

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ INTERNĂ**

***MANIFESTĂRI EXTRAGASTRICE ALE INFECȚIEI CU
HELICOBACTER PYLORI***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. DAN ANDRONESCU**

**Student-doctorand:
DECEBAL POPESCU**

BUCUREȘTI

2021

6.1.2.3. Analiza stării de sănătate a pacienților din punct de vedere al nivelului VEM.....	65
6.1.2.4. Analiza stării de sănătate a pacienților din punct de vedere al sideremiei.....	68
6.1.2.5. Analiza stării de sănătate a pacienților din punct de vedere al nivelului feritinei.....	71
6.1.2.6. Analiza efectului pe care îl are tratamentul pentru H.pylori în starea de sănătate a persoanelor cu anemie feriprivă și cu deficit de fier comparativ cu un lot martor cu infecție activă H.pylori ce a fost tratat doar cu preparate de fier.....	74
6.1.3. Rezultate.....	78
6.1.4. Discuții.....	80
6.1.5. Concluzie.....	83
6.2. Purpura trombocitopenică imună secundară infecției cu H.pylori.....	84
6.2.1. Introducere.....	84
6.2.2. Material și metodă.....	85
6.2.2.1. Analiza statistică a evoluției nivelului trombocitelor.....	89
6.2.3. Rezultate.....	93
6.2.4. Discuții.....	96
6.2.5. Concluzie.....	98
6.3. Deficiența de vitamina B12.....	98
6.3.1. Introducere.....	98
6.3.2. Material și metodă.....	99
6.3.2.1. Tratament.....	102
6.3.2.2. Analiza stării de sănătate a pacienților din punct de vedere al volumului eritrocitar mediu.....	104
6.3.2.3. Analiza stării de sănătate a pacienților din punct de vedere al nivelului hemoglobinei.....	106
6.3.2.4. Analiza stării de sănătate a pacienților din punct de vedere al nivelului vitaminei B12.....	109
6.3.2.5. Analiza stării de sănătate a pacienților din punct de vedere al nivelului hematocritului.....	111
6.3.3. Rezultate.....	114
6.3.4. Discuții.....	117

6.3.5. Concluzie.....	120
7. Diabetul zaharat tip 2.....	121
7.1. Introducere.....	121
7.2. Material și metodă.....	121
7.2.1. Analiza statistică a efectului pe care îl are tratamentul pentru H.pylori în starea de sănătate a pacienților cu diabet.....	123
7.3. Rezultate.....	128
7.4. Discuții.....	131
7.5. Concluzii.....	135
8. Litiaza biliară.....	137
8.1. Introducere.....	137
8.2. Material și metodă.....	137
8.3. Rezultate.....	141
8.4. Discuții.....	143
8.5. Concluzie.....	147
9. Concluzii și contribuții personale.....	149
Bibliografie.....	
Anexe.....	

INTRODUCERE

Helicobacter pylori este o bacterie Gram-negativă, spiralată, multiflagelată unipolar, microaerofilă, secretantă de urează, catalază și oxidază, caracteristici ce îi permite să colonizeze persistent mucoasa gastrică inducând un răspuns inflamator local și sistemic.

Infecția cu *H.pylori* afectează peste 50% din populația globului, fiind agent etiologic primar pentru adenocarcinomul gastric. Poate afecta orice vârstă, fiind mai frecventă în țările în curs de dezvoltare din Asia, Africa, America de Sud sau Europa de Est, unde prevalența poate atinge 70-90%.

Rezervorul principal al *H.pylori* este **omul**; transmiterea cea mai frecventă este prin mecanism fecal-oral.

Problema fundamentală a acestui studiu a fost afectarea extradigestivă a *H.pylori*.

În literatura medicală au fost comunicate peste 50 de manifestări extragastrice din domenii medicale variate. [1]

Prezența bacteriei în stomac determină un răspuns imunologic atât local cât și sistemic, favorizând o serie de patologii extragastrice printre care amintim câteva:

- bolile hematologice (**anemia feriprivă, deficitul de vitamina B12**);
- boli autoimune (**purpura trombocitopenică autoimună**, sindromul Sjögren, purpura Henoch-Schönlein, tiroidita autoimună, etc);
- **diabetul zaharat de tip 2**;
- tulburări cardiovasculare (boala cardiacă ischemică, etc);
- boli hepatobiliare (**litiiza biliară**, colangita sclerozantă primară, etc);
- alte tulburări (demența Alzheimer)[2, 3, 4].

Lucrarea de față este structurată în patru părți, o parte generală, formată din trei capitole, prefațată de o introducere, o parte specială, cu șase capitole, bibliografie și anexe.

Cele trei capitole din partea generală prezintă metodele de diagnostic ale infecției cu *H.pylori*, manifestările clinice extragastrice precum și tratamentul de eradicare al *H.pylori*.

Partea specială tratează **ipoteza de lucru și obiectivele generale** ale celor trei studii, **metodologia generală**, bolile asociate infecției cu *H.pylori* ce fac obiectul cercetării (anemia feriprivă, PTI și anemia prin deficit de vitamina B12, diabetul zaharat de tip 2, respectiv litiiza biliară), **concluziile și contribuțiile personale**.

II. PARTEA SPECIALA

4. Ipotezele de lucru și obiectivele generale

Ipotezele de cercetare au fost următoarele:

- infecția cu H.pylori reprezintă un factor de risc pentru bolile hematologice, având un impact direct asupra parametrilor biologici: hemograma, sideremia, feritina, vitamina B12;
- prezența microorganismului reprezintă un factor de deteriorare a tabloului clinic și metabolic al pacientului diagnosticat cu diabet zaharat tip 2;
- infecția cu H.pylori constituie un factor de risc pentru apariția calculilor biliari.

Obiectivele generale ale acestei lucrări sunt următoarele:

- tratarea pacienților cu infecție H.pylori activă și eradicarea acesteia pentru demonstrarea efectului benefic al triplei terapii în ameliorarea și normalizarea parametrilor biologici la pacienții care asociază boli hematologice precum deficitul de fier cu sau fără anemie, purpura trombocitopenică imună (PTI) urmare a infecției cu H.pylori, respectiv deficitul de vitamina B12 cu sau fără anemie megaloblastică;
- tratamentul infecției cu H.pylori ar putea ameliora parametri biologici ai pacientului diabetic;
- analiza parametrilor biologici, ai pacienților cu litiază biliară care prezintă infecție activă cu H.pylori sau au trecut prin această infecție versus pacienții cu litiază biliară care nu au trecut prin infecția cu H.pylori, în încercarea de a demonstra o cauzalitate între prezența acestui microorganism și litiaza biliară.

5. Metodologia generală a cercetării

Studiul de față s-a desfășurat în perioada iunie 2014 – august 2019 și a folosit inițial un grup relativ mare de 942 de pacienți, cu vârsta peste 18 ani, cu anticorpi H.pylori în ser. Dintre aceștia, 681 de pacienți au avut infecție activă cu H.pylori. Pacienții care au prezentat infecție activă cu H.pylori au fost împărțiți în două loturi folosite pentru primele 2 studii, astfel:

- un lot a fost compus din 179 de pacienți cu infecție activă cu H.pylori asociată cu bolile hematologice, dintre care 93 de pacienți au fost cu deficit de fier cu/fără anemie, 33 de pacienți cu PTI și 53 de pacienți cu deficit de vitamina B12 cu/fără anemie, lot care a făcut obiectul primului studiu;

- un alt lot a fost compus din 133 de pacienți, deasemenea cu infecție H.pylori activă care au asociat diabetul zaharat de tip 2, făcând obiectul celui de-al doilea studiu.

Pentru cel de-al treilea studiu, lotul s-a constituit astfel:

- s-au identificat 501 pacienți litiazici din care 170 de pacienți litiazici sunt H.pylori pozitiv și 331 negativ.

Pentru fiecare studiu s-au constituit și loturi martor.

S-au folosit criterii de includere și excludere.

Criterii de includere

1. Vârsta >18 ani
2. Alimentație echilibrată
3. Fără tratament anticoagulant, antiinflamator, trombocitotoxic, hipolipemiant, inhibitori de pompă de protoni, contraceptive orale, anticonvulsivante, sulfasalazine sau antifolați în ultimele 3 luni, fără hemodializă sau dializă peritoneală
4. Seropozitivi pentru H.pylori
5. Antigen H.pylori prezent în materiile fecale
6. Trombocitopenie $\leq 100 \times 10^3 / \text{mm}^3$
7. Vitamina B12 $\leq 180 \text{ pg/ml}$
8. Valori normale pentru timp Quick, APTT, fibrinogen și D-dimeri, timp de sângerare, TSH, free T4, ALT, AST, GGT, uree, creatinină, glicemie, bilirubină totală și directă, colesterol, trigliceride, electroforeză, VSH, fosfatază alcalină
9. Examenul fizic general normal
10. Acceptarea endoscopiei digestive superioare și inferioare, respective aceste investigații normale

11. Test endoscopic rapid al ureazei pozitiv
12. Examenе biochimice hepatice și renale normale
13. Examen ginecologic la femei normal
14. Test de sarcină negativ la femei fertile

Criterii de excludere

1. $Hb \leq 8g/dl$
2. Orice afecțiune care poate provoca deficit de fier, trombocitopenie sau deficit de vitamina B12
3. Uz nociv de alcool
4. Gastrectomie
5. Diabeticii tratați cu inhibitori de pompă de protoni în ultimii 4 ani și antidiabetice orale sau insulină în cazul celui de-al treilea studiu
6. Pacienții cu steatoză hepatică, polipi veziculari, hiperuricemie, $IMC > 30 kg/m^2$ și femeile multipare în cazul celui de-al treilea studiu
7. Test pozitiv de detectare a hemoragiilor oculute în scaun

Analiza statistică a datelor

La toți pacienții astfel înrolați s-au analizat parametrii biologici și în unele cazuri parametrii antropometrici atât la internare cât și la 1, 3 și 6 luni de la tratamentul de eradicare al H.pylori, în funcție de studiu.

