

Assessment of laboratory findings and liver elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Tarang Taghvaei¹
Hajar Shokri-Afra²
Seyed Hassan Emadi Jamali³
Hafez Fakheri⁴
Iradj Maleki⁴
Mahboobe Ebrahimi³

¹ Associate Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD in Clinical Biochemistry, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 12, 2023; Accepted November 25, 2023)

Abstract

Background and purpose: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disorder worldwide. Fatty liver is more common in patients with metabolic syndrome, obese people, and type 2 diabetic individuals. Liver FibroScan is a non-invasive method to evaluate the stiffness and fibrosis of the liver. This study aimed to investigate the findings of FibroScan; the level of liver enzymes, triglycerides, and cholesterol; and demographic characteristics of patients with fatty liver.

Materials and methods: In this descriptive cross-sectional study, 300 patients referred to the Gastroenterology and Liver Specialist Clinic in Sari City over a year (2017-18). The patients who were diagnosed with fatty liver according to ultrasound results were included after ruling out Wilson's disease, hemochromatosis, viral hepatitis, and autoimmune diseases. Demographic findings and laboratory profiles were recorded from the patients' files. The severity of liver steatosis and fibrosis was determined from FibroScan results. Data were analyzed in SPSS16 software. Mean and standard deviation were used to express the distribution of quantitative variables of the studied groups, and frequency and percentage were utilized to describe qualitative data. To compare quantitative data, an independent t-test was conducted, while qualitative variables were compared using the Chi-Square test.

Results: The mean age of patients was obtained at 48.10 ± 13.01 years (range: 18 to 83) and their mean body mass index (BMI) was 30.88 ± 5.47 . Gender and smoking were not related to the severity of liver steatosis and fibrosis. Steatosis grade of S3 and fibrosis stage of F1 were found in 58.33% and 62% of patients, respectively. BMI and triglyceride levels had a significant relationship with the severity of liver steatosis ($P < 0.01$). Moreover, liver fibrosis development showed a significant relationship with increasing age, BMI, AST, ALT, ALP, and Chol ($P < 0.05$).

Conclusion: The majority of the studied patients were diagnosed with a steatosis grade of S3 and a fibrosis stage of F1. Triglyceride level had a significant relationship with the severity of hepatic steatosis. BMI was related to the severity of steatosis and liver fibrosis; therefore, weight loss and triglyceride control are recommended to reduce steatosis and liver fibrosis, and periodic liver FibroScan is suggested to monitor the changes in liver fibrosis.

Keywords: FibroScan, Liver fibrosis, Liver steatosis, Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 2): 161-170 (Persian).

Corresponding Author: Mahboobe Ebrahimi- Non-Communicable Diseases Institute, Gut and Liver Research Center, Imam Khomeini Hospital, Sari, Iran. (E.mail: eb.mahboobe.dr@gmail.com)

ارزیابی یافته‌های آزمایشگاهی و الاستوگرافی کبد در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

ترنگ تقوایی^۱
هاجر شکری افرا^۲
سید حسن عمادی جمالی^۳
حافظ فاخری^۴
ایرج ملکی^۴
محبوبه ابراهیمی^۳

چکیده

سابقه و هدف: کبد چرب غیرالکلی شایع‌ترین اختلال کبدی در سراسر جهان است. فیرواسکن کبد روشی غیرتهاجمی برای ارزیابی میزان سفتی و فیروز کبدی است. کبد چرب در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک، افراد چاق و مبتلا به دیابت تیپ ۲ شیوع بیش‌تری دارد. این مطالعه با هدف بررسی یافته‌های فیرواسکن و سطح آنزیم‌های کبدی، تری گلیسرید، کلسترول و خصوصیات دموگرافیک مبتلایان به کبد چرب انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی-توصیفی، ۳۰۰ بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی گوارش و کبد شهرستان ساری در یک مقطع یک‌ساله (۱۳۹۶-۱۳۹۷) که طبق نتایج سونوگرافی، دارای کبد چرب تشخیص داده شدند و بیماری‌های ویلسون، هموکروماتوز، هپاتیت‌های ویروسی و اتوایمیون برای بیماران رد شد، وارد مطالعه شدند. یافته‌های دموگرافیک و آزمایش‌های لازم از طریق اطلاعات موجود در پرونده ثبت شد. شدت استئاتوز و فیروز از نتایج فیرواسکن کبد تعیین شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ تجزیه و تحلیل شدند. برای بیان توزیع متغیرهای کمی گروه‌های مورد مطالعه از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. جهت مقایسه بین متغیرهای کمی independent t-test و مقایسه بین متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square استفاده شد.

