

The role of non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the occurrence of CVDs through measuring carotid intima-media thickness

Tahereh Fakharian¹, Shima Heydari², Ghodsiyeh Azarkar,³ Ali reza Ehsan bakhsh³

Background and Aim: A lot of studies is done about various components of the metabolic syndrome in association with non-alcoholic fatty liver due to increasing carotid intima media thickness as a risk factor of cardiovascular diseases. But few studies have been done on the role of non-alcoholic fatty liver as an independent risk factor for carotid intima media thickening. The present study aimed at evaluating the effect of non-alcoholic fatty liver on the extent of carotid intima media thickness, as a risk factor for atherosclerosis.

Materials and Methods: In the current study, mean thickness of carotid intima media was measured in 105 patients divided into three equal groups. Two groups included patients with mild to severe fatty liver with or without cardiovascular risk factors, respectively. The third group was the control one. The obtained data was fed into SPSS software (V:22) using ANOVA and Tukey test at $\alpha=0.05$.

Results: It was found that the thickness of the right carotid intima media in the control group was 0.5 ± 0.09 , but in the fatty liver groups ,with or without a risk factor, it was 0.26 ± 0.08 ; respectively. But, in the left carotid intima media in the control groups having the same condition it was 0.8 ± 0.18 and 0.82 ± 0.26 , respectively.

P value revealed that mean thickness of the right carotid intima media and the left one in the control groups was significantly less than that of fatty liver groups with or without risk factor.

Conclusion: Fatty liver disease leads to atherosclerotic arteries and thickening of the carotid artery as an indicator of atherosclerotic intima media, which is even visible when a mild degree of fatty liver is concerned.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease, Carotid artery, Atherosclerotic carotid intima media thickness.

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2017; 24 (1): 63-72.

Received: April 12, 2016

Accepted: August 27, 2016

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Birjand university of Medical Sciences, Birjand, Iran.

² **Corresponding Author;** Member of Student Research Committee, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. Email: shima.heyadi_b83@yahoo.com Tel: +98 5632381532 Fax: +98 5632381532

³ Department of Radiology, Faculty of Medicine, Birjand university of Medical Sciences, Birjand, Iran.

بررسی نقش کبد چرب بر خطر بیماری‌های قلبی - عروقی از طریق اندازه‌گیری ضخامت انتیامدیای شریان کاروتید

ظاهره فخاریان¹، شیما حیدری²، قدسیه آذرکار³، علیرضا احسان‌بخش³

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات زیادی در زمینه اجزای مختلف سندرم متابولیک در همراهی با کبد چرب غیر الکلی و ارتباط آن با افزایش ضخامت انتیامدیای شریان کاروتید به‌عنوان یک عامل خطر بیماری‌های قلبی انجام شده است؛ ولی در ارتباط با نقش کبد چرب غیر الکلی به‌عنوان یک عامل خطر مستقل در افزایش ضخامت انتیامدیای شریان کاروتید، مطالعات کمی انجام شده است. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی اثر کبد چرب غیر الکلی بر روی ضخامت انتیامدیای شریان کاروتید به‌عنوان یک عامل خطر آترواسکلروز بود.

روش تحقیق: در این مطالعه مورد-شاهدی، ضخامت انتیامدیای کاروتید راست و چپ در 105 نفر با پروب 5-7 MHz اندازه‌گیری شد. افراد مورد مطالعه، در سه گروه 35 نفری شامل دو گروه بیماران دارای درجه خفیف تا شدید کبد چرب غیر الکلی با و بدون عوامل خطر قلبی و یک گروه شاهد قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های ANOVA و تست توکی، با استفاده از نرم‌افزار SPSS (ویرایش 22) تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: طبق نتایج به‌دست‌آمده، میانگین ضخامت لایه انتیامدیا راست در گروه شاهد $09/0 \pm 0/05$ ، در گروه کبد چرب با عامل خطر $0/22 \pm 0/75$ و در گروه کبد چرب بدون عامل خطر $0/26 \pm 0/80$ و میانگین ضخامت لایه انتیامدیا چپ در گروه شاهد $0/13 \pm 0/52$ ، در گروه کبد چرب با عامل خطر $0/18 \pm 0/80$ و در گروه کبد چرب بدون عامل خطر $0/26 \pm 0/82$ بود. طبق این یافته‌ها، میانگین ضخامت لایه انتیامدیا راست و چپ در افراد گروه شاهد با افراد گروه کبد چرب با عامل خطر و بدون عامل خطر در سطح $P < 0/01$ اختلاف معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: بیماری کبد چرب می‌تواند در افزایش ضخامت لایه انتیامدیای شریان کاروتید به‌عنوان یک شاخص آترواسکلروز نقش داشته باشد. این مسأله حتی در درجات خفیف کبد چرب نیز قابل مشاهده است.