Datele obținute au fost analizate în programul Microsoft Office Excel, iar prelucrarea statistică a acestor baze de date s-a realizat prin intermediul softului statistic SPSS, versiunea 23.

În urma acestor analize s-a constatat influența infecției cu H.pylori atât ca factor de risc în apariția bolilor hematologice studiate și a litiazei biliare, precum și ca factor agravant în evoluția diabetului zaharat de tip 2. S-a observat deasemenea efectul favorabil al tratamentului de eradicare al infecției cu H.pylori.

6. Boli hematologice asociate infecției cu H.pylori

Introducere

Infecția cu H.pylori se poate asocia cu peste 50 de manifestări extragastrice din domeniul medical variate printre care și cele hematologice precum anemia feriprivă, deficitul de fier, anemia megaloblastică, deficitul de vitamina B12, purpura trombocitopenică autoimună.

Studiul nostru dorește să confirme asocierea acestora cu infecția H.pylori și efectul benefic al eradicării microorganismului asupra indicilor hematologici.

6.1. Deficitul de fier și anemia feriprivă

Obiective

Obiectivul specific al substudiului, privind relația de cauzalitate dintre infecția H.pylori și deficitul de fier cu și fără anemie, a fost de a investiga evoluția parametrilor biologici (hemograma, sideremia și feritina) la pacienții diagnosticați cu infecție activă cu H.pylori și deficit de fier, cu și fără anemie feriprivă.

6.1.2. Material și metodă

Primul substudiu retrospectiv s-a desfășurat în perioada iunie 2014 - august 2019 și a înrolat **93** pacienți cu infecție H.pylori activă și deficit de fier ori anemie feriprivă.

Prin aplicarea criteriilor de includere și excludere, au rămas 64 de pacienți din care 37 au primit triplă terapie, iar 27 de pacienți nu efectuează tripla terapie din diverse motive, administrându-li-se doar preparate cu fier. Ei au constituit lotul martor.

La 3 luni de la tripla terapie, 12 pacienți din totalul de 37 au răspuns prin normalizarea parametrilor hematologici, restul de 25 pacienți au necesitat preparate de fier, cu normalizarea indicilor hematologici în următoarele 3 luni.

Analiza statistică a datelor

Evoluția parametrilor hematologici a fost monitorizată prin două analize statistice:

- la prima analiză, care urmărește evoluția parametrilor hematologici, evidențiată în tabelele de mai jos, asistăm la o scădere a valorilor mediei pentru HTC, Hb și VEM, la 3 luni de la începerea tratamentului de eradicare a H. pylori, respectiv la creșterea acestora după 6 luni de tratament, în timp ce sideremia și feritina cresc atât la 3 luni, cât și la 6 luni de la începerea tratamentului. Cu toate acestea, indicatorul statistic „minim” crește pentru toți parametrii hematologici atât la 3 luni, cât și la 6 luni de tratament (cu excepția VEM care scade discret la 3 luni).

*Tabelul 6.1. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul hemoglobinei
 (valorile înregistrate inițial, la 3 luni și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)*

Indicator statistic	Nivel hemoglobină inițial	Nivel hemoglobină la 3 luni	Nivel hemoglobină la 6 luni
Minim	8,10	8,20	11,70
Maxim	17,11	16,25	16,89
Medie	12,3359	11,9146	13,6741
Mediană	12,40	11,62	13,58
Quartila 1	10,345	10,235	12,35
Quartila 3	14,455	13,92	14,645
Deviația standard	2,38981	2,22871	1,43558
Coeficient de variație	19,37%	18,70%	10,49%
Coeficient de asimetrie	0,184	0,049	0,517
Coeficient de boltire	-0,897	-0,955	-0,659

*Tabelul 6.5. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul hematocritului
 (valorile înregistrate inițial, la 3 luni și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)*

Indicator statistic	Nivel hematocrit inițial	Nivel hematocrit la 3 luni	Nivel hematocrit la 6 luni
Minim	26,19	26,91	34,42
Maxim	53,19	50,82	51,81
Medie	37,77	36,3089	42,1524
Mediană	37,57	35,5800	42,0400
Quartila 1	32,7100	32,1150	39,8600
Quartila 3	43,1400	40,9700	44,4200
Deviația standard	6,58131	6,02499	4,11476
Coeficient de variație	17,42%	16,59%	9,76%
Coeficient de asimetrie	0,417	0,370	0,460
Coeficient de boltire	-0,498	-0,532	0,299

*Tabelul 6.8. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul VEM
 (valorile înregistrate inițial, la 3 luni și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)*

Indicator statistic	Nivel VEM inițial	Nivel VEM la 3 luni	Nivel VEM la 6 luni
Minim	63,68	60,33	74,75
Maxim	97,11	93,88	98,2
Medie	80,3557	76,8832	88,8549
Mediană	79,6	74,23	89,56
Quartila 1	70,53	68,265	83,365
Quartila 3	89,53	88,795	93,37
Deviația standard	9,95051	10,79292	6,05773
Coeficient de variație	12,38%	14,04%	6,82%
Coeficient de asimetrie	-0,092	0,111	-0,365
Coeficient de boltire	-1,289	-1,428	-0,701

*Tabelul 6.11. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul sideremiei
 (valorile înregistrate inițial, la 3 luni și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)*

Indicator statistic	Nivel sideremie inițial	Nivel sideremie la 3 luni	Nivel sideremie la 6 luni
Minim	11	12	53
Maxim	59	57	138
Medie	34,27	36,108	92,946
Mediană	32	38	96
Quartila 1	24	24	67,5
Quartila 3	44,5	49	110,5
Deviația standard	12,7837	13,3932	25,6114
Coeficient de variație	37,01%	37,09%	27,56%
Coeficient de asimetrie	0,136	-0,177	0,159
Coeficient de boltire	-0,741	-1,356	-1,086

Tabelul 6.14. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul feritinei
(valorile înregistrate inițial, la 3 luni și la 6 luni după tratamentul de eradicare *H.pylori*)

Indicator statistic	Nivel feritina inițial	Nivel feritina la 3 luni	Nivel feritina la 6 luni
Minim	12	15	51
Maxim	57	61	210
Medie	31,351	37,189	116,324
Mediană	29	38	114
Quartila 1	25	30	69
Quartila 3	40	44	147
Deviația standard	10,9169	10,7182	46,325
Coeficient de variație	34,82%	28,82%	39,82%
Coeficient de asimetrie	0,37	0,046	0,293
Coeficient de boltire	-0,284	-0,13	-0,865

- a doua analiză statistică se face între lotul de 25 pacienți, fără răspuns favorabil la 3 luni de la tripla terapie, care au primit suplimente de fier, versus lotul de 27 de pacienți care nu a primit triplă terapie ci doar preparate de fier (Tabelul 6.17).

Prin aplicarea testelor Fisher (Tabelul 6.18) observăm că între cele două grupuri nu există inițial diferențe semnificative statistic ($p\text{-value} > 0,05$) în ceea ce privește indicatorii Hb, HCT, VEM și feritină decât în ceea ce privește sideremia ($p\text{-value} < 0,05$) în cazul căreia valoarea medie inițial este mai mică în grupul care a primit tratament de eradicare (Tabelul 6.17). După tratamentul cu fier, $p\text{-value} < 0,05$ (există diferențe semnificative statistic) în cazul HCT, VEM și feritină. În cazul sideremiei nu mai există diferențe, valorile medii normalizându-se la ambele grupuri.

În ceea ce privește nivelul hemoglobinei, nu găsim diferențe semnificative statistic între lotul martor și lotul de studiu, nici inițial, nici după aplicarea tratamentului.

Tabelul 6.17. Medii și deviații standard pentru Hb, HCT, VEM, sideremie și feritină.
(valorile înregistrate pentru lotul martor de 27 pacienți, respectiv pentru lotul de studiu de 25 de pacienți fără răspuns favorabil la terapie, inițial și la 3 luni de tratament cu preparate de fier)

Parametri urmăriți	Tratament pentru		Media	Deviația standard
	H.pylori	Volum eșantion		
Hb inițial	nu	27	10.7748	1.68943
	da	25	11.2552	2.06970
Hb după tratament	nu	27	13.0344	1.25648
	da	25	13.5828	1.24544
HCT inițial	nu	27	32.0278	4.94827
	da	25	34.3676	5.24135
HCT după tratament	nu	27	38.0752	3.90122
	da	25	42.3144	3.22162
VEM inițial	nu	27	74.9226	6.10605
	da	25	73.2416	10.25211
VEM după tratament	nu	27	84.3385	4.15527
	da	25	89.0760	5.69958

Fe inițial	nu	27	41.519	10.1919
	da	25	29.680	11.2906
Fe după tratament	nu	27	97.852	22.7912
	da	25	107.200	17.7294
Feritina inițial	nu	27	33.852	12.8024
	da	25	32.920	9.3716
Feritina după tratament	nu	27	123.667	33.0908
	da	25	140.720	34.7797

Legendă:

Parametrul inițial reprezintă valorile indicatorului urmărit, pentru lotul martor format din 27 de pacienți, respectiv pentru lotul de studiu, în acest caz format din 25 de pacienți care nu au răspuns favorabil la tripla terapie, la 3 luni de la începerea studiului;

Parametrul după tratament reprezintă valorile indicatorului urmărit, în cazul lotului de 25 pacienți la 6 luni de la tratamentul pentru H.pylori și după 3 luni de tratament cu suplimente de fier, respectiv, în cazul lotului martor, după 3 luni de tratament cu suplimente de fier fără tratament pentru H.pylori.

