

Association between the Risk Factors for Atherosclerosis and Diverticular Bleeding

Mehran Shahani¹,
Durdı Qujeq²,
Seyed Hassan Abedi Valokolae³

¹ Resident in Internal Medicine, Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Cellular and Molecular Biology Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received February 22, 2022 ; Accepted November 6, 2022)

Abstract

Background and purpose: Diverticulosis is a major health problem in middle-aged and older adults. The cause of bleeding in the diverticulum is not clear, but arteriolar changes are considered as the main pathogenesis of diverticular bleeding. This study aimed at investigating the relationship between the risk factors for atherosclerosis and diverticular bleeding.

Materials and methods: In this case-control study, 112 patients with diverticulitis over 40 years of age attending Babol Ayatollah Rouhani Hospital 2018-19 were studied in two groups of with and without diverticular bleeding. The participants were investigated in terms of high and low density lipoprotein cholesterol levels, triglyceride, systolic and diastolic blood pressure, history of diabetes, hypertension, and other factors.

Results: The mean age of patients was 62.42 ± 10.45 years. There were 62 patients (55.4%) with diverticular disease and 50 patients (44.6%) with diverticular bleeding. The risk of diverticular bleeding in patients with a history of heart disease was 4.25 times higher than that in patients without a history of non-coronary heart disease ($P < 0.001$). Also, the risk of diverticular bleeding in patients with history of angiography and coronary stent was 3.11 times higher compared with patients without such history ($P = 0.004$). In multivariate analysis based on adapted odds ratio, history of non-coronary heart disease, history of hypertension, elevated triglyceride and LDL levels, and decreased HDL levels were found as the risk factors for diverticular bleeding.

Conclusion: This study showed that along with ischemia in the arteries of heart, brain, and peripheral arteries, the risk of bleeding in intestinal arteries also increases in patients with diverticulosis.

Keywords: atherosclerosis, diverticulosis, bleeding, risk factor

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (215): 71-80 (Persian).

Corresponding Author: Seyed Hassan Abedi - Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
(E-mail: : h.abedi@doctor.com)

ارتباط فاکتورهای خطر آترواسکلروز با خونریزی دیورتیکولی

مهران شاهانی کلاکی^۱دردی قوجق^۲سید حسن عابدی ولوکلایی^۳

چکیده

سابقه و هدف: دیورتیکولوز یک مشکل اصلی سلامت در میانسالان و سالمندان می‌باشد. علت بروز خونریزی در دیورتیکول به‌طور شفاف مشخص نیست، ولی تغییرات آرتریولار به عنوان پاتوژنز اصلی خونریزی دیورتیکول در نظر گرفته می‌شود، لذا این مطالعه با هدف بررسی ارتباط فاکتورهای خطر آترواسکلروز با خونریزی دیورتیکولی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۱۱۲ بیمار مبتلا به دیورتیکول با سن بالای ۴۰ سال، مراجعه کننده به بیمارستان آیت اله روحانی شهر بابل طی سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ در دو گروه با و بدون خونریزی، از نظر سطح کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و پایین (LDL) و تری گلیسرید، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، سابقه دیابت و هایپرتنشن و سایر فاکتورهای مورد نظر، بررسی و مقایسه شدند.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $62/42 \pm 10/45$ سال بود. ۶۲ بیمار (۵۵/۴ درصد) مبتلا به بیماری دیورتیکول و ۵۰ بیمار (۴۴/۶ درصد) مبتلا به خونریزی دیورتیکول بودند. شانس ابتلا به خونریزی دیورتیکولی در بیمارانی که سابقه بیماری قلبی داشتند، ۴/۲۵ برابر بیماران بدون سابقه بیماری قلبی غیر کرونری بود ($P < 0/001$). شانس خونریزی دیورتیکول در بیمارانی که سابقه آنژیوگرافی و استنت کرونری داشتند نسبت به بیماران بدون سابقه، ۳/۱۱ برابر گزارش شد ($P = 0/004$). در تحلیل چند متغیره بر اساس نسبت شانس تطبیق یافته، سابقه بیماری قلبی غیر کرونری، سابقه هایپرتنشن، افزایش سطح تری گلیسرید و LDL و کاهش سطح HDL ریسک فاکتوری برای خونریزی دیورتیکول به شمار می‌روند.

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان داد که به موازات ایسکیمی در عروق قلب، مغز و عروق محیطی شانس خونریزی در عروق روده ای بیماران دیورتیکولی افزایش می‌یابد.