واژه‌های کلیدی: بیماری کبد چرب غیر الکلی، شریان کاروتید، آترواسکلروز، ضخامت انتیامدیای کاروتید

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. 1396؛ 24 (1): 63-72.

دریافت: 1395/01/24 پذیرش: 1395/06/06

¹ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

² نویسنده مسئول: عضو کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: بیرجند - بیمارستان ولیعصر - گروه بیماری‌های داخلی

تلفن: 05632381532 شماره: 05632381532 پست الکترونیکی: shima.heyadi_b83@yahoo.com

³ گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

کبد چرب غیرالکلی، شایع‌ترین بیماری کبدی و یکی از شایع‌ترین اختلالات جسمی در جوامع توسعه‌یافته می‌باشد که به‌عنوان یکی از عوامل مختل‌کننده عملکرد کبد شناخته شده است. سیر بیماری در بیشتر اوقات خوش‌خیم بوده و گاهی باعث التهاب کبد و فیروز می‌شود و حتی ممکن است در نهایت به‌سمت سیروز پیشرفت کند. کبد چرب غیر الکلی، وضعیت بسیار شایعی است که با انفیلتراسیون چربی در سلول‌های کبدی مشخص می‌شود و مشابه آسیب ناشی از الکلی است؛ اما در بیمارانی رخ می‌دهد که سوء مصرف الکلی ندارند (1). شیوع کبد چرب غیر الکلی در جامعه، 14 تا 23 درصد تخمین زده می‌شود که این رقم در افراد چاق و دیابتی نوع 2 بالاتر بوده و به 70 تا 90 درصد می‌رسد (2).

با توجه به اینکه کبد چرب غیرالکلی، یک وضعیت خوش‌خیم است، معمولاً بدون علامت بوده و به‌صورت اتفاقی در بررسی‌های تصویربرداری و یا در بررسی علت افزایش آنزیم‌های کبدی تشخیص داده می‌شود. به همین سبب است که کبد چرب غیر الکلی، مدت‌ها به‌عنوان یک یافته تصادفی تلقی می‌شد و اخیراً مورد توجه فزاینده قرار گرفته است (3). دقیق‌ترین روش تشخیصی NAFLD، بیوپسی کبد است؛ اما ملاحظات اخلاقی و پزشکی، استفاده از آن را در بیماران محدود می‌سازد. افزایش آنزیم‌های کبدی به‌طور شایع در این بیماران یافت می‌شود، اما ویژگی این تست‌ها پایین است. بنابراین ارزیابی بالینی NAFLD معمولاً بر اساس ترکیبی از یافته‌های سونوگرافی و تست‌های آزمایشگاهی صورت می‌پذیرد.

مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که نتایج اولتراسونوگرافی به‌خوبی با یافته‌های هیستولوژیک انفیلتراسیون چربی همبستگی دارند؛ پس سونوگرافی به‌تنهایی می‌تواند نشانگر درجه انفیلتراسیون چربی در کبد باشد. در مطالعه‌ای که در شهر اصفهان در سال 1386 روی دانش‌آموزان 6 تا 18 سال انجام شد، شیوع کبد چرب

غیرالکلی 16/9% گزارش گردید (4). در سال‌های اخیر مطالعاتی در مورد ارتباط کبد چرب و آترواسکلروزیس انجام شده است که نتایج این مطالعات، حاکی از ارتباط کبد چرب غیرالکلی با آترواسکلروزیس عروق کرونری می‌باشد (5). کبد چرب با افزایش خطر بیماری‌های قلبی- عروقی همراهی دارد.

افزایش در ضخامت لایه اینتیمیا مدیا شریان کاروتید و تنگی شریان کاروتید مشترک ثانویه به پلاک‌های کاروتید، نشانگرهای آترواسکلروزیس هستند. امروزه روش‌های مختلفی برای ارزیابی و بررسی آترواسکلروزیس شریان کاروتید و بررسی ضایعات داخل شریان وجود دارد. یکی از این روش‌ها اولتراسونوگرافی و اندازه‌گیری ضخامت دیواره شریان کاروتید است که با IMT^1 (ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید) ارزیابی می‌شود که مناسب و غیر تهاجمی و روش اقتصادی‌تری است. بررسی‌ها نشان داده است که ضخامت شریان کاروتید، یک پارامتر معتبر برای آترواسکلروز ساب‌کلینیکال در مراحل اولیه است و می‌تواند پیشگویی‌کننده خطر انفارکتوس قلبی و سکته در بیماران باشد (6). در مطالعه مقطعی Targher و همکاران (2006)، آترواسکلروز کاروتید در بیماران مبتلا به NAFLD یافت شد و ضخامت انتیمامدیای کاروتید با شدت آسیب کبدی مرتبط دانسته شد (7).