Tabelul 6.18. Rezultatele aplicării testelor Fisher, înainte și după parcurgerea schemei de tratament

		Sumă de pătrate	df	F	p-value
Hb inițial	Între grupe	2.996	1	.846	.362
Hb după tratament	Între grupe	3.903	1	2.493	.121
HCT inițial	Între grupe	71.067	1	2.742	.104
HCT după tratament	Între grupe	233.277	1	18.089	.000
VEM inițial	Între grupe	36.680	1	.525	.472
VEM după tratament	Între grupe	291.337	1	11.857	.001
Fe inițial	Între grupe	1819.262	1	15.792	.000
Fe după tratament	Între grupe	1134.362	1	2.695	.107
Feritina inițial	Între grupe	11.272	1	.088	.767
Feritina după tratament	Între grupe	3775.018	1	3.283	.046

6.1.3. Rezultate si discuții

Observăm că din cei 37 pacienți care au primit triplă terapie, 12 pacienți și-au normalizat indicii hematologici la 3 luni și la 6 luni de tratament, restul de 25 pacienți și-au normalizat constantele hematologice la 6 luni de tratament, după adăugarea preparatelor de fier pentru 3 luni. Analiza statistică a celor cinci parametri hematologici s-a efectuat la înrolare, la 3 și 6 luni de terapie, constatându-se, în cazul sideremiei și a feritinei, o creștere constantă la 3 și 6 luni față de Hb, HCT și VEM care scad la 3 luni și se normalizează la 6 luni de terapie. Cu toate acestea, observăm creșterea plafonului valorilor minime pentru toți parametrii hematologici atât la 3 luni, cât și la 6 luni de tratament (Tabelele 6.1., 6.5., 6.8., 6.11. și 6.14.).

Markerii hematologici ai celor 25 de pacienți care au primit ulterior preparate de fier, după ce inițial au primit triplă terapie, s-au comparat pentru ultimele 3 luni de studiu cu

markerii celorlalți 27 pacienți din lotul martor, care n-au primit triplă terapie, ci doar preparate de fier, folosind analiza de statistică descriptivă și testele Fisher. S-au constatat valori mai bune ale markerilor hematologici pentru cei ce au primit preparate de fier și triplă terapie de eradicare.

6.2. Purpura trombocitopenică imună secundară infecției cu H.pylori

Obiective

Obiectivul prezentului substudiu, privind relația de cauzalitate dintre infecția H.pylori și purpura trombocitopenică imună, a fost de a investiga evoluția parametrilor biologici (hemograma cu numărul de trombocite) pentru pacienții diagnosticați cu infecție activă cu H.pylori și trombocitopenie, la o lună, respectiv la 6 luni de la începerea tratamentului anti H.pylori.

6.2.2. Material și metodă

În cel de-al doilea substudiu retrospectiv, realizat în perioada iunie 2014 – august 2019, s-au înrolat 33 pacienți care au asociat, la infecția H.pylori, trombocitopenie $\leq 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Prin aplicarea criteriilor de includere și excludere au rămas în studiu 21 pacienți H.pylori pozitiv cu trombocitopenie de cauză necunoscută. Aceștia li s-a administrat triplă terapie de eradicare H.pylori și s-a evaluat numărul de trombocite inițial, respectiv la o lună și la 6 luni de tratament.

6.2.2.1. Analiza statistică a evoluției nivelului trombocitelor

Analiza statistică a evoluției numărului trombocitelor este prezentată în Tabelul 6.20. și Figura 6.6.

Tabelul 6.20. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul trombocitelor (valori înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de tratament)

Indicator statistic	Nivel trombocite inițial [mii/mm ³]	Nivel trombocite la o lună [mii/mm ³]	Nivel trombocite la 6 luni [mii/mm ³]
Minim	53	55	60
Maxim	127	183	235
Medie	109	129,57	150,14
Mediană	113	129	128
Quartila 1	103,5	107	119
Quartila 3	122	150	186
Abatere standard	17,69	30,27	46,01
Coeficient de variație	16,22%	23,36%	30,64%
Coeficient de asimetrie	-1,811	-0,313	0,33
Coeficient de boltire	4,101	0,702	-0,668

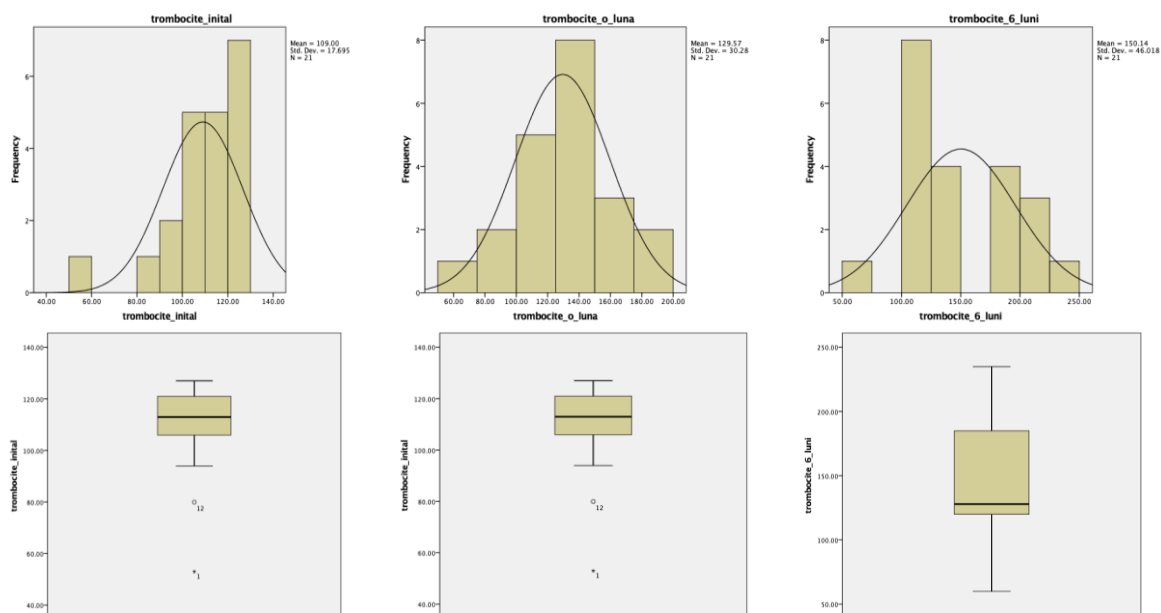


Figura 6.6. Distribuția lotului de pacienți după numărul de trombocite (valori înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de tratament) – histograme și diagrame box-plot

În Tabelul 6.20 și Figura 6.6. se observă că inițial distribuția numărului de trombocite este omogenă (coeficient de variație scăzut), leptocurtică și asimetrică la stânga, pentru ca la final omogenitatea să scadă, distribuția să fie platicurtică și asimetrică la dreapta.

Prin aplicarea testelor Student pentru eșantioane pereche, există diferențe semnificative între valorile medii ale nivelului de trombocite pentru toate cele 3 momente de timp examinate ($p\text{-value} < 0,05$). În acest sens, putem afirma că pacienții au răspuns favorabil la tratamentul efectuat (Tabelul 6.22), în ciuda faptului că la 6 luni distribuția este asimetrică la dreapta, ceea ce s-ar caracteriza, mai degrabă, prin valori scăzute ale numărului de trombocite.

Tabelul 6.22. Rezultatele aplicării testului Student pe eșantioane pereche pentru nivelul trombocitelor (valori înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de la tratament)

		Diferențe pereche				t	df	p-value
		Media	Abatere standard	Interval de încredere pentru diferență (95%)				
				Limită inferioară	Limită superioară			
Perechea1	TR_inițial - TR_o_lună	-20,57	24,78	-31,85	-9,29	-3,80	20	0,001
Perechea2	TR_inițial - TR_6luni	-41,14	44,08	-61,20	-21,07	-4,27	20	0,000
Perechea3	TR_o_lună - TR_6luni	-20,71	21,93	-30,55	-10,58	-4,29	20	0,000

În ceea ce privește intervalul de încredere al proporției pacienților vindecați la 6 luni de la tratamentul de eradicare, pe baza proporției pacienților vindecați ($p=38,09\%$), a volumului eșantionului ($n=21$ pacienți) și a riscului asumat ($\alpha=5\%$), calculat prin formula:

$$\left[p - t_{\alpha/2, n-1} \frac{\sqrt{p(1-p)}}{\sqrt{n}}, p + t_{\alpha/2, n-1} \frac{\sqrt{p(1-p)}}{\sqrt{n}} \right],$$

rezultă că limita superioară a acestui interval este de 60,19% (până la 60,19% dintre pacienți pot fi vindecați la 6 luni de la tripla terapie)[5].

6.2.3. Rezultate și discuții

În urma triplei terapii aplicate celor 21 pacienți trombocitopenici H.pylori pozitiv, răspunsul numărului de trombocite a fost clasificat în **răspuns complet** (număr trombocite $>150 \times 10^3/\text{mm}^3$) pentru 8 pacienți (38,1%), **răspuns parțial** (numărul de trombocite a crescut cu mai mult de $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ și a fost $\leq 150 \times 10^3/\text{mm}^3$) pentru 2 pacienți (9,5%) și **nici un răspuns** (numărul de trombocite a scăzut, stagnat sau crescut cu mai puțin de $20 \times 10^3/\text{mm}^3$) pentru 11 pacienți (52,4%).

6.3. Deficiența de vitamina B12

Obiective

Obiectivul specific al substudiului, privind relația de cauzalitate dintre infecția H.pylori și deficitul de vitamina B12 cu și fără anemie, a fost de a urmări evoluția parametrilor biologici (hemograma, vitamina B12) pentru pacienții diagnosticați cu infecție activă cu H.pylori și deficit de vitamina B12.

6.3.2. Material și metodă

În al III-lea substudiu retrospectiv, efectuat în perioada iunie 2014-august 2019, au fost vizați 53 de pacienți cu infecție activă H.pylori, care au asociat un volum eritrocitar mediu peste limita maximă superioară.

Dozarea vitaminei B12 a evidențiat hipovitaminoză sub 180 pg/ml sau valori spre limita inferioară a normalului ≤ 205 pg/ml (V.N.=180-914pg/ml).

