان دهد.

واژگان کلیدی: دیابت شیرین (ملیتوس)، هلیکوباکتریلوری، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c})

دریافت مقاله: ۸۷/۳۱۲ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۴/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۸/۵/۱۵

مقدمه

دیابت شیرین (ملیتوس) از شایع‌ترین بیماری‌های غدد درون‌ریز است^۱ و کنترل دقیق آن برای جلوگیری از عوارض جدی عروقی مهم است. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بیماران دیابتی با هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) بالاتر با عوارض درازمدت بیشتری مثل رتینوپاتی - نفروپاتی و نوروپاتی دست و پنجه نرم می‌کنند.^۲ از طرف دیگر، عفونت می‌تواند به افزایش قندخون در بیماران دیابتی و افزایش نیاز دارویی در

آنها منجر شود.^۳ اگرچه سازوکارهای این امر ناشناخته است، تصور می‌شود که هورمون‌های مقابله‌کننده با استرس و نیز تولید سیتوکین‌ها در افزایش قندخون نقش داشته باشند. سیتوکین‌ها خود می‌توانند سبب ترشح انسولین شوند. آن‌ها می‌توانند به طور مستقیم بر متابولیسم کربوهیدرات نقش داشته باشند. پژوهش‌های تجربی بر حیوانات از نقش سیتوکین‌ها در پاتوژنز دیابت و عوارض آن حمایت می‌کند.^۴

HbA_{1c} و قندخون ناشتا (FBS)^v در همه‌ی بیماران در شروع مطالعه و سه ماه بعد ارزیابی شد. برای هر بیمار اختلاف HbA_{1c} و FBS در شروع و پایان مطالعه محاسبه و متوسط این متغیرها در بیماران مقایسه شد.

تشخیص دیابت نوع ۲ بر مبنای قند سرم مساوی یا بالای ۱۲۶ بود و بیماران حداقل سابقه‌ی ۵ سال ابتلا به دیابت نوع ۲ را داشتند.^{۱۴} آزمون تنفسی اوره‌آز با دستگاه مدل ۲۰۰۰ (Fluoresense Inc, Ontario, ساخت کانادا) انجام شد. نابودی میکروب هلیکوباکترپیلوری بر اساس آزمون UBT منفی تأیید شد (حساسیت دستگاه ۹۶٪، درجه‌ی اختصاصی بودن آن ۱۰۰٪ بود) نتایج زیر عدد ۵- گزارش شد.^{۱۵}

HbA_{1c} با روش الیزا (Diaplus Company) و FBS با روش گلوکز اکسیداز (man company) اندازه‌گیری شدند.

برای بررسی اختلاف میانگین کاهش HbA_{1c} و میانگین کاهش FBS در دو گروه مورد و شاهد از آزمون تی مستقل برای مقادیر کمی و آزمون مجذور خی با استفاده از برنامه‌ی Epi Info (WHO 2001 d-Jaunay version 6.04) و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۱/۵ استفاده شد و مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۵ نفر در هر گروه شرکت کردند که در گروه مورد شش بیمار به علت مثبت بودن نتیجه‌ی آزمون UBT، شش هفته پس از درمان از مطالعه حذف شدند و از ۲۵ بیمار گروه شاهد نیز ۳ نفر به علت عدم مراجعه حذف شدند. در نهایت، ۱۹ بیمار در گروه مورد و ۲۲ بیمار در گروه شاهد مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. میانگین سن افراد گروه مورد ۵۷/۸۹±۱۰/۳۰ و گروه شاهد ۵۷/۳۶±۸/۲۵ سال بود. نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI) در گروه مورد ۲۸±۴/۸ و در گروه شاهد ۲۸±۴/۱ کیلوگرم بر مترمربع بود. دو گروه از نظر سن، مدت ابتلا به دیابت، میزان HbA_{1c} و قندخون تفاوت معنی‌داری نداشتند. از نظر دموگرافی و بالینی نیز بین دو گروه اختلاف بارزی مشاهده نشد (جدول ۱). کاهش متوسط HbA_{1c} در گروه شاهد (۲۲/±) ۰/۱۹۰٪ و در گروه