در مطالعات Sookoian در آرژانتین و Karakurt و همکاران در ترکیه، در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نسبت به افراد سالم، ضخامت آنتیما-مدیا افزایش یافته و پلاک‌های آترواسکلروتیک در عروق کاروتید داشتند (8).

سیستانی و همکاران (2013) در مطالعه‌ای تحت عنوان بررسی میانگین ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید مشترک در مبتلایان کبد چرب غیر الکلی درجه متوسط تا شدید، به این نتیجه رسیدند که مبتلایان کبد چرب غیر الکلی در معرض خطر بیشتری برای آترواسکلروز و بیماری قلبی-

¹ Intima-Media Thickness (IMT)

چنین مطالعه کاملی در بررسی مطالعات انجام شده احساس می‌شود. در این مطالعه خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب، به صورت مستقل از دیگر عوامل خطر مهم قلبی، از طریق اندازه‌گیری ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید به عنوان معیاری از وضعیت قلبی-عروقی بررسی شد و با گروه کنترل و گروه مبتلا به کبد چرب همراه با سایر عوامل خطر قلبی-عروقی مقایسه گردید.

روش تحقیق

این مطالعه یک مطالعه موردی-شاهدی است که در سال 1394 انجام شد. جمعیت مورد مطالعه از بین بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه گوارش در سطح شهر بیرجند و در محدوده سنی بین 20 تا 60 سال انتخاب شد.

طبق نتایج مطالعه سیستمی و همکاران (9) بر اساس میانگین ضخامت انتیمامدیای کاروتید در گروه‌های شاهد بدون داشتن علائم سندروم متابولیک و گروه مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با اطمینان 95% و توان 80% بر طبق فرمول مقایسه میانگین‌ها در دو گروه مستقل، حداقل حجم نمونه تعداد 32 نفر در هر گروه به دست آمد. بر این اساس جمعیت مورد مطالعه شامل سه گروه 35 نفری به شرح ذیل تعیین گردید: افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی همراه با سایر عوامل خطر قلبی-عروقی که حداقل یکی از بیماری‌های دیابت، هایپرتانسیون و یا دیس‌لیپیدمی را داشتند (گروه a)؛ افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بدون سایر عوامل خطر قلبی-عروقی (گروه b) و گروه شاهد (گروه c) که شرایط ورود به مطالعه را داشتند.

گروه شاهد از بین افراد مراجعه‌کننده و با همسان‌سازی از نظر سن و جنس به صورت غیر تصادفی انتخاب شدند. این افراد توسط سونولوژیست واحد، با استفاده از پروپ 3 تا 5 MHz، تحت بررسی سونوگرافی کبد قرار گرفتند و درجه شدت کبد چرب آن بر اساس میزان اکوژنیسیته کبد در سونوگرافی مشخص شد.

عروقی قرار دارند (9). در مطالعه Poanta (2011) در بررسی 56 بیمار با دیابت تیپ دو، مشخص شد 38 بیمار همزمان دچار استئوهپاتیت بودند که به طور محسوس تری‌گلیسرید، کلسترول، فشارخون و توده بدنی بالاتری نسبت به بقیه داشتند؛ ولی تفاوت معناداری در ارتباط با ضخامت شریان کاروتید مشاهده نشد (10). در مطالعه مورد-شاهدی Aygun و همکاران (2008) در ترکیه در بررسی 40 بیمار مبتلا به استئوهپاتیت اثبات شده از طریق بیوپسی و سندرم متابولیک، ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (11). در بررسی‌های بیماران مبتلا به استئوهپاتیت در ایتالیا و آلمان، ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد (6، 12). در مطالعه Pacifico و همکاران (2008) در بررسی 62 بچه چاق، بچه‌هایی که همزمان با چاقی دچار کبد چرب غیرالکلی بودند، ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید بالاتری نسبت به بچه‌های چاق بدون کبد چرب داشتند (13). رضامند و همکاران (2012)، مطالعه‌ای مقطعی-تحلیلی بر روی 55 بیمار کبدی تحت عنوان ارتباط یافته‌های سونوگرافی و آزمون‌های کبدی با شاخص ضربانی شریان مغزی-میانی و بازیلار در مبتلایان کبد چرب غیرالکلی انجام دادند. نتایج نشان داد، شاخص ضربانی در شریان قاعده‌ای و مغزی میانی، تفاوت معنی‌داری با مقادیر نرمال نداشت (14). در مطالعه محمدی و همکاران (2011)، نتایج نشان داد که ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید و سایر عوامل خطر مرتبط با سندرم متابولیک، به طور معنی‌داری در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (15).