Ținând cont de criteriile de includere și excludere, au fost excluși 10 pacienți, tripla terapie de eradicare a H.pylori fiind aplicată celor 43 de pacienți rămași în studiu. Aceștia li s-a evaluat volumul eritrocitar mediu, hemoglobina, vitamina B12 și hematocritul la momentul inițial, respectiv la o lună și la 6 luni de la tratament.

Analiza statistică a datelor

Analiza statisticii descriptive a celor patru parametri la înrolare, la o lună și la 6 luni de tratament, este evidențiată în tabelele și figurile de mai jos. Astfel, în cazul VEM, Tabelul 6.25. evidențiază inițial distribuții omogene (coeficienți de variație reduși), cu asimetrie la dreapta (coeficienți de asimetrie pozitivi) și leptocurticitate (coeficienți de boltire pozitivi), pentru ca la finalul perioadei analizate să ajungem la o distribuție mult mai simetrică și relativ mezocurtică. Nivelul mediu al VEM a scăzut după aplicarea tratamentului.

Tabelul 6.25. Indicatorii statisticii descriptive pentru volumul eritrocitar mediu(VEM) (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)

Indicator statistic	VEM inițial	VEM la o lună	VEM la 6 luni
Minim	98.32	93.70	87.80
Maxim	116.60	105.20	102.20
Medie	101.3084	99.8979	96.4670
Mediană	100.40	99.50	98
Quartila 1	99.18	98.50	93.62
Quartila 3	102.1	101.75	99.105
Deviația standard	3.49085	2.45369	3.83864
Coeficient de variație	3,44%	2.45%	4.06%
Coeficient de asimetrie	2.508	-0.074	-0.686
Coeficient de boltire	8.066	0.117	-0.506

Observăm în reprezentările grafice ale distribuțiilor din Figura 6.7. un comportament de migrare spre o zonă de variabilitate normală. Distribuția pacienților pe baza valorilor înregistrate la 6 luni este aproape simetrică.

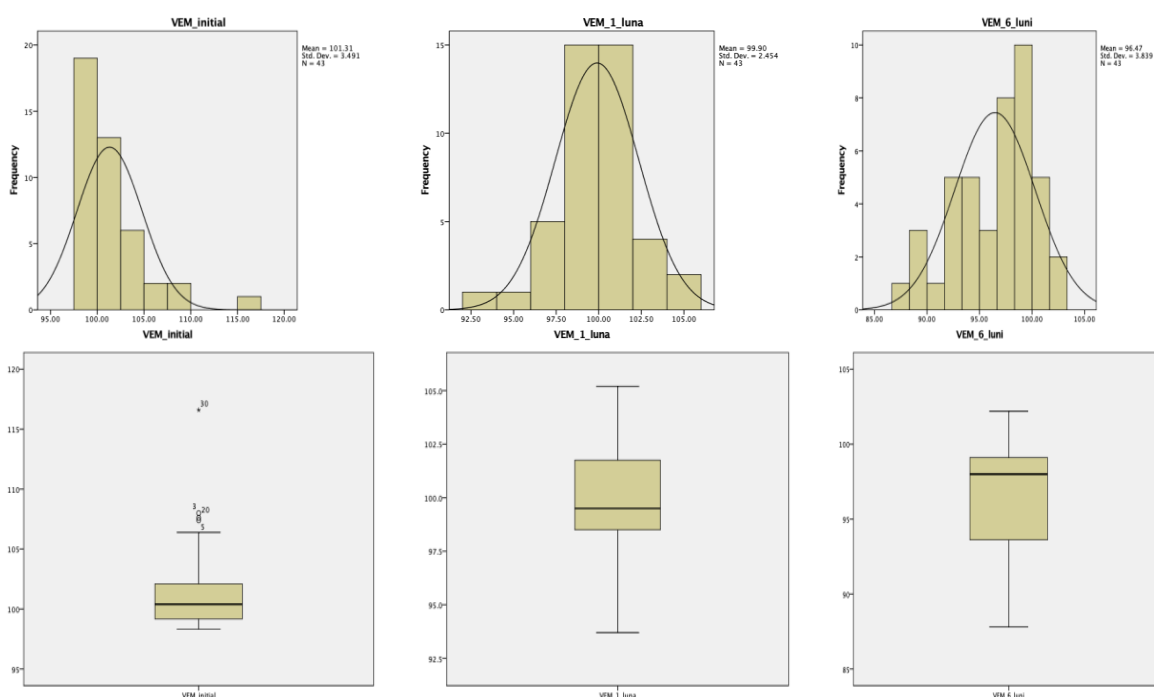


Figura 6.7. Distribuția lotului de pacienți după VEM (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de la tratamentul pentru eradicarea H.pylori) – histograme și diagrame box-plot

Comparându-se distribuția pacienților la momentul inițial și la sfârșitul perioadei de studiu (6 luni) pe baza valorilor determinate pentru quartila 1 și pentru quartila 3, se observă că inițial 75% dintre pacienți aveau un nivel al VEM mai mic decât 102,1 în timp ce la finalul perioadei 75% au nivelul VEM sub 99,105.

Testele Student aplicate mediilor VEM ale eșantioanelor pereche, la cele 3 momente de timp examinate, ne arată următoarele (Tabelul 6.26.):

Tabelul 6.26 .Rezultatele aplicării testului Student pe eşantioane pereche pentru nivelul VEM (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de tratament)

		Diferențe pereche				t	df	p-value
		Media	Deviația standard	Interval de încredere pentru diferență (95%)				
				Limită inferioară	Limită superioară			
Perechea1	VEM_inițial - VEM_1_luna	1.41047	2.77492	0.55647	2.26446	3.333	42	0.002
Perechea2	VEM_inițial - VEM_6_luni	4.84140	4.85756	3.34646	6.33633	6.536	42	0.000
Perechea3	VEM_1_luna - VEM_6_luni	3.43093	2.83322	2.55899	4.30287	7.941	42	0.000

- a fost respinsă ipoteza nulă ($p\text{-value} < 0,05$), existând diferențe semnificative între valorile medii ale nivelului VEM pentru cele 3 momente de timp examinate. Luând în considerare aceste rezultate și faptul că valoarea mediei VEM inițială a fost 101,3084, iar la finalizarea tratamentului a fost de 96,4670, putem afirma că pacienții au răspuns favorabil la tratamentul efectuat.

Pentru a putea concluziona că întreg lotul de pacienți și-a normalizat nivelul VEM după 6 luni de la tratamentul de eradicare, estimăm prin interval de încredere media. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 6.27.:

Tabelul 6.27. Rezultatele estimării prin interval de încredere a nivelului mediu al VEM după 6 luni de la tratamentul de eradicare

			Valori
VEM_6luni	Media		96.4670
	Intervalul de încredere pentru o probabilitate de 95%	Limita inferioară	95.2856
		Limita superioară	97.6483
	Varianța		14.735
	Deviația standard		3.83864
	Minim		87.80
	Maxim		102.20

Putem estima, cu o probabilitate de 95%, că nivelul mediu al VEM după 6 luni de la tratamentul de eradicare H.pylori este cuprins în 95,28 și 97,64; acest interval este conținut de intervalul normal de variație a VEM la adulți, care este cuprins între 80-98 fl.

În cazul Hb, indicatorii statisticii descriptive, la cele trei momente de timp examinate, sunt prezentați în Tabelul 6.28:

Tabelul 6.28. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul hemoglobinei (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)

Indicator statistic	Hemoglobina inițial	Hemoglobina la o lună	Hemoglobina la 6 luni
Minim	10.48	10.97	11.33
Maxim	16.30	16.69	16.87
Medie	13.8544	14.1160	14.3733
Mediană	14.05	14.09	14.37
Quartila 1	12.6	12.8	13.26
Quartila 3	15.42	15.47	15.615
Deviația standard	1.74487	1.60662	1.47335
Coeficient de variație	12.59%	11.38%	10.25%
Coeficient de asimetrie	-0.244	-0.135	-0.208
Coeficient de boltire	-1.007	-1.048	-0.857

Se observă că nivelul mediu al hemoglobinei crește atât la o lună, cât și la 6 luni de la tripla terapie, în timp ce variabilitatea scade.

Observăm un comportament de migrare spre o zonă de variabilitate mai redusă și din reprezentările grafice ale distribuțiilor, prezentate în Figura 6.8. Este interesant de observat gruparea pacienților pe baza valorilor înregistrate la 6 luni în care distribuția este foarte puțin asimetrică la stânga și mai puțin platicurtică decât la începutul perioadei.

Observăm că valorile Hb determinate pentru quartila 1 și pentru quartila 3 ne arată că 25% dintre pacienți aveau un nivel al hemoglobinei mai mic decât 12.6 g/dl, în timp ce 75% au un nivel sub 15.42 g/dl. La finalul perioadei de tratament 25% dintre pacienți au un nivel sub 13.26 g/dl, iar 75% au nivelul hemoglobinei sub 15.615 g/dl.