یافته‌ها: سن بیماران از ۱۸ تا ۸۳ سال بوده با میانگین سنی $48/10 \pm 13/01$ سال و شاخص توده بدنی (BMI) $30/88 \pm 5/47$ مورد مطالعه قرار گرفتند. جنسیت و استعمال سیگار ارتباطی با شدت استئاتوز و فیروز کبدی نداشت. در $58/33$ درصد بیماران استئاتوز درجه ۳ (S3) و در 62 درصد آن‌ها فیروز درجه ۱ (F1) دیده شد. BMI و تری گلیسرید با شدت استئاتوز کبدی ارتباط معنی‌داری داشت ($P < 0/01$). هم‌چنین، ایجاد فیروز کبدی با افزایش سن، AST، BMI، ALT، ALP، و Chol ارتباطی معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/05$).

استنتاج: کاهش وزن و کنترل تری گلیسرید جهت کاهش استئاتوز و فیروز کبدی توصیه می‌شود. انجام دوره‌ای فیرواسکن کبدی در پیگیری تغییرات فیروز کبدی پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: فیرواسکن، استئاتوز کبد، فیروز کبد، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)

E-mail: eb.mahboobe.dr@gmail.com

مؤلف مسئول: محبوبه ابراهیمی-ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، پژوهشکده بیماری‌های غیر واگیر

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۸/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۹/۴

مقدمه

تجمع غیرطبیعی چربی در کبد در غیاب دلایل ثانویه کبد چرب، مانند استفاده قابل توجه از الکل، هپاتیت ویروسی یا داروهایی که می‌توانند کبد چرب را القا کنند، مشخصه بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) است (۱). این بیماری‌ها با تجمع چربی در حداقل ۵ درصد از کبد (استئاتوز کبدی) شروع می‌شوند. کبد می‌تواند بدون اختلال در عملکرد کبد چرب باقی بماند که در اکثر موارد با حداقل التهاب یا بدون التهاب است؛ اما ممکن است به نوع تهاجمی تر استئو هپاتیت غیرالکلی (NASH) نیز تبدیل شود. ویژگی‌های التهاب قابل توجه لوبولار و صدمات کبدی مانند بالونینگ یا هیالین مالوری فقط در استئو هپاتیت غیرالکلی وجود دارد که با پروگنوز ضعیفی همراه است؛ زیرا می‌تواند به عوارضی مانند سیروز و کارسینوم سلول‌های کبدی منجر شود (۲). بروز کبد چرب غیرالکلی همراه با چاقی و دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک به سرعت در حال افزایش است و در بزرگسالان، نوجوانان و کودکان به شایع‌ترین علت بیماری کبدی در کشورهای پیشرفته تبدیل شده است. در افراد با چاقی شدید، شیوع کبد چرب غیرالکلی بیش از ۹۰ درصد، در افراد دیابتی بیش از ۶۰ درصد و در افراد با وزن طبیعی تا ۲۰ درصد افزایش می‌یابد (۳). از این رو، کاهش وزن، بهبود تغذیه، فعالیت‌های بدنی و محدودیت کالری برای کاهش کبد چرب غیرالکلی و به‌ویژه برای افراد چاق توصیه می‌شود (۴). کبد چرب غیرالکلی هم‌چنین با افزایش مداوم ترانس آمینازها و هیپوکسی ناشی از آپنه انسدادی خواب مرتبط است و گاهی با تغییر شرایط آنها می‌توان پیشرفت کبد چرب غیرالکلی را پیش‌بینی کرد (۳). بیوپسی از کبد تنها روش مطمئن، استاندارد طلایی، برای تشخیص و تمایز کبد چرب غیرالکلی از استئاتو هپاتیتیس و سایر اشکال بیماری کبدی است و برای ارزیابی شدت التهاب و فیروز ناشی از بیماری استفاده می‌شود (۵). با این حال، از