با توجه به اینکه کبد چرب، بیشتر در بیماران دارای دیگر عوامل خطر قلبی-عروقی از قبیل: هایپرتانسیون، دیس‌لیپیدمی و دیابت رخ می‌دهد، مشخص نیست که این افزایش خطر قلبی در زمینه کبد چرب است و یا صرفاً یک همراهی و معلول دیگر عوامل خطر قلبی-عروقی بوده که با شیوع بیشتری در بیماران کبد چرب دیده می‌شود. فقدان

سپس توزیع نرمال داده‌های کمی با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که تمامی متغیرها به جز ضخامت لایه اینتیمامدیا کاروتید، از توزیع نرمال برخوردار بودند. سپس اطلاعات بر حسب روابط یا همراهی‌های احتمالی، با استفاده از آزمون ANOVA و تست توکی در سطح آلفای مساوی 0/05 تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، 105 نفر در قالب سه گروه 35 نفری مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه کبد چرب بدون عامل خطر 22 (9/62%) نفر مرد و 13 (1/37%) نفر زن بودند. در گروه کبد چرب با سایر عوامل خطر 23 (7/65%) نفر مرد و 12 (3/34%) نفر زن و در گروه شاهد 21 (60%) نفر مرد و 14 (40%) نفر زن بودند.

از نظر شدت کبد چرب، در گروه کبد چرب بدون عامل خطر 20 (1/57%) نفر گرید یک، 13 (1/37%) نفر گرید دو و 2 (7/5%) نفر گرید سه داشتند و در کبد چرب با سایر عوامل خطر 15 (9/42%) نفر گرید یک، 17 (6/48%) نفر گرید دو و 3 (6/8%) نفر گرید سه داشتند که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین توزیع فراوانی شدت کبد چرب در دو گروه مورد مطالعه به دست نیامد ($P=0/49$).

نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که میانگین شاخص توده بدن در حداقل دو گروه از سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشت ($P<0/001$)؛ ولی میانگین سن در افراد سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/41$). نتیجه آزمون تعقیب رنج توکی نشان داد که میانگین شاخص توده بدن در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P<0/001$) (جدول 1).

نتیجه آزمون تعقیب رنج توکی نشان داد که میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در افراد گروه a (کبد

کبد چرب درجه 1 (خفیف): افزایش متوسط اکوژنیسیته کبد در سونوگرافی، به‌طوری که دیافراگم و حاشیه عروق اینترهپاتیک به‌وضوح مشاهده می‌شود.

کبد چرب درجه دو (متوسط): افزایش متوسط اکوژنیسیته کبد در سونوگرافی در حالیکه دیافراگم و حاشیه عروق اینترهپاتیک اندکی ضعیف مشاهده می‌شوند.

کبد چرب درجه سه (شدید): افزایش قابل توجه اکوژنیسیته کبد در سونوگرافی در حالی که دیافراگم و حاشیه عروق اینترهپاتیک به‌سختی مشاهده شده و یا اصلاً قابل رؤیت نیستند.

همچنین ضخامت اینتیمامدای شریان کاروتید مشترک راست، با دستگاه high resolution و پروب 5-7 linear MHz (شرکت سامسونگ -مدیسون، کره) اندازه‌گیری شد. افراد برای مطالعه سونوگرافی کاروتید اکستراکرنیال گردنی دو طرف، در وضعیت خوابیده و راحت قرار داده شدند.

IMT در قسمت دیستال شریان کاروتید مشترک راست و چپ، در حدود دو سانتیمتری بولب به‌صورت فاصله از لبه اولین خط اکوژن تا لبه دومین خط اکوژن محاسبه شد. اندازه نرمال IMT معادل 0/7 میلی‌متر در نظر گرفته شد.

از تمام افراد در بدو ورود به مطالعه رضایت آگاهانه گرفته شد. هر یک از افراد مورد مطالعه، پرسشنامه‌ای شامل مشخصات فردی از جمله: سن، جنس، قومیت، وضعیت تأهل، استعمال سیگار یا در معرض دود سیگار بودن و مصرف الکل تکمیل نمودند. همچنین فشارخون افراد مورد مطالعه، در دو مرحله به فاصله نیم‌ساعت، توسط فشارسنج جیوه‌ای اندازه‌گیری شد. قد و وزن برای محاسبه BMI¹ اندازه‌گیری شد و یک سری آزمایش‌ها شامل نمونه خون وریدی برای قند ناشتا، کلسترول توتال HDL، LDL و آنزیم‌های کبدی شامل: ALP، ALT و AST توسط آزمایشگاه معتبر به‌عمل آمد.