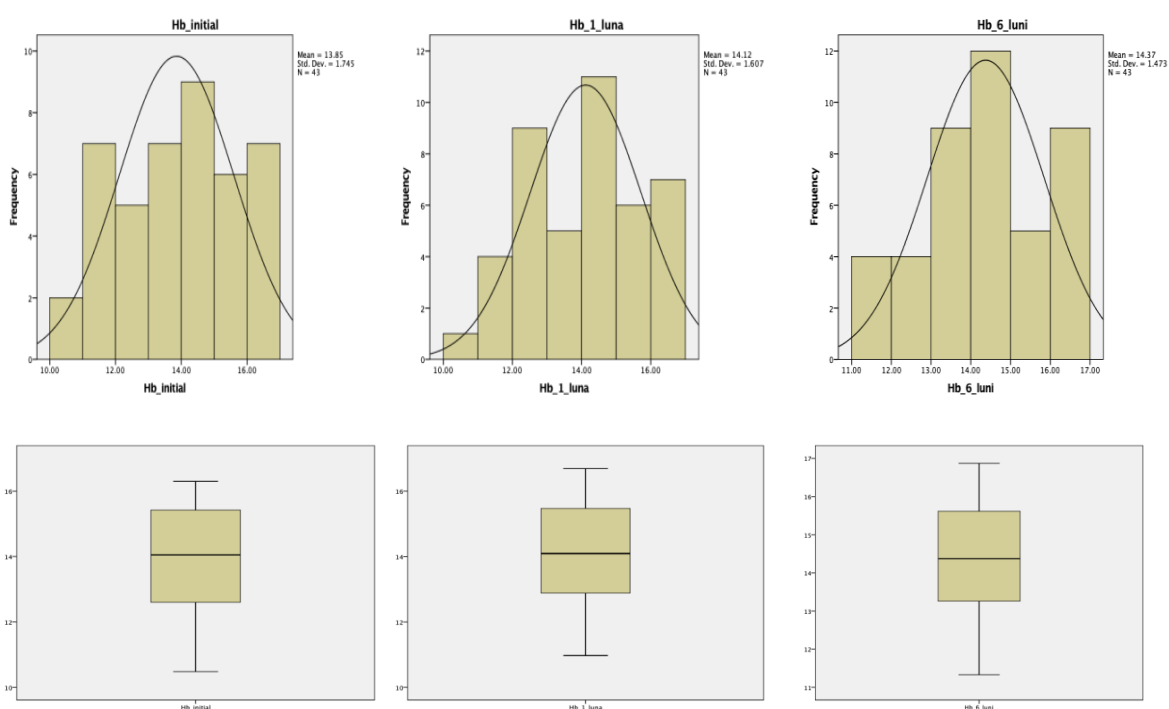


Figura 6.8. Distribuția lotului de pacienți după nivelul hemoglobinei (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de la tratamentul pentru eradicarea *H.pylori*) – histograme și diagrame box-plot

Prin aplicarea testelor Student pentru eșantioane pereche la cele 3 momente de timp examinate, avem următoarele rezultate (Tabelul 6.28):

Tabelul 6.28. Rezultatele aplicării testului Student pe eșantioane pereche pentru nivelul hemoglobinei (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de tratament)

		Diferențe pereche				t	df	p-value
		Media	Deviația standard	Interval de încredere pentru diferență (95%)				
				Limită inferioară	Limită superioară			
Perechea1	Hb inițial - Hb_1_luna	-0.2616	0.38694	-0.38071	-0.14254	-4.434	42	0.000
Perechea2	Hb inițial - Hb_6_luni	-0.5188	0.71386	-0.73853	-0.29914	-4.766	42	0.000
Perechea3	Hb_1_luna - Hb_6_luni	-0.2572	0.42545	-0.38814	-0.12627	-3.964	42	0.000

- se respinge ipoteza nulă ($p\text{-value} < 0,05$) existând diferențe semnificative statistic între valorile medii ale nivelului hemoglobinei pentru cele 3 momente de timp examinate.

Luând în considerare aceste rezultate și faptul că nivelul mediu inițial al Hb a fost de 13.85 g/dl, de 14.11 g/dl la o lună de tratament, și de 14.37 g/dl la 6 luni de la tratament, putem afirma că pacienții au răspuns favorabil la tratamentul de eradicare H.pylori.

Estimarea mediei prin interval de încredere ne arată cu o probabilitate de 95% că nivelul mediu al hemoglobinei a fost cuprins între 13.91 g/dl și 14.82 g/dl, interval conținut de intervalul normal de variație a hemoglobinei la adulți, care este cuprins între 13,1 și 16g/dl (intervalul valorilor normale de hemoglobina comun atât la bărbați cât și la femei). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 6.29).

Tabelul 6.29. Rezultatele estimării prin interval de încredere a nivelului mediu al hemoglobinei după 6 luni de la tratamentul de eradicare

			Valori
Hb_6luni	Media		14.3733
	Intervalul de încredere pentru o probabilitate de 95%	Limita inferioară	13.9198
		Limita superioară	14.8267
	Varianța		2.171
	Deviația standard		1.47335
	Minim		11.33
	Maxim		16.87

În ceea ce privește vitamina B12, indicatorii statisticii descriptive estimați la cele trei momente de timp examinate, ne arată următoarele (Tabelul 6.30.):

Tabelul 6.30. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul vitaminei B12 (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)

Indicator statistic	Vitamina B12 inițial	Vitamina B12 la o lună	Vitamina B12 la 6 luni
Minim	82.0	110.0	103
Maxim	205.0	300.0	459
Medie	165.140	181.372	234.91
Mediană	171	182	210
Quartila 1	151	161	176
Quartila 3	191	206	281
Deviația standard	35.0045	36.9285	87.542
Coeficient de variație	21.19%	20.36%	37.22%
Coeficient de asimetrie	-1.031	0.321	1.008
Coeficient de boltire	0.020	1.420	0.338

- deși intervalul de variație al vitaminei B12 este destul de redus și în toate momentele analizate avem distribuții omogene, observăm totuși coeficienți de variație care cresc în luna a 6-a; distribuția inițială a fost asimetrică la stânga și aproape mezocurtică. Nivelul mediu inițial nu a fost în limite normale (V.N. 180-914 pg/ml) dar s-a normalizat la o lună, respectiv la 6 luni de tratament.

Observăm un comportament de migrare spre o zonă de variabilitate mai crescută și din reprezentările grafice ale distribuțiilor, prezentate în Figura 6.9.

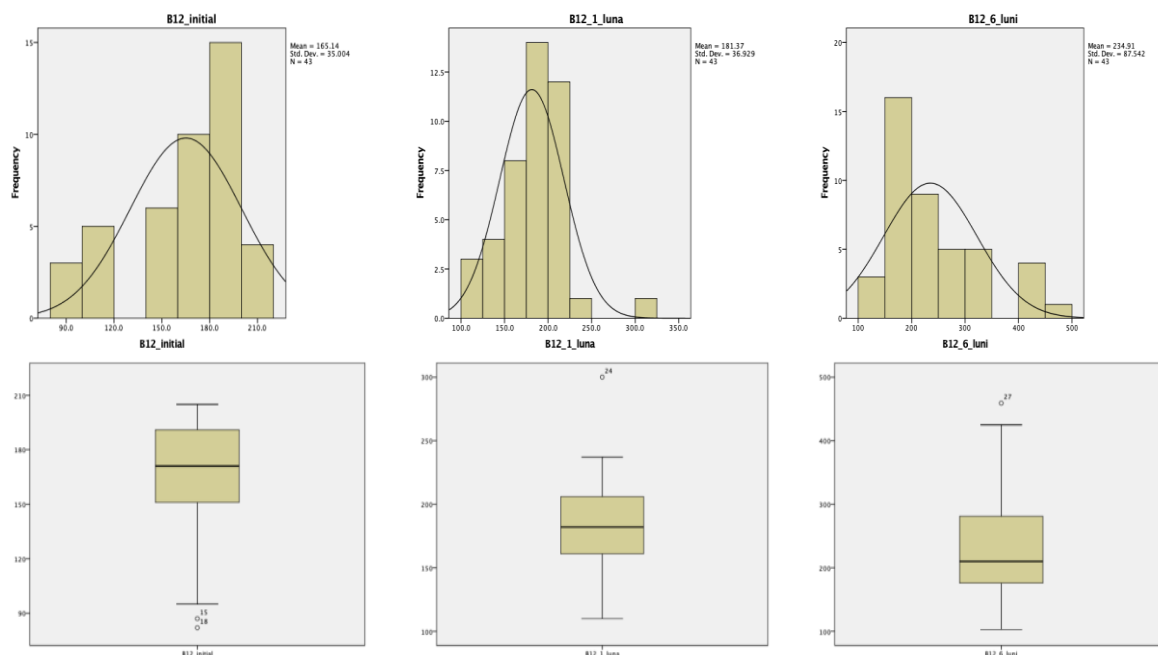


Figura 6.9. Distribuția lotului de pacienți după nivelul vitaminei B12 (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de la tratamentul pentru eradicarea *H.pylori*) – histograme și diagrame box-plot

Din punct de vedere al quartilelor, la momentul inițial, 25% dintre pacienți au avut un nivel al vitaminei B12 sub 151 pg/ml, în timp ce la sfârșitul perioadei de tratament, 25% au avut nivelul sub 176 pg/ml. Distribuția la 6 luni a fost puțin asimetrică la dreapta și ușor leptocurtică.

S-a observat o normalizare a indicatorului la 6 luni după tratament, deși 32% dintre pacienți au rămas cu un nivel al vitaminei B12 sub 180 pg/ml.

Prin aplicarea testelor Student pentru eșantioane pereche la cele 3 momente de timp analizate, se înregistrează următoarele rezultate (Tabelul 6.31.):

Tabelul 6.31. Rezultatele aplicării testului Student pe eșantioane pereche pentru nivelul vitaminei B12 (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de tratament)

		Diferențe pereche				t	df	p-value
		Media	Deviația standard	Interval de încredere pentru diferență (95%)				
				Limită inferioară	Limită superioară			
Perechea1	B12 inițial – B12_1_luna	-16.2326	25.1726	-23.9795	-8.4856	-4.229	42	0.000
Perechea2	B12 inițial – B12_6_luni	-69.7674	78.9840	-94.0751	-45.4598	-5.792	42	0.000
Perechea3	B12_1_luna – B12_6_luni	-53.5349	65.2031	-73.6014	-33.4683	-5.384	42	0.000

- ipoteza nulă a fost respinsă ($p\text{-value} < 0,05$) existând diferențe semnificative statistice între valorile medii ale nivelului vitaminei B12 pentru toate cele 3 momente de timp examinate. Luând în considerare aceste rezultate și faptul că nivelul mediu inițial al vitaminei B12 a fost de 165.140 pg/ml, 181.372 pg/ml la o luna de la tratament și de

234.91 pg/ml la 6 luni de la finalizarea terapiei anti H.pylori, putem afirma că pacienții au răspuns favorabil la tratamentul efectuat.