آن‌جا که بیش‌تر افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بدون علامت هستند، نمونه‌برداری از کبد خطر زیادی دارد؛ بنابراین، روش‌های غیرتهاجمی مانند سونوگرافی یا تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) کبد ترجیح داده می‌شود. اما این‌ها فقط استئاتوز را تشخیص می‌دهند و نمی‌توانند میزان آسیب به کبد را تعریف کنند؛ بنابراین، برای غربالگری کبد چرب غیرالکلی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۶، ۷).

فیروواسکن (transient elastography) روشی غیرتهاجمی برای ارزیابی اولیه فیروز، سفتی کبد و سیروز است و به پیش‌بینی عوارض و پیش‌آگهی کمک می‌کند؛ اما تفسیر نتایج در حضور عوامل محدودکننده مانند استئاتوز، BMI بالا، درجات پایین فیروز کبدی و فضا‌های باریک بین دنده‌ها (فضاهای بین دنده‌ای)، به دقت بیش‌تری نیاز دارد (۸). میانگین پیشرفت فیروز کبدی از مرحله‌ای به مرحله دیگر در افراد مبتلا به استئاتو هپاتیت غیرالکلی، ۷ سال برآورد شده، در حالی که در کبد چرب غیرالکلی، ۱۴ سال است (۹). با این حال، در منطقه آسیا و اقیانوسیه، حدود ۲۵ درصد موارد کبد چرب غیرالکلی در کم‌تر از سه سال به استئاتو هپاتیت غیرالکلی تبدیل می‌شوند (۱۰)؛ بنابراین، تشخیص بیماران مبتلا به استئاتو هپاتیت غیرالکلی از استئاتوز ساده، برای هدایت به موقع درمان به‌منظور جلوگیری از خطرهای بالقوه پیشرفت بیماری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. فیروواسکن تا کنون، در مطالعات بسیاری، برای بررسی ارگان‌ها و بافت‌های مختلف به کار رفته است که نتایج امیدبخشی را نشان می‌دهد. در این مطالعه، یافته‌های فیروواسکن و سطح آنزیم‌های کبدی، تری‌گلیسرید، کلسترول و خصوصیات دموگرافیک مبتلایان به کبد چرب بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی-توصیفی گذشته‌نگر