واژه های کلیدی: آترواسکلروز، دیورتیکول، خونریزی، ریسک فاکتور

مقدمه

رخ می‌دهد که سرخرگ مغزی یا رگ‌های مستقیم (Vasa Recti) وارد لایه عضلات مخاطی می‌شود و شکافی در جداره ایجاد می‌کند. این محدودیت آناتومیک، می‌تواند در اثر منطقه نسبتاً پرفشار داخل کولون سیگموئید

دیورتیکولیت، التهاب دیورتیکول‌ها می‌باشد و به‌عنوان یک مشکل اصلی سلامت در میانسالان و سالمندان در نظر گرفته می‌شود و مدیریت بالینی آن چالش برانگیز و در حال تغییر است (۱-۳). دیورتیکول معمولاً در نقطه‌ای

Email: h.abedi@doctor.com

مؤلف مسئول: سید حسن عابدی ولوکلایی - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل دانشکده پزشکی، بیمارستان آیت اله روحانی

۱. دستیار داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳. استادیار، گروه داخلی، بیمارستان آیت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۱۲/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۱/۸/۱۵

عضلانی باشد. انقباضات به همراه وجود مدفوع سفت در داخل مجرای کولون سیگموئید و در منطقه‌ای که دیواره کولون در آن ضعیف است، سبب ایجاد دیورتیکول‌ها می‌شود، در نتیجه به سوراخ شدگی یا خونریزی منجر می‌گردند (۴). دیورتیکول ایجادشده در کولون، از نوع دیورتیکول کاذب است. در جمعیت‌های آسیایی، ۷۰ درصد دیورتیکول‌ها در سکوم و کولون راست یافت می‌شوند (۵). شیوع دیورتیکولوز از ۶۰-۱۰ درصد بین سنین ۸۰-۴۰ سالگی افزایش می‌یابد (۶). دیورتیکولوز کولون در ۸۰ درصد افراد مبتلا بدون علامت است، در حالی که سایر بیماران دچار عوارض می‌شوند. شدیدترین علائم دیورتیکولیت همراه با سوراخ شدگی، انسداد، تشکیل آبسه و فیستول می‌باشد (۷). عارضه دوم از نظر شدت، خونریزی دیورتیکولار حاد می‌باشد و ۳-۱۵ درصد افراد مبتلا به بیماری دیورتیکولار که نیازمند اقدامات پزشکی اورژانس می‌باشد را درگیر می‌کند (۹۸). در ایالات متحده، ۷۰ درصد افراد با سن بالای ۸۰ سال دچار دیورتیکولوز هستند. تنها ۲۰ درصد بیماران دچار دیورتیکولوز، به بیماری علامت‌دار مبتلا می‌شوند، ۲-۱ درصد آن‌ها به بستری در بیمارستان نیاز پیدا می‌کنند و کم‌تر از ۱ درصد آن‌ها به عمل جراحی نیاز پیدا خواهند کرد (۱۰).

میزان شیوع آن در بین زنان و مردان یکسان است، ولی مردان معمولاً در سنین پایین‌تری مراجعه می‌کنند. میانگین سن مراجعه بیماران، ۵۹ سالگی بوده و اکنون در حال گرایش به سمت جمعیت‌های جوان‌تر است (۱۱). با توجه به این که علت بروز خونریزی در دیورتیکول به‌طور شفاف مشخص نیست ولی تغییرات آرتریولار شامل ضخیم شدگی اینتیمای و نازک شدن مدیای وازارکتا در دیورتیکول بعنوان پاتوژنز اصلی خونریزی دیورتیکول در نظر گرفته می‌شود (۱۲، ۱۳). شناسایی موارد زمینه ساز تغییرات عروقی جهت جلوگیری از خونریزی بسیار مهم است. یکی از مهم‌ترین موارد مرتبط با این قضیه، بیماری‌های آترواسکلروتیک هستند (۹، ۱۴، ۱۵). یکی از

شاخص‌های بیماری آترواسکلروز عروق، دیس لیپیدمی است که نقش بسیار مهمی در پاتوژنز بروز آترواسکلروز ایفا می‌نمایند (۱۶). خونریزی از دیورتیکول کولون، شایع‌ترین علت هماتوئیزی در بیماران بالای ۶۰ سال است، با این حال فقط ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به دیورتیکولوز، دچار خونریزی گوارشی می‌شوند. بیمارانی که در معرض خونریزی هستند معمولاً افزایش فشارخون و آترواسکلروز داشته و مرتباً از آسپرین و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مصرف می‌کنند (۱۷). درمان بیماری دیورتیکولی به‌صورت طبی و جراحی می‌باشد (۱۸). بیماری دیورتیکولی بدون علامت با تغییر رژیم غذایی درمان می‌شود. بیماری دیورتیکولی بدون عارضه علامت‌دار با آنتی‌بیوتیک و استراحت روده‌ای درمان می‌شود (۱۹).

در مطالعه Bohm و همکاران دو دسته ریسک فاکتورهای غیرقابل کنترل مانند سن، جنس و ژنتیک و ریسک فاکتورهای قابل کنترل مانند غذاها، نوشیدنی‌ها و فعالیت‌های بدنی شناسایی شدند (۲۰).

Okamoto و همکاران به این نتیجه رسیدند که دیابت ملیتوس و بیماری‌های عروقی فاکتورهای خطر برای خونریزی دیورتیکولار می‌باشند و پیشنهاد کردند که احتمالاً سیستمیک متابولیک و آرترواسکلروزیس ممکن است نقش مهمی ایفا کند (۲۱). در مطالعه Suzuki و همکاران فقط محل (دو طرفه) دیورتیکول یک عامل خطر مستقل برای خونریزی دیورتیکول گزارش شد (۲۲).

Niikura و همکاران به این نتیجه رسیدند که فاکتورهای خطر خونریزی دیورتیکولار در بسیاری از موارد، فشار خون بالا و بیماری‌های آرترواسکلروتیک همراه شامل بیماری ایسکمیک قلبی و نارسایی مزمن کلیه می‌باشد (۲۳).