درنهایت داده‌ها در نرم‌افزار SPSS (نسخه 22) وارد شد؛

¹ Body Mass Index

جدول 1- مقایسه میانگین فشارخون شاخص توده بدن، سن سیستولیک و دیاستولیک در افراد سه گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	میانگین±انحراف استاندارد	F	df	P
شاخص توده بدن	a	3/46±26/75	32/72	(2 و 102)	<0/001
	b	4/13±27/68			
	c	2/17±21/66			
سن	a	8/31±42/94	0/91	(2 و 102)	0/41
	b	9/71±40/00			
	c	9/34±41/60			
فشار خون سیستولیک	a	10/25±134/57	53/60	(2 و 102)	<0/001
	b	6/73±118/43			
	c	10/46±112/29			
فشار خون دیاستولیک	a	11/85±84/14	21/97	(2 و 102)	<0/001
	b	8/52±72/43			
	c	10/72±68/14			

معنی داری کمتر و میانگین HDL در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به طور معنی داری بیشتر بود ($P<0/001$). همچنین میانگین قندخون در افراد گروه a نسبت به افراد گروه b و c به طور معنی داری بیشتر بود ($P<0/001$).

نتیجه آزمون کروسکال والیس در جدول 3 نشان داد که میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا راست و چپ در حداقل دو گروه از سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری داشت ($P<0/001$); به طوری که میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا راست و چپ در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به طور معنی داری کمتر بود ($P<0/001$). میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا راست و چپ در افراد گروه a و b تفاوت معنی داری نداشت. با توجه به نتایج حاصل از جدول 4 میانگین ضخامت انتیمامدیا شریان کاروتید در گریدهای مختلف افراد مبتلا به کبد چرب تفاوت معنی داری نداشت ($P<0/05$).

چرب بدون عامل خطر) نسبت به افراد گروه b (کبد چرب با سایر عوامل خطر) و c (شاهد) ($P<0/001$) و همچنین میانگین فشارخون سیستولیک در افراد گروه b نسبت به افراد گروه c به طور معنی داری بیشتر بود ($P=0/02$) (جدول 1).

نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که میانگین آنزیمهای AST و ALT در حداقل دو گروه از سه گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی داری داشت ($P<0/001$); ولی میانگین ALP در افراد سه گروه تفاوت معنی داری نداشت ($P=0/27$) (جدول 2). نتیجه آزمون تعقیب رنج توکی نشان داد که میانگین آنزیمهای AST و ALT در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به طور معنی داری کمتر بود ($P<0/001$). نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک طرفه همچنین نشان داد که میانگین LDL، HDL و قندخون در حداقل دو گروه از سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری داشت ($P<0/001$); ولی میانگین کلسترول در افراد سه گروه تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/06$) (جدول 2).

نتیجه آزمون تعقیب رنج توکی نشان داد که میانگین LDL در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به طور

جدول 2- مقایسه میانگین آنزیم‌های کبد چرب و پروفایل‌های چربی خون (LDL، HDL، کلسترول) و قند خون در افراد سه گروه

متغیر	گروه	میانگین ± انحراف استاندارد	سطح معنی‌داری
AST	a	15/94±34/77	<0/001
	b	13/24±34/37	
	c	4/10±17/83	
ALT	a	27/85±57/60	<0/001
	b	27/83±54/94	
	c	4/55±14/26	
ALP	a	61/23±214/40	0/27
	b	70/05±201/88	
	c	64/45±227/37	
LDL	a	31/49±118/54	0/002
	b	31/94±124/86	
	c	15/01±102/20	
HDL	a	5/67±39/89	<0/001
	b	5/23±42/03	
	c	6/91±46/17	
کلسترول	a	43/42±203/14	0/06
	b	35/46±210/60	
	c	24/68±190/43	
قند خون	a	40/72±121/23	<0/001
	b	9/65±89/74	
	c	6/71±89/40	

در محاسبه نتایج جدول، از آزمون رنج توکی استفاده شده است.

جدول 3- مقایسه میانگین ضخامت لایه انتی‌مامدیا شریان کاروتید راست و چپ در افراد سه گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	میانگین ± انحراف استاندارد	سطح معنی‌داری
ضخامت لایه انتی‌مامدیا راست	a	0/22±0/75	<0/001
	b	0/26±0/80	
	c	0/09±0/50	
ضخامت لایه انتی‌مامدیا چپ	a	0/18±0/80	<0/001
	b	0/26±0/82	
	c	0/13±0/52	

جدول 4- مقایسه میانگین ضخامت شریان کاروتید راست و چپ بر حسب گرید کبد چرب

سطح معنی‌داری	میانگین ضخامت ± انحراف استاندارد	تعداد	گرید کبد چرب	متغیر
0/11	0/22±0/72	35	I	ضخامت شریان کاروتید راست
	0/25±0/85	30	II	
	0/24±0/78	5	III	
0/7	0/22±0/79	35	I	ضخامت شریان کاروتید چپ
	0/21±0/83	30	II	
	0/32±0/84	5	III	

بحث

در این مطالعه افراد دارای کبد چرب همراه با سایر عوامل خطر بیماری قلبی (a) که مؤثر بر ضخامت شریان هستند، در یک گروه و افراد دارای کبد چرب بدون سایر عوامل خطر قلبی (b) که فقط در بعضی موارد BMI بالا داشتند، در یک گروه قرار گرفتند. این امر کمک می‌کند تا به‌طور واضح‌تر بتوان نقش کبد چرب را در افزایش ضخامت انتی‌مامدیای شریان کاروتید ارزیابی و با گروه شاهد (c) مقایسه کرد.