بوده و بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی گوارش و کبد شهرستان ساری در یک مقطع یک‌ساله (۱۳۹۶-۱۳۹۷) که در سونوگرافی، مبتلا به کبد چرب غیرالکلی تشخیص داده شدند، وارد مطالعه شدند. پس از بررسی اطلاعات موجود در پرونده‌های بیماران و افرادی که بیماری‌های مزمن کبدی شامل ویلسون، هموکروماتوز، هپاتیت‌های ویروسی و اتوایمیون، مصرف مزمن الکل، بیماری‌های مزمن صفراوی (کلانژیت اسکروزان اولیه و کلانژیت صفراوی اولیه)، سرطان اولیه یا متاستاز کبدی و افرادی که عمل جراحی کاهش وزن در یک سال گذشته یا رژیم‌های سخت کاهش وزن در سه ماه گذشته داشتند، از مطالعه خارج شدند. در مجموع، ۳۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. یافته‌های دموگرافیک شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی (BMI)، سابقه مصرف سیگار، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای و سطح آنزیم‌های کبدی مانند آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات مینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) و پروفیل چربی در چک‌لیستی که به این منظور طراحی شده بود، ثبت گردید. شاخص BMI بر اساس اندازه‌گیری قد با استفاده از متر نواری و دستگاه ترازو دیجیتال پرسونال اسکیل مدل B۲۰۰۳ محاسبه شد. این مطالعه را کمیته اخلاق بیمارستان امام تأیید کرد. بیماران در کلینیک فوق تخصصی گوارش تحت فیرواسکن کبد قرار گرفتند. فیرواسکن توسط یک پروب سونوگرافی و یک ویراتور عمل می‌کند. پروب بر سطح پوست کبد در فضای بین دنده‌ای قرار گرفته و سپس، امواج ارتعاشی توسط پروب به بافت کبد جهت ارزیابی الاستیسیته کبد، ارسال می‌شود و با امواج برگشتی از کبد، می‌توان درجه سختی و فیروز کبد را تعیین کرد. دستگاه فیرواسکن مورد استفاده مدل اکوسنس ۵۰۰ ساخت کشور فرانسه می‌باشد که

مقادیر به‌دست آمده به کیلوپاسکال گزارش خواهند شد. شدت سختی کبد در فیرواسکن بر اساس سیستم امتیازبندی متآنالیز داده‌های بافت‌شناسی هپاتیت ویروسی (METAVIR) مشخص شد. امتیاز ۵/۵، ۷/۱، ۹/۵ و ۱۴/۵ کیلوپاسکال به ترتیب، به عنوان مقادیر حداکثری برای F1 تا F4 در نظر گرفته شد. تفسیر مقادیر به‌دست آمده به صورت F0 (بدون فیروز)، F1 (فیروز خفیف)، F2 (فیروز متوسط)، F3 (فیروز شدید) و F4 (سیروز) بیان شد. مطابق با مطالعات گذشته، ۱۳/۹ کیلوپاسکال دارای حساسیت و ویژگی ۱۰۰ درصد برای تعیین F3 و F4 است (۱۱). نمره CAP (Controlled Attenuation Parameter) که از نتایج فیرواسکن است نیز در چک لیست آمد. CAP یک پارامتر معتبر برای تشخیص استئاتوز کبد می‌باشد. این پارامتر تقویت شده و کنترل شده نشان دهنده ارتفاع (Amplitude) امواج فرا صوت (سونوگرافی) هنگام عبور از کبد (مسیر رفت و برگشت) می‌باشد که در واقع، می‌تواند به طریق کاملاً غیرتهاجمی، میزان رسوب چربی در کبد و آسیب ناشی از آن را اندازه‌گیری کرده و به صورت کمی، گزارش دهد. هرچه میزان رسوب چربی در کبد بیش‌تر باشد، میزان CAP بالاتر خواهد بود. واحد آن dB/m است. شدت استئاتوز به صورت S0، S1، S2 و S3 درجه‌بندی شد: S0=استئاتوز کم‌تر از ۱۱ درصد، S1=استئاتوز ۱۱-۳۳ درصد، S2=استئاتوز ۳۴-۶۶ درصد و S3=استئاتوز >۶۶ درصد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام شد. برای بیان توزیع متغیرهای کمی گروه‌های مورد مطالعه، از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. جهت مقایسه بین متغیرهای کمی independent t-test و مقایسه بین متغیرهای کیفی از آزمون Chi-Square استفاده شد. مقدار $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۳۰۰ بیمار کبد چرب غیرالکلی که وارد مطالعه شدند، حداقل سن ۱۸ و حداکثر سن ۸۳ سال بود و میانگین سنی آن‌ها $48/10 \pm 13/01$ سال بود. ۱۸۹ نفر (۶۳ درصد) از بیماران این مطالعه مرد و ۱۱۱ نفر (۳۷ درصد) زن بودند ($P < 0/001$). حداقل و حداکثر BMI افراد مورد مطالعه به ترتیب ۲۱/۴ و ۴۵، با میانگین $30/88 \pm 5/47$ بود. از کل افراد مورد بررسی، ۲۰ نفر (۶/۷ درصد) سابقه مصرف سیگار داشتند. اکثر بیماران (۵۸/۳۳ درصد) بر اساس امتیاز CAP، استئاتوز درجه ۳ (S3) داشتند. هم‌چنین، در اکثر آن‌ها (۶۲ درصد) فیروز درجه ۱ (F1) دیده شد.