هلیکوباکترپیلوری (Hp)ⁱ یکی از شایع‌ترین عفونت‌های باکتریی مزمن در دنیا است که در دو دهه‌ی اخیر اهمیت خاصی پیدا کرده است. عفونت ناشی از این باکتری در ایجاد التهاب معده در بیشتر افراد نقش دارد و همراه با افزایش تولید سیتوکین‌ها مانند فاکتور نکروزدهنده‌ی تومور (TNF)ⁱⁱ و اینترفرون گاما (INF-γ)ⁱⁱⁱ و اینترلوکین‌ها می‌باشد.^{۵-۷} در بعضی مطالعه‌ها عفونت همزمان Hp در بیماران دیابتی سبب نیاز به دوز بیشتر انسولین شده و این بیماران سطح بالاتر HbA_{1c} نسبت به بیماران غیر مبتلا داشته‌اند.^۵ البته پژوهش‌ها در این زمینه نظرهای متفاوتی را مطرح می‌کنند.^{۸-۱۳} این مطالعه به منظور ارزیابی اثر درمان Hp بر کنترل قندخون بیماران دیابتی انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس نوع ۲ که از فروردین تا مهرماه ۱۳۸۴ به درمانگاه دیابت بیمارستان آموزشی فاطمیه سمنان مراجعه کرده و آزمون مثبت اوره‌آز تنفسی (UBT)^{iv} داشتند به طور اتفاقی در دو گروه مساوی قرار گرفتند. دو گروه از نظر سطح قندخون نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)، و HbA_{1c} جور بوده و با همه‌ی افراد قبل از مطالعه از نظر تغذیه مشاوره شد و بیمارانی که نیاز به تغییر رژیم غذایی یا دارویی و یا توصیه‌های ورزشی خاص (عوامل مؤثر بر سطح قندخون)، و یا عدم تحمل نسبت به درمان داشتند از مطالعه حذف شدند. گروه اول از نظر عفونت Hp درمان شدند. بیمارانی که آزمون UBT در آنها ۶ هفته بعد از قطع درمان منفی شده به عنوان گروه بیمار وارد مطالعه شد. بقیه بیماران آلوده به Hp که درمان نشده بودند به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. برای درمان عفونت متشی تز هلیکوباکترپیلوری اُمپرازول ۲۰ میلی‌گرم، آزیتروماسین ۲۵۰ میلی‌گرم، بیسموت ساب‌سیترات ۲۴۰ میلی‌گرم و مترونیدازول ۵۰۰ میلی‌گرم همگی روزانه دو بار خوراکی به مدت ده روز تجویز شد. از همه‌ی بیماران برای شرکت در مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد.

- i - Helicobacter Phylori
- ii- Tumor Necrosis Factor
- iii- Interferon γ
- iv - Urease Breathing Test

v - Fasting Blood Sugar

جدول ۱- عوامل دموگرافیک و بالینی در گروه‌های شاهد و مورد بررسی شده

متغیر	مورد (دیابتی)	شاهد (دیابتی)
	درمان شده از نظر هلیکوباکتریلوری	درمان نشده از نظر هلیکوباکتریلوری
مرد (جنس)	(۴) ۲۱/۱٪	(۸) ۳۶/۴٪*
درمان خوراکی	(۱۴) ۷۳/۷٪	(۱۸) ۸۱/۸٪*
دیابت/ انسولین		
سن (سال)	۵۷/۸۹±۱۰/۳۰	۵۷/۳۶±۸/۲۵†
مدت دیابت (سال)	۹/۹۶±۹/۷۵	۷/۵۵±۴/۲۸†

* در آزمون مجذور خی P معنی‌دار نبود، † در آزمون تی مستقل P معنی‌دار نبود.

مورد (۱۶/±) ۰/۵۷٪ بوده است. همان‌طوری که در جدول ۲ مشاهده می‌شود کاهش متوسط سطح HbA_{1c} در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود اما این اختلاف معنی‌دار نبود. کاهش متوسط قند خون ناشتا در گروه شاهد (۶۰/۸۲±) و در گروه مورد (۳۹/۵۱±) ۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده است که در دو گروه این اختلاف معنی‌دار نبود. بنابراین، در این مطالعه اثر درمان عفونت هلیکوباکتریلوری بر کنترل کوتاه مدت قندخون بیماران دیابتی نوع ۲ قابل توجه نیست.