Estimarea nivelului mediu al vitaminei B12 prin interval de încredere este prezentată în Tabelul 6.32:

Tabelul 6.32. Rezultatele estimării prin interval de încredere a nivelului mediu al vitaminei B12 după 6 luni de la tratamentul de eradicare

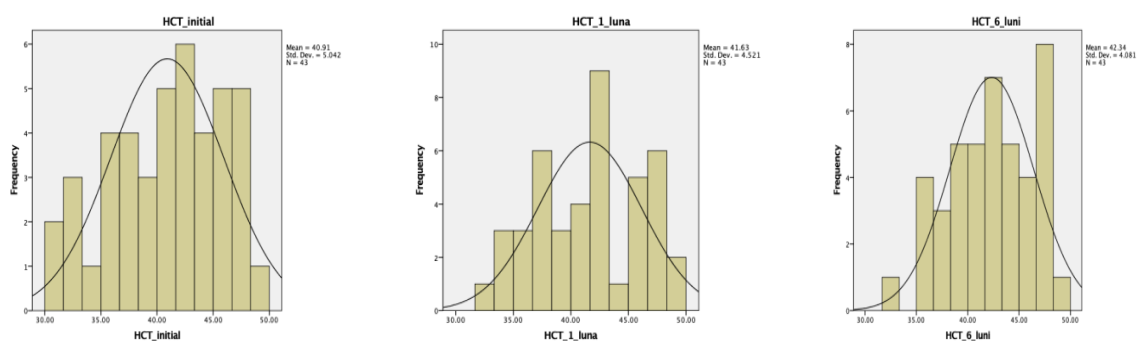
		Valori	
B12_6luni	Media	234.91	
	Intervalul de încredere pentru o probabilitate de 95%	Limita inferioară	207.97
		Limita superioară	261.85
	Variația	7663.563	
	Deviația standard	87.542	
	Minim	103	
	Maxim	459	

- estimăm cu o probabilitate de 95% că nivelul mediu al vitaminei B12 a fost cuprins între 207.97 pg/ml și 261.85 pg/ml; acest interval este conținut de intervalul normal de variație a vitaminei B12 la adulți, care este cuprins între 180 pg/ml și 914 pg/ml.

Statistica descriptivă a HCT s-a efectuat pe același model statistic ca și ceilalți indicatori arătând următoarele (Tabelul 6.33. și Figura 6.10.):

Tabelul 6.33. Indicatorii statisticii descriptive pentru nivelul hematocritului (HCT) (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni după tratamentul de eradicare H.pylori)

Indicator statistic	HCT inițial	HCT la o lună	HCT la 6 luni
Minim	31.18	32.76	32.97
Maxim	48.40	48.59	48.40
Medie	40.9067	41.6347	42.3360
Mediană	41.65	42.47	42.79
Quartila 1	37.53	38.07	39.07
Quartila 3	44.99	45.31	45.67
Deviația standard	5.04197	4.52086	4.08104
Coeficient de variație	12.32%	10.85%	9.63%
Coeficient de asimetrie	-.287	-.184	-.343
Coeficient de boltire	-.958	-1.003	-.688



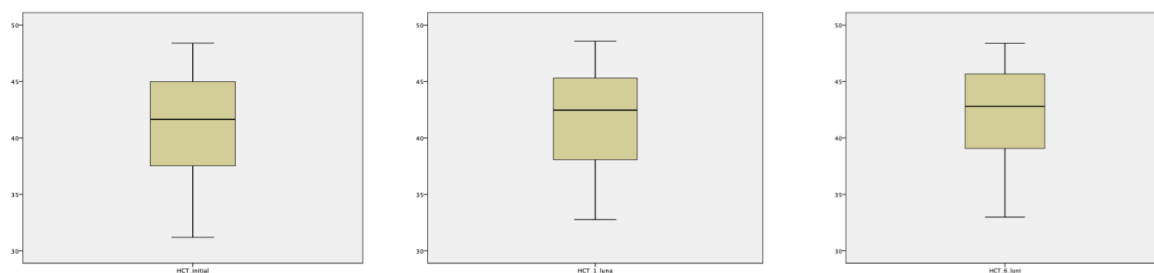


Figura 6.10. Distribuția lotului de pacienți după nivelul hematocritului (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de la tratamentul pentru eradicarea H.pylori) – histograme și diagrame box-plot

- variația HCT a scăzut după eradicarea H.pylori, atât la o lună, cât și la 6 luni de tratament, ceea ce arată creșterea omogenității distribuției, semn clar că HCT a crescut după tratamentul de eradicare;
- distribuția platycurtică a rămas relativ constantă, iar asimetria deviată la stânga;
- din punct de vedere al quartilelor, în momentul inițial 25% dintre pacienți aveau un nivel al HCT sub 37.53%, iar la sfârșitul perioadei 25% au avut HCT sub 39.07%;
- pe baza intervalului interquartilic la 6 luni de tratament, putem afirma că 50% dintre pacienți au avut un nivel al hematocritului cuprins între 39.07% și 45.67%.

Prin aplicarea testelor Student (Tabelul 6.34.), s-a respins ipoteza nulă ($p\text{-value} < 0,05$) ceea ce se traduce prin diferențe semnificative statistic între valorile medii ale HCT pentru cele 3 momente de timp analizate. Luând în considerare faptul că nivelul mediu inițial al HCT a fost de 40.9067, iar la finalizarea tratamentului acesta a ajuns la 42.3360, putem afirma că pacienții au răspuns favorabil la tratamentul efectuat.

Tabelul 6.34. Rezultatele aplicării testului Student pe eșantioane pereche pentru nivelul hematocritului (valorile înregistrate inițial, la o lună și la 6 luni de tratament)

		Diferențe pereche				t	df	p-value
		Media	Deviația standard	Interval de încredere pentru diferență (95%)				
				Limită inferioară	Limită superioară			
Perechea1	HCT inițial - HCT_1_luna	-0.72791	1.18833	-1.09362	-.36219	-4.017	42	0.000
Perechea2	HCT inițial - HCT_6_luni	-1.42926	2.20945	-2.10922	-.74929	-4.242	42	0.000
Perechea3	HCT_1_luna - HCT_6_luni	-0.70135	1.31359	-1.10561	-.29709	-3.501	42	0.001

Rezultatele estimării prin interval de încredere a nivelului mediu al HCT după 6 luni de la tratamentul de eradicare (Tabelul 6.35.) ne arată, cu o probabilitate de 95%, că nivelul mediu al hematocritului a fost cuprins în intervalul 41.08% și 43.592%; acest interval este conținut de intervalul normal de variație a hematocritului la adulți, care este cuprins între 39 și 47% (intervalul valorilor normale a hematocritului comun atât la bărbați, cât și la femei).

Tabelul 6.35. Rezultatele estimării prin interval de încredere a nivelului mediu al hematocritului după 6 luni de la tratamentul de eradicare

		Valori	
HCT_6luni	Media	42.3360	
	Intervalul de încredere pentru o probabilitate de 95%	Limita inferioară	41.0800
		Limita superioară	43.5920
	Varianța	16.655	
	Deviația standard	4.08104	
	Minim	32.97	
	Maxim	48.40	

6.3.3. Rezultate și discuții

În urma triplei terapii aplicate celor 43 de pacienți cu infecție H.pylori activă care au asociat VEM > 98 fl, se constată scăderea VEM și creșterea Hb, HCT și vitaminei B12 astfel:

- media VEM a tuturor pacienților a scăzut în prima lună, normalizându-se la 6 luni după tripla terapie
- **51%** din cei 43 de pacienți și-au normalizat VEM după tripla terapie
- media Hb tuturor pacienților a crescut atât în prima lună, cât și în luna 6 de tratament
- din cei 43 de pacienți, la **81,4%** Hb a crescut și la **18,6%** a scăzut în prima lună, iar la **88,4%** a crescut și la **11,6%** a scăzut în luna 6 de tratament;
- media HCT tuturor pacienților a crescut atât în prima lună cât și la 6 luni de tratament;
- din cei 43 de pacienți, la **79,1%** HCT a crescut și la **20,9%** a scăzut în prima lună de tratament; în luna 6 de tratament HCT a crescut la **81,4%** și a scăzut la **18,6%** din pacienți;
- media vitaminei B12 a tuturor pacienților a crescut atât în prima lună cât și în luna 6 de tratament;
- din cei 43 de pacienți, la un procent de **53,5%** vitamina B12 s-a normalizat, la **27,9%** a crescut insuficient iar la **18,6%** a scăzut în prima lună de tratament; în luna 6 de tratament, la **69,8%** valorile serice ale vitaminei B12 s-au normalizat, iar la **30,2 %** nu s-au normalizat.

7. Diabetul zaharat de tip 2

Obiective

Obiectivul specific al celui de-al doilea studiu a fost investigarea evoluției parametrilor biologici (glicemie, hemoglobină glicată, profil lipidic, VSH, parametri renali), antropometrici și a funcțiilor vitale, atât la înrolare, cât și la 3 și 6 luni de tratament pentru eradicarea *H.pylori*, la pacienții diagnosticați cu infecție activă cu *H.pylori* și diabet zaharat în tratament, comparativ cu un lot martor de pacienți diabetici, în tratament antidiabetic și cu infecție activă *H.pylori* ce nu au făcut tratament de eradicare a *H.pylori*.