در این مطالعه، ضخامت انتی‌مامدیای کاروتید (IMT) در بین بیماران کبد چرب درجه خفیف تا شدید که از طریق سونوگرافی به‌عنوان یک روش غربالگری ارزان و در دسترس مشخص شد، با گروه شاهد مقایسه گردید. مطالعه حاضر مشابه با مطالعه Amarapurkar و همکاران نشان داد که این بیماری در افراد با سندرم متابولیک (چاقی مرکزی، فشار خون بالا، افزایش چربی خون و دیابت) شایع‌تر است (16).

در این مطالعه از نظر شاخص توده بدنی (BMI) 8/6 درصد افراد گروه a و 37/1 درصد افراد گروه b، شاخص توده بدن بیشتر از 30 داشتند؛ یعنی در گروه b یک سوم افراد «لاغر»، یک سوم افراد دارای «اضافه وزن» و تقریباً یک سوم افراد «چاق» بودند. بنابراین بیماری کبد چرب در افراد لاغر و بدون سندرم متابولیک هم مشاهده می‌شود. از طرفی

سیستانی و همکاران نیز ALT در گروه کبد چرب نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری داشت (9). در مطالعه Wang و همکاران نیز به ارتباط ALT با بیماری‌های قلبی - عروقی اشاره شد (17).

در این مطالعه ضخامت انتی‌مادیای کاروتید (IMT) در بین بیماران کبد چرب درجه خفیف تا شدید (که از طریق سونوگرافی به‌عنوان یک روش غربالگری ارزان و در دسترس مشخص شد)، با گروه شاهد مقایسه گردید. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که ضخامت لایه انتی‌مادیا راست و چپ در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری کمتر بود. این نتیجه منطبق بر نتیجه مطالعه صناعی سیستانی و همکاران بود که NAFLD را با افزایش IMT مرتبط دانستند (9). نتایج مطالعه Shaikh و همکاران (2013) نشان داد که ضخامت انتی‌مادیای شریان کاروتید و BMI در گروه بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت (18). این مهم به‌نوبه خود نشانگری از آترواسکلروز ژنرالیزه زودرس می‌باشد و در واقع بدان معنی است که این بیماران در معرض خطر بیشتر آترواسکلروز زودرس هستند؛ بنابراین خطرات قلبی - عروقی بیشتری این بیماران را تهدید می‌کند. از طرفی میانگین ضخامت لایه انتی‌مادیا راست و چپ بین دو گروه a و b معنی‌داری نداشت. این مطلب بیانگر این است که بیماری کبد چرب غیر الکلی می‌تواند با افزایش ضخامت شریان کاروتید ارتباط داشته باشد. میانگین ضخامت انتی‌مادیا شریان کاروتید در گریدهای مختلف افراد مبتلا به کبد چرب تفاوت معنی‌داری نداشت.

مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که علت اصلی مرگ و میر بیماران مبتلا به NAFLD، حوادث قلبی - عروقی می‌باشد. بنابراین بیماری کبد چرب می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی را افزایش دهد. مطالعه‌ای در سوئد بر روی 129 بیمار با NAFLD نشان داد که بیماران با NASH، مورتالیتی بیشتری به‌دلیل بیماری‌های قلبی - عروقی نسبت به گروه

با وجود شیوع پایین‌تر NAFLD در بیماران چاقی که از نظر متابولیک سالم بودند نسبت به بیماران چاقی که از نظر متابولیک اختلال داشتند، شیوع کبد چرب در بیماران چاق و دارای اضافه وزن نسبت به افراد لاغر دو برابر بود. به‌طور کلی BMI افراد گروه a و b بالاتر از افراد گروه c بود که این از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را بین افراد سه گروه مورد مطالعه ایجاد نکرد.