براساس مطالعه Suh و همکاران فاکتورهای خطر خونریزی دیورتیکولار شامل سن بالا، دیورتیکولوز دو طرفه، بیماری‌های مرتبط با آترواسکلروز (فشار خون بالا، دیابت، بیماری ایسکمیک قلبی، چاقی)، استفاده از

آسپرین، داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی و مسدود کننده کانال کلسیم می باشد (۲۴). دیس لیپیدمی به عنوان یک ریسک فاکتور مستقل در بروز آترواسکلروز مطرح است و می تواند باعث تغییرات عروقی در نواحی مختلف بدن از جمله عروق ویرال گردد (۲۵). بر اساس تحقیقات انجام گرفته که در بالا ذکر شد، نتایج ضد و نقیضی در مورد ریسک فاکتورهای آترواسکلروز در بیماران با خونریزی دیورتیکول مشاهده شده است، که لزوم انجام این مطالعات را بیش تر از پیش بیان می کند. با توجه به این ارتباط و لزوم کنترل ریسک فاکتورهای موثر در پیشگیری از بروز خونریزی دیورتیکولار، این مطالعه به منظور بررسی ارتباط فاکتورهای خطر آترواسکلروز با خونریزی دیورتیکولار انجام شد. در این پژوهش سابقه آنژیوگرافی و استنت گذاری، به عنوان آترواسکلروز در نظر گرفته شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی پس از تصویب در کمیته اخلاق (کد اخلاق: IR.MUBABOL.HRI.REC.1397.250) دانشگاه علوم پزشکی بابل با روش نمونه گیری آسان بر روی ۱۱۲ نفر از بیماران بالای ۴۰ سال مبتلا به دیورتیکول، مراجعه کننده به بیمارستان آیت الله روحانی شهر بابل طی سال های ۹۸-۱۳۹۷ انجام شد. تعداد نمونه ها با در نظر گرفتن توان آزمون ۸۰ درصد و سطح اطمینان ۹۵ درصد و اندازه اثر با استفاده از فرمول حجم نمونه، ۱۰۰ نفر تعیین شد. افراد دارای سن بیش از ۴۰ سال از میان بیماران بستری با Lower GI Bleeding و تشخیص خونریزی با منشا دیورتیکولی با روش کولونوسکوپی (high-resolution video endoscope (CFH260; Olympus Optical model چه به صورت Presumptive diverticular hemorrhage (وجود دیورتیکول بدون استیگماتای خونریزی) و یا Definitive diverticular hemorrhage (وجود خونریزی فعال)، adherent clot و non-bleeding visible vessel

افراد مبتلا به دیابت ملیتوس، فشارخون بالا، سابقه بیماری های قلبی عروقی یا سکنه مغزی، مصرف سیگار و بیماران تحت درمان با داروهای آنتی لیپید وارد مطالعه شدند. بیماران مبتلا به بیماری کبدی یا کلیوی، پروتئینوری، اختلال انعقادی غیر قابل اصلاح و نیز افرادی که داروهای نظیر NSAID، پروپرانولول، تیازیدها و قرص های خوراکی ضد بارداری مصرف می کردند و مشکلات گوارشی دیگر مانند بیماری های التهابی روده و سابقه بدخیمی های گوارشی و خونریزی های ناشی از دستگاه گوارش فوقانی داشتند، از مطالعه خارج شدند. پیش از آغاز مطالعه، نحوه انجام مطالعه به بیماران توضیح داده شد و از آنان رضایت آگاهانه کسب گردید. بیماران مبتلا به Diverticular bleeding (در گروه الف) و گروه مبتلایان به Diverticular disease (در گروه ب) قرار گرفتند. اطلاعات اولیه بیماران پرسشنامه هایی که به همین منظور تهیه شده بود، درج گردید. پس از ۵ دقیقه استراحت، فشارخون بیماران کنترل و اندازه گیری های تن سنجی در فرم ثبت شد. شاخص های تن سنجی (قد، وزن) بعد از درآوردن کفش و لباس اندازه گیری شدند. از بیماران با حالت ناشتا به مدت ۱۲ ساعت، نمونه خون وریدی توسط کارکنان آموزش دیده جمع آوری شد. قسمتی از نمونه ها بلافاصله در آزمایشگاه سانتریفوژ و سرم آن ها پس از جداسازی در لوله های مخصوص با درپوش ریخته و بلافاصله پس از کد گذاری در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری و پس از تکمیل جمع آوری، جهت انجام آزمایش ها از آن ها استفاده شد. کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و تری گلیسرید با روش آنزیمی توسط دستگاه آتوانالایزر BT 3000 (ساخت ایتالیا) اندازه گیری و غلظت کلسترول لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) در نمونه های سرم با تری گلیسرید کم تر یا مساوی ۴۰۰ میلی گرم در صد میلی لیتر به کمک معادله Friedewald (۲۶) محاسبه گردید. دیس لیپیدمی طبق تعریف ≥ 200 تری گلیسرید یا ≥ 200 کلسترول یا $LDL \leq 130$ و $DL < 130$ میلی گرم

در دسی لیتر در نظر گرفته شد (۲۷). وجود ۳ معیار از ۵ معیار زیر: ۱- دور کمر ≤ 102 cm در مردان و ≤ 88 cm در زنان، ۲- تری گلیسرید ≤ 150 mg/dl یا تحت درمان دارویی به علت افزایش تری گلیسرید، ۳- $HDL < 40$ mg/dl در مردان و > 50 mg/dl در زنان یا تحت درمان دارویی به علت کاهش HDL، ۴- $BP \leq 130/85$ mmHg یا تحت درمان دارویی به علت افزایش فشار خون و ۵- $FPG \geq 100$ mg/dl یا تحت درمان دارویی به علت افزایش قند خون به عنوان سندرم متابولیک در نظر گرفته شد (۲۸).