جدول ۲- اثر حذف هلیکوباکتریلوری در کنترل کوتاه‌مدت قند خون بیماران دیابتی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد

متغیر	گروه	تعداد	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	متوسط کاهش	مقدار P*
هموگلوبین	شاهد	۲۲	۹/۰۶±۰/۲۱	۹/۰۴±۰/۲۰	۰/۰۱۹±۰/۲۲	
گلیکوزیله (درصد)	مورد	۱۹	۹/۰۵±۰/۱۸	۰/۹±۰/۱۸	۰/۰۵۷±۰/۱۹	۰/۵۴
قندخون ناشتا	شاهد	۲۲	۱۶۵/۶±۴۷/۹۱	۱۵۳/۷۳±۴۹/۳۴	۱۱/۹۵±۶۰/۸۲	
(میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	مورد	۱۹	۱۴۸/۲۱±۳۸/۹	۱۴۵/۲۱±۴۱/۸۱	۳±۳۹/۵	۰/۵۸

* آزمون تی مستقل

بحث

در این مطالعه دیده شد که درمان عفونت ناشی از هلیکوباکتریلوری در بیماران دیابتی نوع ۲، نقشی در کنترل بیماری در کوتاه‌مدت ندارد. همچنین، مطالعه‌ای که در بیماران دیابتی نوع ۱ که توسط کندلی و همکاران^{۱۱} انجام شد هیچ ارتباطی را بین هلیکوباکتریلوری و کنترل کوتاه‌مدت متابولیک در بیماران دیابتی نشان نداد و این امر مشابه یافته‌های مطالعه‌ی ما است.

در یک بررسی که نیز توسط اوچتی و همکاران^{۱۲} در سال ۲۰۰۱ انجام شد، نیاز به انسولین و نیز میزان HbA_{1c} در بیماران آلوده نسبت به بیماران غیر آلوده به طور معنی‌داری بالاتر بود که علت تفاوت یافته‌های این مطالعه با

مطالعه‌ی ما می‌تواند زمان طولانی‌تر (دوازده ماه) و شرکت بیماران دیابتی نوع ۱ در آن مطالعه باشد.

یمیر و همکاران در مطالعه‌ی خود، در شیوع Hp در بیماران دیابتی و غیر دیابتی نیافتند ولی میزان نوروپاتی ناشی از دیابت را در بیماران آلوده نسبت به بیماران غیر آلوده بیشتر ذکر کرده ولی در مدت و میزان کنترل قند دو گروه آلوده و غیر آلوده دیابتی اختلافی مشاهده نکردند.^{۱۳}

همچنین، دو مطالعه که توسط رادولفو و همکاران انجام شد^{۸،۵} بر آلودگی با هلیکوباکتریلوری و عدم کنترل متابولیک بیماران دیابتی تأکید داشت. در مطالعه‌ی اول که یک ارزیابی دو ساله در ۷۱ کودک دیابتی بود، نشان داده شد که نیاز انسولین روزانه و سطح HbA_{1c} در بچه‌های دیابتی آلوده به هلیکوباکتریلوری از کودکان غیر آلوده به طور بارزی بالاتر است. در مطالعه‌ی دوم که به ارزیابی اثر درمان عفونت با

مهم‌ترین محدودیت مطالعه‌ی ما زمان به نبت کوتاه و تعداد محدود بیمار بود. البته مطالعه‌هایی که تاکنون انجام شده است تفاوت‌هایی را در رابطه با جمعیت‌های مورد مطالعه (بزرگسالان / کودکان، گروه‌های مختلف (دیابت نوع ۲ / نوع ۱) و مدت پیگیری (کوتاه‌مدت / درازمدت) داشته‌اند. بنابراین، بیشتر مطالعه‌ها در تعداد و نوع دیابت محدودیت‌هایی دارند و یافته‌هایی متفاوت را گزارش کرده‌اند. که لازم است برای به دست آوردن نتیجه قطعی‌تر در زمینه نقش عفونت Hp در کنترل قند در آینده مطالعه‌هایی در سطح وسیع‌تر با در نظر گرفتن گروه‌های متفاوت سنی (بزرگسالان / کودکان) و انواع دیابت (دیابت نوع ۱ / نوع ۲) به صورت مطالعه‌های کارآزمایی بالینی تصادفی با مدت پیگیری طولانی‌تر و همچنین با حذف تمام متغیرهای زمینه‌ای که می‌تواند بر کنترل متابولیک قند خون تأثیر داشته باشد، پیشنهاد می‌شود.

هلیکوباکترپیلوری بر سطح قند خون بیماران دیابتی طی دو سال پرداخت، اثر مفید حذف هلیکوباکترپیلوری در کاهش سطح HbA_{1c} طی یک‌سال پیگیری ثابت شد که در سال دوم هم این اثر باقی ماند. این دو مطالعه از نظر سن افراد شرکت‌کننده و مدت مطالعه و نوع بیماری (دیابت نوع ۱) با مطالعه‌ی ما متفاوت است که می‌تواند علت تفاوت یافته‌های آن مطالعه با مطالعه‌ی ما باشد.