برای بررسی ارتباط متغیرهایی مانند سن، BMI و پارامترهای آزمایشگاهی با شدت استئاتوز کبدی، نتایج در جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که دو متغیر BMI و تری‌گلیسرید به طور معنی‌داری، بین سه درجه استئاتوز تفاوت داشت ($P < 0/01$). آزمون‌های تعقیبی نشان داد که BMI در بیماران با درجه استئاتوز S2 و S3 به طور معنی‌دار، بیش‌تر از بیماران با درجه استئاتوز S1 است ($P < 0/01$). هم‌چنین، تری‌گلیسرید به طور معنی‌داری در بیماران با درجه استئاتوز S3، بیش‌تر از بیماران با درجه استئاتوز S1 و S2 بود ($P < 0/05$).

جدول شماره ۱: ارتباط سن، BMI و نتایج آزمایشگاهی به تفکیک شدت استئاتوز

متغیر	نمره CAP		
	S3 (انحراف معیار: میانگین)	S2 (انحراف معیار: میانگین)	S1 (انحراف معیار: میانگین)
سن	$47/01 \pm 13/13$	$49/95 \pm 12/12$	$49/32 \pm 13/44$
BMI	$31/60 \pm 4/80$	$31/38 \pm 7/56$	$28/22 \pm 3/60$
AST	$32/78 \pm 21/57$	$32/50 \pm 31/11$	$30/41 \pm 15/23$
ALT	$52/58 \pm 42/92$	$48/67 \pm 49/73$	$41/90 \pm 23/20$
ALP	$200/78 \pm 42/17$	$222/34 \pm 95/78$	$200/65 \pm 52/11$
GGT	$70/63 \pm 54/0$	$69/38 \pm 32/89$	$70/36 \pm 31/90$
TG	$181/10 \pm 96/40$	$142/00 \pm 63/89$	$150/68 \pm 52/06$
Chol	$206/20 \pm 33/41$	$208/35 \pm 24/38$	$206/83 \pm 37/62$

در بررسی شدت فیروز با متغیرهای مورد مطالعه (سن، BMI، ALT، AST، ALP، و Chol)، بین درجات مختلف فیروز (F0-F4)، تفاوت آماری معنی‌داری

وجود داشت ($P < 0/05$ ، جدول شماره ۲). همان‌طور که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است، آنالیزهای تعقیبی بیش‌تر نشان داد که سن بیمارانی که درجه فیروز F4 داشتند، به طور معنی‌دار، بیش‌تر از سن بیماران فیروتیک با درجه F1 بود ($P < 0/05$). BMI در بیماران با درجه فیروز F3 و F4 نیز به طور معنی‌دار، بیش‌تر بود ($P < 0/05$). در حالی که بیماران فیروتیک با درجه F4، به طور معنی‌دار، ALT و AST بیش‌تری نسبت به دیگر بیماران داشتند ($P < 0/05$). میزان ALP در افراد با فیروز درجه F2 و F4، از بیماران با فیروز درجه F1 به طور معنی‌دار، بیش‌تر بود ($P < 0/05$). میزان کلسترول اگرچه در افرادی که فیروز درجه F2 داشتند، بسیار بیش‌تر بود، تنها نسبت به بیماران گروه F1 تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/05$) و با دیگر درجات فیروز تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد.