داده‌ها با نرم افزار SPSS V.22 و با استفاده از آزمون‌های آماری chi-square test، تست دقیق فیشر، MannWhitney، Independent t-test تجزیه و تحلیل شدند. بعد از کنترل نمودن مخدوش کننده‌های بالقوه به طور همزمان، تحلیل رگرسیون لجستیک تک متغیره و شرطی چند متغیره با مدل Forward LR برای به دست آوردن crude and adjusted odds ratios و ۹۵٪ confidence intervals انجام گرفت و $P \leq 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

در این بررسی از ۱۱۲ بیمار مبتلا به دیورتیکول ۶۲ بیمار (۵۵/۴ درصد) مبتلا به بیماری دیورتیکول و ۵۰ بیمار (۴۴/۶ درصد) مبتلا به خونریزی دیورتیکول بودند. به طور کلی ۵۳ بیمار (۴۷/۳ درصد) مرد و ۵۹ بیمار (۵۲/۷ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران $45 \pm 10/42 \pm 62$ سال بود (جدول شماره ۱).

شانس ابتلا به خونریزی دیورتیکولی در بیمارانی که سابقه بیماری قلبی داشتند، ۴/۲۵ برابر بیمارانی که سابقه بیماری قلبی غیر کرونری بود ($P < 0.001$). به طوری که ۲۷ نفر (۵۴/۰ درصد) از بیمارانی که خونریزی دیورتیکول داشتند، سابقه بیماری قلبی غیر کرونری نیز داشتند. به عبارتی سابقه بیماری قلبی غیر کرونری ریسک فاکتوری در بروز خونریزی دیورتیکول به

حساب می آید. شانس خونریزی دیورتیکول در بیمارانی که سابقه آئزیوگرافی و استنت کرونری داشتند نسبت به بیمارانی بدون سابقه ۳/۱۱ برابر گزارش شد ($P = 0.004$). در این مورد سابقه آئزیوگرافی و استنت کرونری نیز ریسک فاکتور خونریزی دیورتیکول به شمار می رود.

جدول شماره ۱: مقایسه مشخصات پایه بیمارانی مورد مطالعه به تفکیک ابتلا و عدم ابتلا به خونریزی دیورتیکولی

متغیرها	کل تعداد (درصد)	خونریزی دیورتیکول		نسبت شانس خام فاصله اطمینان ۹۵ درصد معنی داری	سطح
		خیر تعداد (درصد)	بله تعداد (درصد)		
جنسیت					
مرد	۴۷/۳۵۳	۴۳/۲۷	۴/۰۲۶	۰/۷۱	۰/۳۷
زن	۵۲/۷۵۹	۵۶/۵۳۵	۴/۰۲۴	۰/۳۳-۱/۵۰	
سندرم متابولیک					
خیر	۵۵/۴۶۲	۵۴/۸۳۴	۱/۰۲۸	۰/۹۵	۰/۹۰
بله	۴۴/۶۵۰	۴۵/۲۷۸	۱/۰۲۲	۰/۴۵-۲/۰۱	
سابقه خاتوادگی بیماری قلبی زودرس					
خیر	۹۵/۵۱۰۷	۹۵/۲۵۹	۰/۰۲۸	۰/۸۱	۰/۸۳
بله	۴/۰۵۵	۴/۸۳	۰/۰۲	۰/۱۳-۵/۱۰	
سابقه بیماری قلبی					
خیر	۶۴/۳۷۲	۷۹/۰۴۹	۰/۰۲۳	۴/۲۵	< 0.001
بله	۳۵/۷۴۰	۲۱/۰۱۳	۰/۰۲۷	۱/۹۳-۱۰/۱۱	
سابقه آئزیوگرافی و استنت کرونری					
خیر	۵۸/۹۳۶	۷۱/۰۴۴	۰/۰۲۲	۳/۱۱	۰/۰۴
بله	۴۱/۱۴۶	۲۹/۰۱۸	۰/۰۲۸	۱/۴۲-۶/۸۰	
سابقه بیماری هایپر تشن					
خیر	۷۱/۴۱۰	۷۵/۸۴۷	۰/۰۳۳	۱/۶۱	۰/۲۵
بله	۲۸/۶۳۲	۲۴/۲۱۵	۰/۰۱۷	۰/۷۰-۳/۶۸	
سابقه بیماری دیابت					
خیر	۸۲/۱۹۲	۸۰/۶۵۰	۰/۰۴۲	۰/۷۹	۰/۶۴
بله	۱۷/۹۲۰	۱۹/۴۱۲	۰/۰۳۸	۰/۲۹-۲/۱۲	
سابقه استعمال سیگار					
خیر	۸۶/۶۹۷	۹۱/۹۵۷	۰/۰۴۰	۲/۸۵	۰/۰۶
بله	۱۳/۴۱۵	۸/۱۵	۰/۰۱۰	۰/۹۰-۸/۹۷	
سابقه مصرف الکل					
خیر	۹۸/۲۱۱۰	۹۸/۴۶۱	۰/۰۴۹	۱/۲۴	۰/۸۷
بله	۱/۸۲	۱/۶	۰/۰۱	۰/۰۷-۲۰/۴	

