

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 انتیمامدیای شریان کاروتید

طاهره فخاریان^۱, شیما حیدری^۲, قدسیه آذرکار^۳, علیرضا احسان‌بخش^۳

چکیده

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

روش تحقیق: در این مطالعه مورد- شاهدی، ضخامت انتیمامدیای کاروتید راست و چپ در ۱۰۵ نفر با پرتو ۷-۵ MHz اندازه گیری شد. افراد مورد مطالعه، در سه گروه ۳۵ نفری شامل دو گروه بیماران دارای درجه خفیف تا شدید کبد چرب غیر الكلی 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 بدست آمده، میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا راست در گروه شاهد 0.09 ± 0.05 ، در گروه کبد چرب با عامل خطر 0.75 ± 0.22 و در گروه کبد چرب بدون عامل خطر 0.80 ± 0.26 و میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا چپ در گروه شاهد 0.13 ± 0.05 ، در گروه کبد چرب با عامل خطر 0.18 ± 0.08 و در گروه کبد چرب بدون عامل خطر 0.26 ± 0.02 بود. طبق این یافته‌ها، میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا 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.

نتیجه گیری: بیماری کبد چرب می‌تواند در افزایش ضخامت لایه انتیمامدیای شریان کاروتید به عنوان یک شاخص آترواسکلروز نقش داشته باشد. این مسأله حتی در درجات خفیف کبد چرب نیز قابل مشاهده است.

واژه‌های کلیدی: بیماری کبد چرب غیر الكلی، شریان کاروتید، آترواسکلروز، ضخامت انتیمامدیای کاروتید

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

دریافت: 1395/01/24 پذیرش: 1395/06/06

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرونی، بیرونی، ایران.

^۲ نویسنده مسئول: عضو کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرونی، بیرونی، ایران.

آدرس: بیرونی- بیمارستان ولی‌صلی - گروه بیماری‌های داخلی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۵۳۲ نامبر: ۰۵۶۳۲۳۸۱۵۳۲ پست الکترونیکی: shima.heyadi_b83@yahoo.com

^۳ گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرونی، بیرونی، ایران.

مقدمه

غیرالکلی 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 اینتمیا 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 IMT¹ (ضخامت انتیمامدیا 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 پیشگویی کننده 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 انتیمامدیا 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 انتیما-مدیا افزایش یافته و پلاک‌های آترواسکلروتیک در عروق کاروتید داشتند (8).

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

کبد چرب غیرالکلی، شایع‌ترین بیماری کبدی و یکی از شایع‌ترین اختلالات جسمی در جوامع توسعه‌یافته می‌باشد که به عنوان یکی از عوامل مختل‌کننده عملکرد کبد شناخته شده است. سیر بیماری در بیشتر اوقات خوش‌خیم بوده و گاهی باعث التهاب کبد و فیبروز می‌شود و حتی ممکن است در نهایت به‌سمت سیروز پیشرفت کند. کبد چرب غیرالکلی، وضعیت بسیار شایعی است که با افیلتراسیون چربی در سلول‌های کبدی مشخص می‌شود و مشابه آسیب ناشی از الكل است؛ اما در بیمارانی رخ می‌دهد که سوء مصرف الكل ندارند (1). شیوع کبد چرب غیرالکلی 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 به صورت اتفاقی در بررسی‌های تصویربرداری و یا در بررسی علت افزایش آنزیم‌های کبدی تشخیص داده می‌شود. به همین سبب است که کبد چرب غیرالکلی، مذکوهای به عنوان یک یافته تصادفی تلقی می‌شد و اخیراً مورد توجه فزآینده 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 به طور 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 به خوبی با یافته‌های هیستولوژیک افیلتراسیون چربی همبستگی دارند؛ پس سونوگرافی به تنها یکی می‌تواند نشانگر درجه افیلتراسیون چربی در کبد باشد. در مطالعه‌ای که در شهر اصفهان در سال 1386 روی دانش‌آموزان 6 تا 18 سال انجام شد، شیوع کبد چرب

¹ Intima-Media Thickness (IMT)

چنین مطالعه کاملی در بررسی مطالعات انجام شده احساس می شود. در این مطالعه خطر ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب، به صورت مستقل از دیگر عوامل خطر مهم قلبی، از طریق اندازه گیری 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 مراجعه کننده به درمانگاه گوارش در سطح شهر بیرجند و در محدوده سنی بین 20 تا 60 سال انتخاب شد.