در مطالعه‌ای که توسط بارنت و پیچ^۱ در جمعیت زنان سالم مبتلا به هلیکوباکترپیلوری انجام شد، درمان عفونت ناشی از Hp با کاهش قند ناشتای خون همراه بود و علت احتمالی آن سطح گاسترین بالاتر و افزایش آن با درمان عفونت هلیکوباکتر و همین‌طور جلوگیری از جذب گلوکز از روده و نیز افزایش ترشح انسولین توسط گاسترین گزارش شد.

References

- Kaufman FR. Diabetes mellitus. *Pediatr Rev* 1997; 18: 383-92.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
- McMahon MM, Bistrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:1-9.
- Pankewycz OG, Guan JX, Bendict JF. Cytokines as mediators of autoimmune diabetes and diabetic complications. *Endocr Rev* 1995; 16:164-176.
- Begue RE, Mirza A, Compton T, Gomez R, Vargas A. Helicobacter pylori Infection and Insulin Requirement Among children with type 1 diabetes Mellitus. *Pediatrics* 1999; 103:e83.
- Genta RM. The immunobiology of Helicobacter pylori gastritis. *Semin Gastroenterol Dis* 1997; 8:2-11.
- Aguilar GR, Ayala G, Fierrio-zarate G. Helicobacter pylori: Recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Publica Mex* 2001; 43: 237-47.
- Rodolfo E. Begue, Ricardo Gomez, Terry Compton, RN. Alfonso vargus. Effect of Helicobacter pylori Eradication in the Glycemia of children with type 1 diabetes. *South Med J* 2002; 95:842-5.
- Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista EC, Crea F, Bartolozzi F, et al. Helicobacter pylori, Gastrointestinal Symptoms and Metabolic Control in young type 1 Diabetes Mellitus Patients. *Periatrics* 2003; 111(4 Pt 1):800-3.
- Peach HG, Barnett NE. Helicobacter pylori infection and fasting plasma glucose concentration. *J Clin Pathol* 2001; 54: 466-9.
- Candelli M, Rigante D, Marietti G, Nista EC, Crea F, Schiavino A, et al. Helicobacter pylori eradication rate and glycemic control in young patients with type 1 diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nor* 2004; 38: 422-5.
- Ojetti V, Pitocco DM Ghirlanda G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Role of Helicobacter pylori infection in insulin-dependant diabetes mellitus. *Minerva Med* 2001; 92: 137-44.
- Demir M, GokturkHS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. Helicobacter pylori prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complication. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2646-9.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160-7.
- Mousavi S, Moghadas F, Semnani V, Irajian GR, Babaei M, Toussy J, et al. Prospective evaluation of a new "paper urease test" for ultra-rapid detection of Helicobacter pylori. *Med Sci Monit* 2006; 12: P115-8.

Original Article

Effect of Helicobacter Pylori Eradication on Short-Term Control of Glycemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Moghimi J¹, Malek M¹, Mousavi S¹, Babaei B¹, Toussy J²

¹Departments of Internal Medicine, and ²Pathology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I.R.Iran
e-mail: malekmoj@yahoo.com

Received: 02/06/2009 Accepted: 06/08/2009

Abstract

Introduction: Precise control of diabetes mellitus, one of the most prevalent endocrine diseases, is important for prevention of serious vascular complications. Helicobacter pylori (H. pylori) is one of the most common chronic bacterial infections in the world and data reveals that diabetic patients with concomitant H. pylori infection require higher doses of insulin, despite which they have higher levels of HbA_{1c} than their uninfected counterparts. Our study was hence designed to assess the effect of H. pylori eradication on hyperglycemia control in diabetic patients. **Materials and Methods:** Between January and June 2005, patients with type 2 diabetes mellitus and positive urea breath tests, were randomly allocated into two groups, the first treated for H. pylori infection (cases) and the second served as controls. HbA_{1c} and FBS were measured in all patients at initiation of study and three months later. **Results:** The study included 19 cases and 22 controls. Mean decrease of HbA_{1c} and FBS in the two groups showed no significant differences. **Conclusion:** Study results indicate that treating H. pylori in patients with type 2 diabetes mellitus has no role in short-term control of the disease. In most studies numbers and types of evaluated cases have limitations, and results differ. More extensive studies, using long term randomized clinical trials-term are recommended.

Keywords: Diabetes mellitus, H. pylori, HbA_{1c}