* با استفاده از آزمون Chi-square

در بررسی متغیرهای کمی مطالعه و ریسک فاکتور بودن آن‌ها مشخص شد که بیمارانی با سن بالاتر ۱/۰۴ برابر بیمارانی با سن کم تر شانس ابتلا به خونریزی دیورتیکول را داشتند ($P = 0.003$). به عبارتی افزایش سن ریسک فاکتوری برای خونریزی دیورتیکول به شمار می رود (جدول شماره ۲).

در تحلیل چند متغیره بر اساس نسبت شانس تطبیق یافته، سابقه بیماری قلبی، سابقه هایپر تشن، افزایش سطح تری گلیسرید و LDL و کاهش سطح HDL ریسک

فاکتوری برای خونریزی دیورتیکول به شمار می‌روند. کاهش فشارخون دیاستولیک، کاهش شاخص توده بدنی به عنوان عوامل پیشگیری کننده از خونریزی دیورتیکول به حساب می‌آیند (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲: مقایسه مشخصات کمی پایه و بالینی بیماران به تفکیک ابتلا و عدم ابتلا به خونریزی دیورتیکولی

متغیرها	خونریزی دیورتیکول (انحراف معیار $\pm$ میانگین)		نسبت شانس خام (فاصله اطمینان ۹۵٪)	سطح معنی‌داری
	بله	خیر		
سن (سال)	60.53 ± 10.06	64.76 ± 10.56	۱/۰۴ (۱/۰۰-۱/۰۸)	۰/۰۳*
دور کمر (سانتی متر)	93.48 ± 6.36	93.94 ± 7.60	۱/۰۱ (۰/۹۵-۱/۰۶)	۰/۷۳**
فشارخون سیستولیک (mmHg)	133.90 ± 10.91	132.90 ± 10.79	۱/۰۰ (۰/۹۷-۱/۰۴)	۰/۶۶**
فشارخون دیاستولیک (mmHg)	85.24 ± 6.47	83.80 ± 5.49	۰/۹۴ (۰/۸۷-۱/۰۱)	۰/۱۳**
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	25.60 ± 4.20	26.18 ± 3.80	۰/۹۶ (۰/۸۷-۱/۰۵)	۰/۴۴*
قد خون ناشتا (mg/dl)	106.73 ± 34.87	107.12 ± 44.56	۱/۰۰ (۰/۹۹-۱/۰۱)	۰/۹۵**
تری گلیسرید (mg/dl)	153.00 ± 35.85	160.52 ± 31.83	۱/۰۰ (۰/۹۹-۱/۰۱)	۰/۲۴*
LDL (mg/dl)	86.22 ± 20.49	91.24 ± 22.34	۱/۰۱ (۰/۹۹-۱/۰۲)	۰/۲۴*
HDL (mg/dl)	44.85 ± 5.92	43.48 ± 6.99	۰/۹۶ (۰/۹۱-۱/۰۲)	۰/۲۶**

*: با استفاده از آزمون Independent t-test

** : با استفاده از آزمون Mann-Whitney

جدول شماره ۳: رگرسیون لجستیک با مدل Forward LR چند متغیره فاکتورهای خطر آترواسکلروز در خونریزی دیورتیکولی

متغیرها	نسبت شانس تطبیق یافته	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	سطح معنی‌داری
سابقه بیماری قلبی	۷/۰۳	۲/۴۰-۲۰/۶۳	<۰/۰۰۱
سابقه بیماری هایپر تشن	۴/۰۱	۱/۰۶-۱۵/۱۸	۰/۰۴
فشار خون دیاستولیک (mmHg)	۰/۸۵	۰/۷۵-۰/۹۶	۰/۰۰۹
شاخص توده بدنی (kg/m ²)	۰/۷۷	۰/۶۲-۰/۹۵	۰/۰۱
تری گلیسرید (mg/dl)	۱/۳۶	۱/۰۸-۱/۷۱	۰/۰۰۷
LDL (mg/dl)	۴/۴۶	۱/۴۵-۱۳/۶۸	۰/۰۰۹
HDL (mg/dl)	۴/۰۸	۱/۳۶-۱۲/۲۳	۰/۰۱