7.2. Material și metodă

În al II-lea studiu retrospectiv efectuat în perioada iunie 2014-august 2019 au fost înrolați 133 de pacienți diabetici cu infecție *H.pylori* activă din care 100 pacienți au constituit lotul de studiu și au primit triplă terapie pentru eradicarea *H.pylori* asociată tratamentului antidiabetic, iar 33 de pacienți nu au făcut tripla terapie din diverse motive (economice, personale, etc), dar au continuat tratamentul antidiabetic, fiind considerați lotul martor. La toți cei 133 de pacienți s-au efectuat și au fost urmăriți, atât la internare cât și la 3 și 6 luni de tratament pentru eradicarea *H.pylori*, următorii parametri: glicemia, HbA1c, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceridele, IMC, tensiunea arterială, VSH, microalbuminuria, ureea și creatinina.

Pe baza tuturor rezultatelor obținute de la cei 133 de pacienți la înrolare, la 3 luni respectiv la 6 luni de tratament, s-a efectuat analiza statistică în vederea stabilirii efectului tratamentului de eradicare *H.pylori* în starea de sănătate a pacienților cu diabet.

7.2.1. Analiza statistică a efectului pe care îl are tratamentul pentru *H.pylori* în starea de sănătate a pacienților cu diabet

Testele Fisher au evidențiat inițial ipoteza nulă în cazul indicatorilor glicemie, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TAS, TAD, VSH, albuminurie și uree (p-value > 0,05) și ipoteza alternativă pentru HbA1c, IMC și creatinină (p-value < 0,05). Datele sunt prezentate în Tabelul 6.36.

Tabelul 6.36. Rezultatele aplicării testelor Fisher, la înrolare, la 3 luni respectiv 6 luni de la tratamentul anti *H.pylori* în lotul de studiu versus lotul martor

		Sumă de pătrate	df	F	p-value
glicemie inițial	între grupe	1604.978	1	.637	.426
glicemie_3_luni	între grupe	123.656	1	.113	.737
glicemie_6_luni	între grupe	254.990	1	.151	.698

HbA1c inițial	Între grupe	11501516.530	1	2649.138	.000
HbA1c_3_luni	Între grupe	9255475.409	1	951.881	.000
HbA1c_6_luni	Între grupe	8238645.739	1	833.365	.000
colesterol t inițial	Între grupe	848.514	1	.332	.565
colesterol_t_3_luni	Între grupe	4830.161	1	2.507	.116
colesterol_t_6_luni	Între grupe	13745.590	1	6.136	.015
LDL colesterol inițial	Între grupe	165.664	1	.099	.754
LDL_colesterol_3_luni	Între grupe	3463.350	1	2.928	.089
LDL_colesterol_6_luni	Între grupe	6042.244	1	4.682	.032
HDL colesterol inițial	Între grupe	572.752	1	2.733	.101
HDL_colesterol_3_luni	Între grupe	38.731	1	.222	.638
HDL_colesterol_6_luni	Între grupe	580.145	1	3.994	.048
trigliceride inițial	Între grupe	78.027	1	.007	.933
trigliceride_3_luni	Între grupe	4701.782	1	.722	.397
trigliceride_6_luni	Între grupe	10679.386	1	1.219	.271
IMC inițial	Între grupe	1043908.425	1	288.587	.000
IMC_3_luni	Între grupe	1578959.448	1	1225.581	.000
IMC_6_luni	Între grupe	1137326.566	1	340.583	.000
TA sistolică inițial	Între grupe	.256	1	.001	.981
TA sistolică_3_luni	Între grupe	83.010	1	.351	.555
TA sistolică_6_luni	Între grupe	24.978	1	.118	.732
TA diastolică inițial	Între grupe	342.241	1	2.613	.108
TA diastolică_3_luni	Între grupe	.431	1	.005	.942
TA diastolică_6_luni	Între grupe	8.216	1	.100	.752
VSH inițial	Între grupe	2.899	1	.012	.915
VSH_3_luni	Între grupe	8.461	1	.035	.851
VSH_6_luni	Între grupe	38.375	1	.140	.709
Albuminurie inițial	Între grupe	100.273	1	.290	.591
Albuminurie_3_luni	Între grupe	338.343	1	1.942	.166
Albuminurie_6_luni	Între grupe	1575.783	1	13.921	.000
Uree inițial	Între grupe	94.935	1	.441	.508
Uree_3_luni	Între grupe	384.580	1	1.801	.182
Uree_6_luni	Între grupe	2026.727	1	6.997	.009
Creatinină inițial	Între grupe	1237.278	1	612.161	.000
Creatinină_3_luni	Între grupe	11661.946	1	45.568	.000
Creatinină_6_luni	Între grupe	15360.579	1	46.546	.000

Luând în calcul doar indicatorii ipotezei nule, după primele 3 luni de tratament pentru eradicarea H.pylori, nu au apărut diferențe semnificative statistic pentru nici unul dintre cei 10 parametri care inițial erau egali între loturi. După o perioadă de 6 luni de la

tratament, au apărut diferențe semnificative statistic pentru 3 dintre parametri urmăriți: *colesterolul total, LDL colesterolul și albuminurie*. Pentru restul indicatorilor, tripla terapie nu a determinat variații semnificative statistic între grupuri. Cu toate acestea, s-a observat că mediile altor parametric (glicemia, trigliceride și VSH) s-au îmbunătățit comparativ cu lotul martor.

În Tabelul 6.37. este prezentată variația mediei a 6 parametri urmăriți, pentru cele 2 loturi folosite în studiu, lotul test și lotul martor, după 6 luni de la eradicarea *H. pylori*.

Tabelul 6.37. Nivelul mediu de colesterol total, LDL colesterol, albuminurie, glicemie, trigliceride și VSH la 6 luni de la aplicarea tratamentului

Tratament pentru <i>H.pylori</i>	Colesterol total	LDL colesterol	Albuminurie	Glicemie	Trigliceride	VSH
DA	197.160	113.910	8.455	125.37	155.890	18.120
NU	220.697	129.515	16.424	128.576	176.636	19.364

7.3. Rezultate si discuții

Rezultatele analizei statistice a mediei celor 13 indicatori studiați ne arată restrângerea numărului acestora la 6 parametri: colesterol total, LDL-colesterol, albuminurie, glicemie, trigliceride și VSH. Aceștia s-au îmbunătățit în urma triplei terapii de eradicare a *H.pylori*, cu specificația că primii 3 indicatori au prezentat modificări semnificative statistic.

8. Litiaza biliară

Obiective

Obiectivul specific al studiului a fost compararea parametrilor biologici (glicemie, profilul lipidic, transaminaze, enzime de colestază, bilirubina, circumferința abdominală, IMC) între două loturi, ambele formate din pacienți cu litiază biliară. Un lot a fost compus din pacienți cu infecție cronică activă sau care au trecut prin infecție, dovedită prin prezența anticorpilor anti H.pylori și un lot cu pacienți fără infecție activă și fără anticorpi anti H.pylori, ca dovadă că nu au contractat boala.

8.2. Material și metodă

În perioada iunie 2014 - martie 2019 au fost internați, în Spitalul Militar de Urgență Focșani, 501 pacienți cu litiază biliară. Dintre aceștia, 331 pacienți (66%) au fost negativi, iar 170 pacienți (34%) au fost pozitivi pentru prezența anticorpilor anti H.pylori în sânge.

Din ambele loturi au fost excluși cei cu gastrectomie, diabeticii tratați cu antidiabetice orale sau insulină, cât și diabeticii tratați cu inhibitori de pompă de protoni în ultimii 4 ani, consumatorii de alcool semnificativi, pacienții cu steatoză hepatică, hiperuricemie, hepatită cronică cu virus C, polipi veziculari sau obezitate, cât și femeile multipare sau care utilizau contraceptive orale.

Astfel, din cei 170 de pacienți litiazici pozitivi, au fost excluși 127 pacienți la care s-a considerat drept cauză de litiază biliară, unul din criteriile mai sus enumerate, rămânând în studiu **43** de pacienți aparent fără o cauză litiazică bine definită.

Același model de excludere s-a folosit și în cazul celor 331 de pacienți litiazici seronegativi, din care, pe baza aplicării criteriilor de excludere, au rămas **8** pacienți cu litiază biliară fără ca la aceștia să se identifice o cauză evidentă de formare a calculilor biliari, dintre cele enumerate mai sus.

La toți acești pacienți s-au comparat următorii parametri antropometrici și biologici (Tabelul 8.1. și 8.3. din anexa 8): *vârstă, sex, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride, glicemie, ALT, AST, GGT, bilirubină totală, fosfatază alcalină, circumferința abdominală, IMC.*

Tabelul 8.1. Parametrii antropometrici și biologici ai lotului eligibil de pacienți: vârstă, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, trigliceride, glicemie, ALT, AST, GGT, B.totală, fosfatază alcalină, circumferința abdominală, IMC

Nr. crt.	Vârstă	Colesterol total 140-220 mg/dl	LDL colesterol 0-130 mg/dl	HDL colesterol 30-75 mg/dl	Trigliceride 2-200 mg/dl	Glicemie 60-115 mg/dl	
Valoare medie	63,1	196,9	116,3	53,1	129,3	95,04	
Nr. crt	ALT F:1-31 M:1-41 U/1	AST F:1-31 M:1-37 U/1	GGT F2-38 M2-55 U/1	B.totală 0,3-1,2 mg/dl	Fosfatază alcalină 43-115 U/1	Circumferința abdominală M ≤ 102cm F ≤ 88cm	IMC 20-24,9 kg/m ²
Valoare medie	26,86	23,23	33,74	0,73	77,44	100,72	26,7

Tabelul 8.3. Parametrii biologici și biochimici ai lotului martor: vârstă, sex, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, glicemie, ALT, AST, GGT, B.totală, fosfatază alcalină, circumferința abdominală, IMC

Nr. crt.	Vârstă	Coolest total 140-220 mg/dl	LDL Coolest 0-130 mg/d	HDL Coolest 30-75 mg/dl	Trigl 2-200 mg/dl	Glicemie 60-115 mg/dl	
Valoare medie	70,25	169	104	47,4	143,5	99,75	
Nr. crt	ALT F:1-31 M:1-41 U/1	AST F:1-31 M:1-37 U/1	GGT F2-38 M2-55 U/1	B.totală 0,3-1,2 mg/dl	Fosfatază alcalină 43-115 U/1	Circumferința abdominală M ≤ 102cm F ≤ 88cm	IMC 20-24,9 kg/m ²
Valoare medie	25,5	26,63	32	0,59	85	99,1	26,1

Analiza statistică a datelor

Din analiza mediei tuturor parametrilor amintiți, observăm următoarele: vârsta, trigliceridele, glicemia, fosfataza alcalină și AST, deși au fost în limite normale, au avut valori mai mici la litiazicii H.pylori pozitiv decât la lotul martor care a avut tot valori normale, iar HDL-colesterolul a avut valori mai mari la lotul eligibil, restul analizelor fiind mai crescute la lotul eligibil. Rezultatele cu valori mai mici, inclusiv vârsta în lotul eligibil sugerează existența unei posibile alte cauze de litiază biliară încă neidentificată și anume infecția cu H.pylori; pe de altă parte, înaintarea în vârstă, prin ea însăși poate reprezenta o cauză de litiază biliară.