طبق نتایج مطالعه سیستانی و همکاران (9) بر اساس میانگین ضخامت انتیمامدیای کاروتید در گروه های شاهد بدون داشتن علایم سندروم متابولیک و گروه مبتلا به کبد چرب غیرالکلی با اطمینان 95% و توان 80% بر طبق فرمول مقایسه میانگین ها 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 بیماری های دیابت، هایپرتانسیون و یا دیس لیپیدمی 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 مراجعه کننده و با همسان سازی از نظر سن و جنس به صورت غیر تصادفی انتخاب شدند. این افراد توسط سونولوژیست واحد، با استفاده از پرتوپ 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 هم زمان دچار استئوهپاتیت بودند که به طور محسوس تری گلیسیرید، 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 سندروم متابولیک، ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت (11). در بررسی های بیماران مبتلا به استئوهپاتیت در ایتالیا و آلمان، ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد (6). در مطالعه Pacifico و همکاران (2008) در بررسی 62 بچه چاق، بچه هایی که هم زمان با چاقی دچار کبد چرب غیر الکلی بودند، ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید بالاتری نسبت به بچه های چاق بدون کبد چرب داشتند (13). رضامند و همکاران (2012)، مطالعه ای مقطعی - تحلیلی بر روی 55 بیمار کبدی تحت عنوان ارتباط یافته های سونوگرافی و آزمون های کبدی با شاخص ضربانی شریان مغزی - میانی و بازیلار در مبتلایان کبد چرب غیرالکلی انجام دادند. نتایج نشان داد، شاخص ضربانی در شریان قاعده ای و مغزی میانی، تفاوت معنی داری 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 سندروم متابولیک، به طور معنی داری در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (15).

با توجه به اینکه کبد چرب، بیشتر در بیماران دارای دیگر عوامل خطر قلبی - عروقی از قبیل: هیپرتانسیون، دیس لیپیدمی و دیابت رخ می دهد، 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 می شود. 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 ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۰۵ نفر در قالب سه گروه ۳۵ نفری مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه کبد چرب بدون عامل خطر ۲۲ نفر مرد و ۱۳ نفر زن بودند. در گروه کبد چرب با سایر عوامل خطر ۲۳ نفر مرد و ۱۲ نفر زن و در گروه شاهد ۲۱ نفر مرد و ۱۴ نفر زن بودند.

از نظر شدت کبد چرب، در گروه کبد چرب بدون عامل خطر ۲۰ نفر گرید یک، ۱۳ نفر گرید دو و ۲ نفر گرید سه داشتند و در کبد چرب با سایر عوامل خطر ۱۵ نفر گرید یک، ۱۷ نفر گرید دو و ۳ 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 به طور معنی‌داری کمتر بود ($P<0/001$) (جدول ۱).

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

کبد چرب درجه ۱ (خفیف): افزایش متوسط اکوژنیسیته کبد در سونوگرافی، به طوری که دیافراگم و حاشیه عروق اینتراهپاتیک بهوضوح مشاهده می‌شود.

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

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

همچنین ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید مشترک راست، با دستگاه high resolution و پروب ۵-۷ MHz (شرکت سامسونگ - مدیسون، کره) اندازه‌گیری شد. افراد برای مطالعه سونوگرافی کاروتید اکستراکرانیال گردند. دو طرف، در وضعیت خوابیده و راحت قرار داده شدند.

در قسمت دیستال شریان کاروتید مشترک راست و چپ، در حدود دو سانتیمتری بولب به صورت فاصله از لبه اولین خط اکوژن تا لبه دومین خط اکوژن محاسبه شد. اندازه نرمال IMT معادل ۰/۷ میلی‌متر در نظر گرفته شد.

از تمام افراد در بد و 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 BMI^1 اندازه‌گیری شد و یک سری آزمایش‌ها شامل نمونه خون وریدی برای قند ناشتا، کلسترول توتال، HDL، LDL و آنژیم‌های کبدی شامل: ALP، AST و ALT توسط آزمایشگاه معتبر به عمل آمد.

درنهایت داده‌ها در نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) وارد شد؛

¹ Body Mass Index

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

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

معنی‌داری کمتر و میانگین HDL در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b (کبد چرب با سایر عوامل خطر) و c (شاهد) ($P<0/001$). همچنین میانگین فشارخون سیستولیک در افراد گروه a نسبت به افراد گروه b و c به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P<0/001$).

نتیجه آزمون کروسکال‌والیس در جدول 3 نشان داد که

میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا راست و چپ در حداقل دو گروه از سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشت ($P<0/001$): به‌طوری‌که میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا راست و چپ در افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P<0/001$). میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا راست و چپ در افراد گروه a و b تفاوت معنی‌داری نداشت. با توجه به نتایج حاصل از جدول 4 میانگین ضخامت انتیمامدیا شریان کاروتید در گردیدهای مختلف افراد مبتلا به کبد چرب تفاوت معنی‌داری 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 به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/02$)(جدول 1).

نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که میانگین آنزیم‌های AST و ALT در حداقل دو گروه از سه گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری داشت ($P<0/001$): ولی میانگین ALP در افراد سه گروه تفاوت معنی‌داری 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 به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P<0/001$). نتیجه آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه همچنین نشان داد که میانگین LDL، HDL و قندخون در حداقل دو گروه از سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری داشت ($P<0/001$): ولی میانگین کلسترول در افراد سه گروه تفاوت معنی‌داری 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 به‌طور

جدول ۴- مقایسه میانگین ضخامت شریان کاروتید راست و چپ بر حسب گردید کبد چرب

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

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 می کند تا به طور واضح تر 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 به عنوان 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) شایع تر است (16).

در این مطالعه از نظر شاخص توده بدنی (BMI) 6/8 درصد افراد گروه a و 1/37 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 می شود. از طرفی

جدول ۲- مقایسه میانگین آنژیمهای کبد چرب و پروفایلهای چربی خون (HDL، LDL، کلسترول) و قند خون در افراد سه گروه

متغیر	گروه	انحراف استاندارد	میانگین ± انحراف معنی داری	سطح
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 ۳- مقایسه میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا شریان کاروتید راست و چپ در افراد سه گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	انحراف استاندارد	میانگین ± انحراف معنی داری	سطح
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		

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 انتیمامدیای کاروتید (IMT) در بین بیماران کبد چرب درجه خفیف تا شدید (که از طریق سونوگرافی به عنوان یک روش غربالگری ارزان و در دسترس مشخص شد)، با گروه شاهد مقایسه گردید. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که ضخامت لایه انتیمامدیا راست و چپ در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری کمتر بود. این نتیجه منطبق بر نتیجه مطالعه صانعی سیستانی و همکاران بود که NAFLD را با افزایش IMT مرتبط دانستند (9). نتایج مطالعه Shaikh و همکاران (2013) نشان داد که ضخامت انتیمامدیای 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 آتروواسکلروز ژنرالیزه زودرس می‌باشد و در واقع بدان معنی است که این بیماران در معرض خطر بیشتر آتروواسکلروز زودرس هستند؛ بنابراین خطرات قلبی-عروقی بیشتری این بیماران را تهدید می‌کند. از طرفی میانگین ضخامت لایه انتیمامدیا 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 انتیمامدیای 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، حادث 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 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، 7/5 درصد افراد گروه a و 6/8 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 ذکر شده، می‌توان نتیجه گرفت که با وجود اینکه افراد گروه b به‌طور تعريف شده 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 AST و ALT در افراد گروه c نسبت به افراد گروه a و b به‌طور معنی‌داری کمتر بود که به‌خصوص بالاتر بودن ALT می‌تواند مطرح کننده یک پروسه التهابی کبدی در NAFLD باشد؛ البته میانگین ALP در افراد سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه صانعی

بود. این تحقیق بیان می‌کند کبد چرب غیرالکلی می‌تواند به عنوان یک عامل خطر در ایجاد آترواسکلروزیس شریان کاروتید، باعث افزایش بروز بیماری‌های قلبی گردد. بنابراین، پیشگیری، شناسایی و درمان به موقع 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 انتیمامدیا شریان کاروتید به عنوان یک شاخص آترواسکلروز تأثیر داشته باشد که این مسئله حتی در درجات خفیف کبد چرب نیز قابل مشاهده می‌باشد.

از آنجا که علت اصلی مرگ در بیماران کبد چرب غیرالکلی، 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 به موقع 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 اصحاب‌یمین - پاتولوژیست آزمایشگاه بیمارستان امام رضا،

کترل داشتند (19). در مطالعه مروری Liu و همکاران (2014) مشخص شد که بیماران کبد چرب غیرالکلی، در معرض خطر افزایش یافته بیماری‌های قلبی و عروقی هستند (20). از طرفی NAFLD تا حد اکثر در یک سوم جمعیت کلی جامعه وجود دارد و در اکثر بیماران دارای عوامل خطر بیماری‌های قلبی - متابولیک مثل: هیپرتانسیون، دیابت نوع دو و سایر اجزای سندروم متابولیک دیده می‌شود. در حال حاضر اهمیت NAFLD و ارتباط آن با سندروم متابولیک به طور فزاینده‌ای در حال شناسایی است. این مسئله، 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 اندوتیلیوم، 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 به عنوان 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 نبض پذیری شریانی و مقاومت شریانی در شریان‌های مغزی قدامی، میانی - خلفی و کاروتید داخلی دو طرف در گروه کبد چرب شدید به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود (24).

یافته‌های مطالعات ذکر شده 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, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid therosclerosis: 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 therosclerosis. *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, Uyear ME, 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 Ultrason*. 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- Roitberg GE, Sharkun 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, Vacalebre 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]