بحث

در این پژوهش شیوع فاکتورهای خطر آترواسکلروز در بین بیماران مورد مطالعه ۴۱/۱ درصد بود. ۶۱ درصد از بیمارانی که آترواسکلروز داشتند، دچار خونریزی دیورتیکول شده بودند که بر اساس نسبت شانس خام به دست آمده، آترواسکلروز به عنوان ریسک فاکتور خونریزی دیورتیکول مطرح می‌باشد. اما نکته حائز اهمیت در این بخش این است که مصرف آسپیرین در بیماران مبتلا به آترواسکلروز می‌تواند نقش مخدوش کننده در وجود ارتباط بین دو متغیر ذکر شده را داشته باشد. این در حالی است که از ۴۶ بیمار مبتلا به

آترواسکلروز که قطعاً آسپیرین مصرف می‌کنند، ۱۸ مورد (۳۹ درصد) دچار خونریزی نشدند که این خود یافته ارزشمندی به شمار می‌رود. اما بررسی عللی آترواسکلروز در بروز خونریزی دیورتیکول با در نظر گرفتن مصرف آسپیرین می‌تواند زمینه ساز مطالعات آتی باشد و این پژوهش در به وجود آمدن اهمیت این ارتباط نقش بسزایی داشته است.

در مطالعه Yanai و همکاران نیز بیماری آترواسکلروتیک مانند old MI, angina pectoris و انفارکتوس مغزی از فاکتورهای خطر خونریزی دیورتیکولار به شمار می‌روند (۲۹).

در مطالعه ای که توسط Suh و همکاران انجام شد، فاکتورهای خطر خونریزی دیورتیکولار شامل سن بالا، بیماری‌های مرتبط با آترواسکلروز (فشار خون بالا، دیابت، بیماری ایسکمی قلبی، چاقی) بوده اند (۲۴) که به جز دیابت در سایر موارد همخوانی وجود دارد.

Okamoto و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که آترواسکلروز می‌تواند در خونریزی دیورتیکولار نقش داشته باشد (۲۱). یافته به دست آمده با پژوهش‌های Tsuruoka و Niikura و همکاران مطابقت دارد. آن‌ها در مطالعات خود نسبت شانس را به ترتیب ۱/۹ و ۲/۴ برابر گزارش نمودند (۲۳، ۳۰).

در مطالعه Taki و همکاران نیز بیماری ایسکمیک قلب با خونریزی دیورتیکولار در ارتباط بوده است (۳۱). در مطالعه‌ای که توسط Suzuki و همکاران انجام شد بیماری‌های قلبی عروقی در تحلیل تک متغیره به عنوان ریسک فاکتور در نظر گرفته شد اما در تحلیل چند متغیره و در کنار سایر متغیرها، نقشی در بروز خونریزی دیورتیکول نداشته است (۲۲). در این پژوهش سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی غیر کرونری نیز جزء ریسک فاکتورهای خونریزی دیورتیکولار با نسبت شانس خام ۴/۲۵ و نسبت شانس تطبیق یافته ۷/۰۳ به شمار می‌رود. یکی از ریسک فاکتورهای بروز خونریزی دیورتیکولار در این مطالعه، ابتلا به هایپر تشن در بیماران بوده است. احتمال

ابتلا به خونریزی دیورتیکول در بیماران مبتلا به هایپرتنشن در نسبت شانس خام $1/61$ برابر و در نسبت شانس تطبیق یافته $4/01$ برابر بیماران بدون این بیماری می باشد. Yamada و همکاران در مطالعه خود گزارش نمودند که احتمال ابتلا به خونریزی دیورتیکولار در بیماران مبتلا به هایپرتنشن $6/6$ برابر سایر بیماران است (۳۲). نتیجه به دست آمده مشابه یافته مطالعه حاضر است. گرچه نسبت شانس به دست آمده از مطالعه حاضر بیش تر می باشد که علت آن تفاوت در حجم نمونه می باشد. در مطالعه Yamada حجم نمونه ۱۷۵۳ مورد و در مطالعه حاضر ۱۱۲ مورد بوده است. در مطالعه دیگری که توسط Niikura و همکاران انجام شد، نسبت شانس بیماران مبتلا به هایپرتنشن برای ابتلا به خونریزی دیورتیکول $2/2$ برابر بیماران بدون هایپرتنشن بوده است (۲۳).

Tsuruoka و همکاران نیز در مطالعه ای دیگر بیان نمودند که در بیماران زیر ۶۵ سال، هایپرتنشن به عنوان ریسک فاکتور برای خونریزی دیورتیکول به شمار می رود (۳۰).

تمامی مطالعات، یافته ای مشابه پژوهش حاضر داشتند و متفق القول بر ریسک فاکتور بودن هایپرتنشن اشاره داشتند. اما در مطالعه Jansen و همکاران هایپرتنشن به عنوان به عنوان ریسک فاکتور مستقل در خونریزی دیورتیکول مطرح نمی باشد (۳۳). در توضیح عدم تطابق یافته مطالعه فوق با پژوهش حاضر می توان شیوع خونریزی دیورتیکول در دو مطالعه را موثر دانست. چرا که در پژوهش حاضر ۵۰ مورد از ۱۱۲ مورد ($44/6\%$ درصد) دچار خونریزی دیورتیکول شدند و در مطالعه Jansen ۳۰ مورد از ۱۳۰ مورد ($21/4\%$ درصد) دچار خونریزی شده بودند. تعداد موارد کم خونریزی در مطالعه Jansen می تواند علت این اختلاف باشد. فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در ارزیابی خام و تک متغیره ارتباطی را نشان ندادند. در حالی که کاهش فشار خون دیاستولیک به عنوان فاکتور پیشگیری کننده برای خونریزی دیورتیکول مطرح شده است. در مطالعه ای