از نظر توزیع فراوانی شدت کبد چرب، 5/7 درصد افراد گروه a و 8/6 درصد افراد گروه b، کبد چرب گرید III داشتند و بقیه افراد گروه‌های a و b کبد چرب گرید I و II داشتند. از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری بین توزیع فراوانی شدت کبد چرب در افراد دو گروه a و b مورد مطالعه به‌دست نیامد. در این مطالعه میانگین فشارخون سیستولیک و دیاستولیک در افراد گروه a نسبت به افراد گروه b و c و همچنین میانگین فشارخون سیستولیک در افراد گروه b نسبت به افراد گروه c به‌طور معنی‌داری بیشتر بود.

میانگین قندخون در افراد گروه a با توجه به اینکه تعدادی از افراد این گروه دیابت داشتند، نسبت به افراد گروه b و c به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. میانگین LDL در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری کمتر و میانگین HDL در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. با توجه به یافته‌های ذکرشده، می‌توان نتیجه گرفت که با وجود اینکه افراد گروه b به‌طور تعریف‌شده هایپرتانسیون یا دیس‌لیپیدمی نداشتند، ولی نسبت به گروه نرمال از فشار خون و LDL بالاتری برخوردار بودند که ممکن است بیانگر این موضوع باشد که این افراد استعداد بیشتری برای ابتلا به سایر عوامل خطر قلبی دارند.

در این مطالعه میانگین آنزیم‌های ALT و AST در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری کمتر بود که به‌خصوص بالاتر بودن ALT می‌تواند مطرح‌کننده یک پروسه التهابی کبدی در NAFLD باشد؛ البته میانگین ALP در افراد سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه صناعی

بود. این تحقیق بیان می‌کند کبد چرب غیرالکلی می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر در ایجاد آترواسکلروزیس شریان کاروتید، باعث افزایش بروز بیماری‌های قلبی گردد. بنابراین، پیشگیری، شناسایی و درمان به‌موقع آترواسکلروزیس در عروق کاروتید افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، می‌تواند باعث کاهش بیماری‌های قلبی و عوارض آن در این افراد گردد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که بیماری کبد چرب می‌تواند در ایجاد تغییرات آترواسکلروتیک عروق و افزایش ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید به‌عنوان یک شاخص آترواسکلروز تأثیر داشته باشد که این مسأله حتی در درجات خفیف کبد چرب نیز قابل مشاهده می‌باشد.

از آنجا که علت اصلی مرگ در بیماران کبد چرب غیر الکلی، بیماری‌های قلبی و عروقی است، به نظر می‌رسد با غربالگری و شناسایی کبد چرب در مراحل اولیه علاوه بر سایر عوامل خطر قلبی- عروقی، بتوان گام مؤثری در پیشگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی در جامعه برداشت. همچنین با توجه به افزایش خطر آترواسکلروز در بیماران مبتلا به کبد چرب حتی در موارد خفیف، تشخیص و درمان به‌موقع آترواسکلروز در این بیماران نقش مهمی در کاهش مرگ و میر و ناتوانی ناشی از حوادث قلبی- عروقی در این بیماران خواهد داشت.

تقدیر و تشکر

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه دستیاری رشته بیماری‌های داخلی مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند به شماره Ir.Bums.REC.1394.3 می‌باشد. بدین‌وسیله از حمایت‌های مالی و معنوی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تقدیر و تشکر می‌شود. همچنین از آقای دکتر اصحاب یمین -پاتولوژیست آزمایشگاه بیمارستان امام رضا-

کنترل داشتند (19). در مطالعه مروری Liu و همکاران (2014) مشخص شد که بیماران کبد چرب غیر الکلی، در معرض خطر افزایش‌یافته بیماری‌های قلبی و عروقی هستند (20). از طرفی NAFLD تا حداکثر در یک سوّم جمعیت کلی جامعه وجود دارد و در اکثر بیماران دارای عوامل خطر بیماری‌های قلبی- متابولیکی مثل: هیپرتانسیون، دیابت نوع دو و سایر اجزای سندرم متابولیک دیده می‌شود. در حال حاضر اهمیت NAFLD و ارتباط آن با سندرم متابولیک به‌طور فزاینده‌ای در حال شناسایی است. این مسأله، توجهات را به نقش احتمالی NAFLD در ایجاد بیماری قلبی- عروقی سوق داده است (9). در مطالعه صانعی سیستانی و همکاران، بیماران مورد بررسی، کبد چرب متوسط تا شدید داشتند (9). در این مطالعه با وجود اینکه اکثر بیماران کبد چرب خفیف تا متوسط داشتند، باز هم ارتباط معنی‌داری بین کبد چرب و افزایش ضخامت شریان کاروتید یافت شد.