جدول شماره ۳ ارتباط شدت استئاتوز و فیروز با جنسیت و استعمال سیگار را نشان می‌دهد. آزمون مجذور کای نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین میزان CAP و جنس و سابقه مصرف سیگار بیماران وجود ندارد. هم‌چنین، ارتباط معنی‌داری بین شدت فیروز و مرد یا زن بودن بیماران یا سیگار کشیدن آن‌ها دیده نشد.

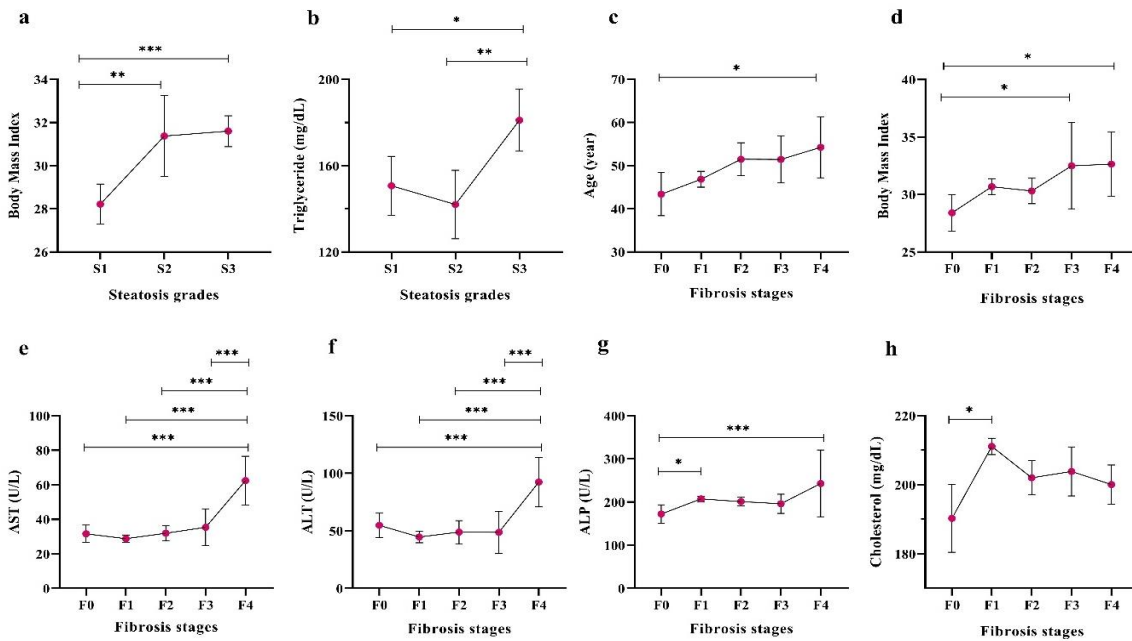
بحث

کبد چرب غیرالکلی یک بیماری شایع، پرهزینه و بالقوه بیمارگونه است. از آنجایی که وجود فیروز پیشرفته در کبد چرب غیرالکلی قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده خطر عوارض و مرگ و میر مرتبط با کبد است، نوعی استراتژی طبقه‌بندی خطر غیرتهاجمی کارآمد برای شناسایی بیماران در معرض خطر بالای فیروز پیشرفته ضروری است (۱۲). در حالی که بیوپسی کبد استاندارد طلایی تشخیص کبد چرب غیرالکلی است، وجود جایگزین‌هایی برای کاهش احتمال خطرها، هزینه‌ها و هم‌چنین، افزایش رضایت بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