8.3. Rezultate și discuții

Din cei 501 pacienți litiazici internați în Spitalul Militar de Urgență Focșani, în perioada iunie 2014 - martie 2019, au fost identificați 43 pacienți (**8,6%**) cu anticorpi pentru H.pylori prezenți la care încercăm să demonstrăm drept cauză a litiazei biliare, infecția cu H.pylori și 8 pacienți (**1,6%**) fără o cauză identificabilă de litiază biliară.

Rezultatele au arătat următoarele:

- vârsta medie este mai mică la lotul de cercetare;

- cei 43 pacienți din lotul de cercetare sunt de 5 ori mai numeroși decât cei din lotul martor deși provin dintr-un lot de 2 ori mai mic decât lotul din care provin martorii sugerând puternic rolul etiologic al H.pylori pentru litiaza biliară;
- un caz clinic extrem de elocvent care a aparținut lotului în studiu a fost prezentat „in extenso” în cuprinsul lucrării;
- în ceea ce privește profilul lipidic la cele două loturi, observăm următoarele:
 - media HDL-colesterol este mai mare în lotul de litiazici pozitivi, având rol protectiv mai mare decât în lotul martor;
 - media trigliceridelor este mai mică în cazul lotului de cercetare;
- media glicemiilor este mai mică în cadrul lotului de cercetare comparativ cu lotul martor;
- în cazul enzimelor de colestază, fosfataza alcalină a prezentat o valoare a mediei mai mică în cazul lotului de cercetare.

9. Concluzii și contribuții personale

În urma acestui amplu studiu putem conchide următoarele:

- aproximativ 9,4 % (64 pacienți) din 681 pacienți cu infecție activă H.pylori au prezentat anemie feriprivă și deficit de fier fără anemie având drept cauză infecția cu H.pylori;
- tratamentul de eradicare al H.pylori la pacienții cu anemie feriprivă și deficit de fier a avut efect favorabil asupra parametrilor hematologici (Hb, HCT, VEM, sideremie și feritină) la un procent de 32 % din pacienții studiați, încă din primul trimestru, după administrarea tratamentului de eradicare;
- adăugarea, la tratamentul de eradicare, a suplimentelor de fier, a demonstrat rezultate mai bune la 6 luni în remediarea parametrilor hematologici la cei care au folosit ambele tipuri de terapii;
- la toți pacienții cu anemie feriprivă fără o cauză etiologică evidentă (sângerare gastro-intestinală, diete inadecvate), este necesară investigarea infecției cu H.pylori și tratamentul acesteia când este prezentă;
- aproximativ 3,1% (21 pacienți) din pacienții cu infecție activă cu H.pylori au prezentat PTI;
- tratamentul de eradicare al H.pylori a dus la normalizarea sau îmbunătățirea trombocitopeniei în 47,6 % din cazurile cu PTI (10 din 21 de pacienți);
- prin formula enunțată mai sus, până la 60,19% dintre pacienții unei populații cu PTI pot fi vindecați la 6 luni de la tripla terapie;
- studiul a demonstrat rolul infecției cu H.pylori ca factor etiologic în producerea PTI;
- aproximativ 6,3% (43 de pacienți) au prezentat deficit de vitamina B12 cu/fără anemie datorat infecției cu H.pylori;
- terapia de eradicare a H.pylori la pacienții cu deficit de B12 cu/fără anemie a avut efect de ameliorare sau normalizare asupra VEM, vit B12, Hb și HCT după terapia de eradicare;
- infecția cu H.pylori poate fi considerată etiologică în producerea deficitului de B12;
- toți pacienții cu deficit de vitamina B12 cu/fără anemie trebuie investigați pe linia unei infecții active cu H.pylori;
- în cazul infecției dovedite cu H.pylori, pacienții vor primi terapie de eradicare a acesteia;

- **3,45%** (133 pacienți) din 3849.pacienți diabetici internați în perioada iunie 2014 - august 2019 în Spitalul Militar de Urgență Focșani au avut infecție activă cu H.pylori;

- 6 indicatori (glicemia, colesterolul total, LDL-colesterolul, trigliceridele, VSH și albuminuria pe 24 de ore) au prezentat evoluție favorabilă după tripla terapie de eradicare a infecției active cu H.pylori în comparație cu indicatorii lotului martor;

- toți pacienții cu infecție activă H.pylori trebuie monitorizați metabolic (glicemie, HbA1c, profil lipidic, VSH și albuminuria pe 24 de ore);

- toți pacienții cu diabet zaharat ar putea beneficia de diagnosticul infecției active cu H.pylori urmat de tratamentul acesteia pentru evitarea complicațiilor macro și microvasculare;

- bolnavii cu litiază biliară seropozitivi pentru H.pylori, ce au făcut obiectul studiului, au fost de cel puțin 5 ori mai numeroși decât cei din lotul martor seronegativi pentru H.pylori (43 vs 8 pacienți) după ce s-au exclus toate cauzele cunoscute care determină formarea calculilor biliari;

- nivelul seric al HDL-colesterolului este mai mare la pacienții seropozitivi cu litiază biliară arătând un rol protectiv mai mare decât la lotul martor, sugerând indirect rolul declanșator al infecției cu H.pylori în formarea calculilor biliari;

- trigliceridele și glicemia sunt ușor mai scăzute la lotul eligibil decât la cel martor, sugerând din nou, indirect, rolul declanșator al infecției cu H.pylori în formarea calculilor biliari;

- infecția cronică cu H.pylori favorizează apariția calculilor biliari; din acest motiv, toți pacienții, cu H.pylori prezent, ar trebui tratați împotriva acestui microorganism care reprezintă o cauză de apariție a litiazei biliare.

Dacă în ceea ce privește anemia prin deficit de fier și PTI, studiile au devenit din ce în ce mai frecvente, atunci când vorbim despre deficitul de vitamina B12, DZ tip 2 și litiaza biliară, studiile în literatura medicală sunt extrem de rare, cvasinecunoscute.

Lucrarea de față este importantă și utilă în cazul pacienților cu deficit de fier (fără explicații cunoscute), PTI, deficit de vitamina B12 sau diabet zaharat de tip 2, pentru ca aceștia să fie suspectați, detectați și tratați pentru infecția cu H.pylori.

În ceea ce privește litiaza biliară, aceasta fiind o boală frecventă la nivel de populație, interesul pentru rolul etiopatogenic al infecției cu H.pylori devine stringent și important în practica medicală. Având în vedere complicațiile chirurgicale ale bolii, înțelegem și rolul tratamentului profilactic al infecției cu H.pylori la segmentul de pacienți la care nici un alt factor de risc pentru producerea litiazei biliare nu este incriminat.

Lucrarea prezentată poate avea un răsunet pozitiv medical asupra speranței de viață, a calității vieții, precum și a unor indicatori economici legați de medicina muncii privind descoperirea și tratarea acestor pacienți (reducerea numărului de zile absente de la serviciu, creșterea productivității muncii desfășurate de fiecare persoană).

Fiind un câmp vast de cercetare aflat la început de drum, există probleme care necesită aprofundarea ulterioară a cercetării începute prin prezenta lucrare; fac aici referire la ameliorarea unor tehnici de diagnostic pentru a deveni mai rapide și mai sigure în detectarea infecției și chiar a investigării unor patologii noi (ateroscleroza, migrena, sindromul Raynaud primar, demența Alzheimer, boala Parkinson, rozaceea, etc) încă neclare etiologic. Această preocupare ar reprezenta o nouă direcție în care trebuie să continue cercetarea.

Bibliografie selectivă

1. Germán Campuzano-Maya. Hematologic manifestations of Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol.2014 20(36): 12818-12838.
2. Tudose A.M., Popescu A.L., Cherana G., Jinga V., Bala V.D. Manifestări extradigestive ale infecției cu Helicobacter Pylori. Medicină Internă, 2012, 4.
3. Prelipcean CC; Mihai C; Gogălniceanu P; Mitrică D; Drug VL; Stanciu C Extragastic manifestations of Helicobacter pylori infection. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2007; 111(3):575-83.
4. Popescu D., AndronescuD., Babes P.A. The association between Helicobacter pylori infection and liver and biliary tract disorders. Curr Health Sci J. 2018; 44(2):186-191.
5. Jaba E. Statistica. Ediția a treia, Editura Economică. 2002

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Decebal Popescu**, Petru Aurel Babes, Dan Andronescu. Association between Helicobacter Pylori infection and insulin resistance: a systematic review. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2017; 24(2):149-154
2. **Decebal Popescu**, Dan Andronescu, Petru Aurel Babes. The association between Helicobacter pylori infection and liver and biliary tract disorders. Current Health Sciences Journal. 2018; 44(2): 186-191.
3. **Decebal Popescu**, Dan Andronescu, Petru Aurel Babes. Clinical-Therapeutic Correlations in Patients with Iron Deficiency and Helicobacter Pylori Infection. Modern Medicine 2021, 29(2): 161-166