در مطالعه‌ای که توسط Vlachopoulos و همکاران (21) در یونان انجام گرفت، بیان شد که کبد چرب غیرالکلی، با ایجاد اختلال در سلول‌های اندوتلیوم، باعث افزایش سختی شریانی و افزایش ضخامت انتیمامدیا در شریان کاروتید می‌شود (21). همچنین در مطالعه‌ای که در روسیه توسط Rotberg و همکاران انجام شد، کبد چرب غیرالکلی به‌عنوان یک عامل خطر برای ایجاد آترواسکلروز معرفی شد (22). در مطالعه Caserta و همکاران در ایتالیا، افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دارای تغییرات آترواسکلروتیک بیشتر و افزایش ضخامت انتیمامدیا در شریان‌های کاروتید در مقایسه با افراد فاقد کبد چرب بودند (23). همچنین در مطالعه فهیمی و همکاران، نتایج نشان داد که از میان شاخص‌های همودینامیک عروق مغزی، شاخص‌های نبض‌پذیری شریانی و مقاومت شریانی در شریان‌های مغزی قدامی، میانی- خلفی و کاروتید داخلی دو طرف در گروه کبد چرب شدید به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود (24).

یافته‌های مطالعات ذکرشده همسو با نتایج تحقیق حاضر

از مسئول محترم مرکز بهداشت دانشگاه علوم پزشکی بیرجند که در انجام این مطالعه ما را یاری رساندند، تشکر و قدردانی و همچنین از مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان ولیعصر (عج) می‌گردد.

منابع:

- 1- Brea A, Mosquera D, Mart'n E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: A case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(5): 1045-1050.
- 2- Açıkel M, Sunay S, Koplay M, Gündoğdu F, Karakelleoğlu S. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009; 9(4): 273-9.
- 3- Tazhibi M, Kelishadi R, Khalili Tahmasebi H, Adibi A, Beihaghi A, Salehi H, et al. Association of lifestyle with metabolic syndrome and non-Alcoholic fatty liver in children and adolescence. *Hormozgan Medical Journal.* 2010; 14(2): 115-123. [Persian]
- 4- Chen CH, Nien CK, Yang CC, Yeh YH. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(6): 1752-60.
- 5- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2008; 49(4): 600-7.
- 6- Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002; 16(4): 341-51.
- 7- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2006; 29(6): 1325-30.
- 8- Karakurt F, Carlioglu A, Koktener A, Ozbek m, UyearME, et al. Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(1): 63-8.
- 9- Sanei-Sistani S, Elahifar MA, Javadi-Nodehi S, Ansari-Moghadam A. Sonographic evaluation of mean carotid intima-media thickness of patients with moderate to severe nonalcoholic fatty liver disease. *Zahedan J Res Med Sci (ZJRMS).* 2013; 15(9): 10-13.
- 10- Poanta LI, Albu A, Fodor D. Association between fatty liver disease and carotid atherosclerosis in patients with uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Med Itrason.* 2011; 13(3): 215-9.
- 11- Aygun C, Kocaman O, Sahin T, Uraz S, Eminler AT, Celebi A, et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(5): 1352-7.
- 12- Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med.* 2008; 121(1): 72-8.
- 13- Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Atherosclerosis in Children. *Pediatr Res.* 2008; 63(4): 423-7.
- 14- Rezamand G, Ghabaee M, Ebrahimi Daryani N, Ghadami H. Correlation of liver enzymes and sonographic findings with pulsatile index of middle cerebral and basilar arteries in nonalcoholic fatty liver. *Tehran Univ Med J (TUMJ).* 2014; 72(1): 15-21. [Persian]
- 15- Mohammadi A, Bazazi A, Ghasemi-rad M. Evaluation of atherosclerotic findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Gen Med.* 2011; 4: 717-22.
- 16- Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(6): 788-93.

- 17- Wang CC, Lin SK, Tseng YF, Hsu CS, Tseng TC, Lin HH, et al., "Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(8): 1411-6.
- 18- Shaikh AH, Aatif S, Ahmed T. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Basic Appl Sci.* 2013; 9: 333.
- 19- Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44(4): 865-73.873 [PubMed: 17006923- This long term clinical and histological follow-up study demonstrated the natural course of NAFLD based on histological spectrum.2006.
- 20- Liu H, Lu Hy .Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(26): 8407-8415.
- 21- Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, Papatheodoridis G, Koskinas J, Tiniakos D, et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic Fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens.* 2010; 23(11): 1183-9.
- 22- Roïtberg GE, Sharkhun OO, Ushakova TI. [Non-alcoholic fatty liver disease as an atherosclerosis risk factor]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010; (7): 20-4. [Russian]
- 23- Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebri C, Fiorillo MT, Surace P, et al. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(11): 1195-202.
- 24- Fahimi F, Shafiee K, Ahmadi J, Mehrabian M, Pezeshki E, Dehgani A. Relationship between non alcoholic fatty liver disease with hemodynamic indexes of intracranial cerebral vessels in transcranial doppler ultrasound. *J Rafsanjan Univ Me Sci.* 2013; 11(6): 567-74. [Persian]