که توسط Rosemar و همکاران انجام شد، در تحلیل تک متغیره، مردان با فشارخون سیستولیک بین $162-146$ یا بیش تر از 162 میلی متر جیوه در مقایسه با مردان با فشار خون سیستولیک کم تر از 133 میلی متر جیوه، $1/8$ برابر شانس ابتلا به بیماری دیورتیکولار را داشتند. هم چنین ریسک بیماران با فشارخون دیاستولیک بیش تر از 102 ، $2/2$ برابر در مقایسه با بیماران با فشار خون دیاستولیک کم تر از 88 میلی متر جیوه بود (۳۴).

در نتایج مشابه مطالعه حاضر آن ها گزارش کردند که در تحلیل چند متغیره تنها افزایش فشار خون دیاستولیک به عنوان ریسک فاکتور شناخته شده است. در مطالعه حاضر نیز کاهش فشارخون دیاستولیک به عنوان فاکتور پروتکتیو مطرح است که معادل افزایش فشارخون دیاستولیک به عنوان ریسک فاکتور است. در مطالعه Rosemar به همراه بیماری دیورتیکولار، خونریزی را نیز در نظر گرفتند، ولیکن به طور جداگانه مانند مطالعه حاضر مورد ارزیابی قرار نگرفته است. کاهش سطح شاخص توده بدنی در بیماران می تواند از بروز خونریزی دیورتیکول پیشگیری کند. به بیان دیگر افزایش شاخص توده بدنی از عوامل خطر محسوب می شود. Strate و همکاران با انجام مطالعه ای بر روی ۴۷۰۰۰ مرد بیش تر از ۱۸ سال دریافتند که ریسک بروز خونریزی دیورتیکول در مردان با شاخص توده بدنی بیش تر از 30 کیلوگرم بر مترمربع ۳ برابر مردان با شاخص توده بدنی کم تر از 21 است (۳۵).

Tsuruoka و همکاران هایپرلیپیدمی را با نسبت شانس $2/2$ برابر به عنوان عامل خطر خونریزی دیورتیکول گزارش نمودند (۳۰).

در پژوهش حاضر افزایش تری گلیسرید با نسبت شانس $1/36$ ، افزایش LDL با نسبت شانس $4/46$ و کاهش HDL با نسبت شانس $4/08$ برابر به عنوان ریسک فاکتور به دست آمدند. در پژوهش های مخالف ارتباطی بین پروفایل لیپیدی با خونریزی دیورتیکول مشاهده نشد. به طور مثال در مطالعه ای که Sugilara و

همکاران انجام دادند هپرلیپیدی با خونریزی دیورتیکولار کولون ارتباط معنی دار نداشت (۳۶).

Taki و همکاران نیز در مطالعه بیان نمودند که دیس لیپیدی با خونریزی دیورتیکول در ارتباط نمی باشد (۳۱). یکی از یافته‌های جالب توجه در این پژوهش، عدم معنادار بودن ارتباط بین وجود دیابت ملیتوس و خونریزی دیورتیکول بود، که نکته چالش برانگیز آن این است که دیابت به عنوان فاکتور پیشگیری کننده از خونریزی دیورتیکول مطرح شده است. سن بیماران و ارتباط آن با خونریزی دیورتیکولار در این مطالعه تنها در تحلیل تک متغیره مشاهده شد و در تحلیل چند متغیره، سن در کنار سایر متغیرها نتوانست به عنوان فاکتور مستقل در بروز خونریزی دیورتیکول نقش داشته باشد. هم چنین سن بیماران به عنوان یک فاکتور غیرقابل کنترل و عامل خطر در مطالعه حاضر و پژوهش Bohm بیان گردیده است (۲۰).

Kopylov و همکاران در راستای یافته فوق، نتایج مشابهی به دست آوردند. آن‌ها اشاره کردند که تشخیص دیابت ملیتوس به عنوان فاکتور پیشگیری کننده برای دیورتیکولوز با نسبت شانس ۰/۴۹ مطرح می‌باشد (۲۸). تفاوت کوچکی در این دو مطالعه مشاهده می‌شود و این است که در مطالعه حاضر نقش دیابت پیشگیری کننده در خونریزی دیورتیکول داشت و در مطالعه Kopylov نقش

آن در بروز دیورتیکولوز بوده است. اما در هردو مطالعه دیابت به عنوان فاکتور پروتکتیو مطرح شده است.

با توجه به یافته‌های مطالعه فوق، خونریزی دیورتیکولی با شیوع بسیار واضح در بیماران مبتلا به آترواسکلروز، خود می‌تواند نمایانگر یک جریان آترواسکلروز در عروق روده‌ای باشد و شاید پاتوفیزیولوژی آن پارگی پلاک آترومی مزمن باشد. به موازات ایسکیمی در عروق قلب، مغز و عروق محیطی شانس خونریزی در عروق روده ای بیماران دیورتیکولی افزایش خواهد یافت. با کنترل سرعت پیشرفت آترواسکلروزیس با روش‌های تغییر شیوه زندگی و داروهای اثبات شده در این حیطه مثل استاتین‌ها شاید بتوان شروع خونریزی جدید و احتمال تکرار آن را پایین آورد. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با حجم نمونه بیش تر جهت افزایش اعتبار یافته‌ها و هم چنین با در نظر گرفتن رژیم غذایی بیماران و میزان فعالیت روزانه آن‌ها در بروز خونریزی دیورتیکول انجام شود.

سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت از تحقیق و همچنین از پرسنل بخش گوارش و کبد بیمارستان آیت اله روحانی تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. von Rahden BH, Germer CT. Pathogenesis of colonic diverticular disease. *Langenbeck's Arch Surg* 2012; 397(7): 1025-1033.
2. Sheth AA, Longo W, Floch MH. Diverticular disease and diverticulitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(6): 1550-1556.
3. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122(5): 1500-1511.
4. Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6(3): 205-213.
5. Wedel T, Bottner M. Anatomy and pathogenesis of diverticular disease. *Chirurg* 2014; 85(4): 281-288.
6. Munson KD, Hensien MA, Jacob LN, Robinson AM, Liston WA. Diverticulitis. A comprehensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(3): 318-322.

7. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. A review of 521 cases. *Br Med J* 1969;4(5684):639-642.
8. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342(2): 78-82.
9. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(20): 2057-2066.
10. Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(7): 385-389.
11. Matrana MR, Margolin DA. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22(3): 141-146.
12. Meyers MA, Alonso DR, Gray GF, Baer JW. Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. *Gastroenterology* 1976; 71(4): 577-583.
13. Nagata N, Ishii N, Manabe N, Tomizawa K, Urita Y, Funabiki T, et al. Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. *Digestion* 2019; 99(Suppl 1): 1-26.
14. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3): 419-424.
15. Poncet G, Heluwaert F, Voirin D, Bonaz B, Faucheron JL. Natural history of acute colonic diverticular bleeding: a prospective study in 133 consecutive patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(3): 466-471.
16. Manjunath CN, Rawal JR, Irani PM, Madhu K. Atherogenic dyslipidemia. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(6): 969-976.
17. Hobson KG, Roberts PL. Etiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2004; 17(3): 147-153.
18. Carabotti M, Annibale B. Treatment of diverticular disease: an update on latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* 2018; 7: 212526.
19. Welling DR. Medical treatment of diverticular disease. *Clin colon Rectal Surg* 2004; 17(3): 163-168.
20. Bohm SK. Risk Factors for Diverticulosis, Diverticulitis, Diverticular Perforation, and Bleeding: A Plea for More Subtle History Taking. *Viszeralmedizin* 2015; 31(2): 84-94.
21. Okamoto T, Watabe H, Yamada A, Hirata Y, Yoshida H, Koike K. The association between arteriosclerosis related diseases and diverticular bleeding. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(9): 1161-1166.
22. Suzuki K, Uchiyama S, Imajyo K, Tomeno W, Sakai E, Yamada E, et al. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study. *Digestion* 2012; 85(4): 261-265.
23. Niikura R, Nagata N, Akiyama J, Shimbo T, Uemura N. Hypertension and concomitant arteriosclerotic diseases are risk factors for colonic diverticular bleeding: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(9): 1137-1143.
24. Suh S, Seo PJ, Park H, Shin CM, Jo HJ, Kim HY, et al. The risk factors for colonic diverticular bleeding. *Korean J Gastroenterol* 2012; 60(6): 349-354.
25. Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG, Gahtan V. Dyslipidemia Part 1--Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vasc Endovascular Surg* 2016; 50(2): 107-118.
26. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.

27. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5137-5144.
28. Kopylov U, Ben-Horin S, Lahat A, Segev S, Avidan B, Carter D. Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion* 2012; 86(3): 201-205.
29. Yanai H, Ohashi K, Otani K, Koyama T. Colonic diverticular haemorrhage is associated with atherosclerosis. *QJM* 2005; 98(12): 915-916.
30. Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, Shirahama N, Sakata Y, Miyahara K, et al. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: Evaluation by a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(6): 1047-1052.
31. Taki M, Oshima T, Tozawa K, Taniguchi Y, Tomita T, Ohda Y, et al. Analysis of risk factors for colonic diverticular bleeding and recurrence. *Medicine* 2017;96(38):e8090.
32. Yamada A, Sugimoto T, Kondo S, Ohta M, Watabe H, Maeda S, et al. Assessment of the risk factors for colonic diverticular hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(1): 116-120.
33. Jansen A, Harenberg S, Grenda U, Elsing C. Risk factors for colonic diverticular bleeding: a Westernized community based hospital study. *World J Gastroenterol* 2009; 15(4): 457-461.
34. Rosemar A, Angerås U, Rosengren A. Body mass index and diverticular disease: a 28-year follow-up study in men. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(4): 450-455.
35. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Giovannucci EL. Physical activity decreases diverticular complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(5): 1221-1230.
36. Sugihara Y, Kudo SE, Miyachi H, Misawa M, Okoshi S, Okada H, et al. Analysis of Risk Factors for Colonic Diverticular Bleeding: A Matched Case-Control Study. *Gut Liver* 2016; 10(2): 244-249.