جدول شماره ۲: ارتباط سن، BMI و نتایج آزمایشگاهی به تفکیک درجه فیروز

سطح معنی داری	نمره METAVIR					متغیر
	F4 (انحراف معیار متیانگین)	F3 (انحراف معیار متیانگین)	F2 (انحراف معیار متیانگین)	F1 (انحراف معیار متیانگین)	F0 (انحراف معیار متیانگین)	
< ۰/۰۰۷	۵۴/۲۶ (±۱۴/۶۵)	۵۱/۴۵ (±۱۲/۲۶)	۵۱/۴۹ (±۱۳/۱۳)	۴۶/۸۵ (±۱۲/۶۶)	۴۳/۴ ± ۱۲/۰۴	سن
۰/۰۲۱	۳۲/۶۴ (±۵/۸۲)	۳۲/۴۹ (±۸/۵۱)	۳۰/۳۰ (±۳/۸۰)	۳۰/۶۸ (±۴/۶۲)	۲۸/۴۱ ± ۳/۸۴	BMI
< ۰/۰۰۱	۶۲/۴۲ (±۶۱/۵۴)	۳۵/۳۸ (±۳۳/۹۸)	۳۱/۹۴ (±۱۳/۶۶)	۲۸/۸۱ (±۱۴/۶۴)	۳۱/۶۴ ± ۱۲/۳۴	AST
< ۰/۰۰۱	۹۲/۴۷ (±۹۶/۲۸)	۴۸/۷۶ (±۴۱/۱۷)	۴۸/۸۹ (±۳۴/۶۶)	۴۴/۶۳ (±۳۴/۰۰)	۵۴/۸۶ ± ۲۵/۵۷	ALT
۰/۰۰۳	۲۳۳/۲۶ (±۱۶۰/۶۶)	۱۹۶/۰۵ (±۴۹/۸۰)	۲۰۱/۱۷ (±۳۵/۶۷)	۲۰۷/۵۱ (±۴۴/۴۶)	۱۷۲/۴۳ ± ۵۱/۸۵	ALP
۰/۴۳۶	۸۶/۶۵ (±۵۲/۰۲)	۶۰/۶۷ (±۲۶/۶۹)	۶۹/۸۸ (±۳۴/۱۵)	۷۰/۴۳ (±۴۸/۰۷)	۶۱/۴۵ ± ۵۶/۴۷	GGT
۰/۲۶۵	۱۲۹/۸۹ (±۲۰/۳۶)	۱۶۹/۴۳ (±۶۱/۴۲)	۱۷۰/۲۱ (±۸۱/۹۰)	۱۶۵/۹۶ (±۹۲/۹۳)	۱۸۹/۱۰ ± ۵۵/۵۳	TG
۰/۰۲۴	۲۰۰/۰۵ (±۲۴/۶۹)	۲۰۳/۸۶ (±۳۳/۳۰)	۲۰۲/۰۰ (±۳۴/۲۴)	۲۱۱/۱۲ (±۳۲/۸۰)	۱۹۰/۲۹ ± ۴۹/۳۶	Chol

آزمون One-way ANOVA استفاده شد. P معنی دار بزرگ‌تر از ۰/۰۵، پررنگ مشخص شده است. اختصارات عبارت‌اند از: شاخص توده بدنی (BMI)، سابقه مصرف سیگار، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای و سطح آزمون‌های کبدی مانند آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات مینوترانسفراز (AST)، آلکالین فسفاتاز (ALP)، گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT)، تری گلیسرید (TG)، کلسترول (Chol).



نمودار شماره ۱: نمودارهای شدت استئاتوز و فیروز. نمودارها برای متغیرهایی که تفاوت معنی دار در آن‌ها مشاهده شد (جدول ۱ و ۲) رسم شده است. پس از آزمون One-way ANOVA معنی دار، تست‌های تعقیبی انجام شد و میزان معنی داری تفاوت‌های معنی دار بین شدت‌های استئاتوز و فیروز به صورت $P < ۰/۰۵$ ، $P < ۰/۰۱$ و $P < ۰/۰۰۱$ نشان داده شد.

جدول شماره ۳: ارتباط شدت استئاتوز و فیروز با جنس و مصرف سیگار

سطح معنی داری	نمره CAP			متغیر
	S3 (درصد)	S2 (درصد)	S1 (درصد)	
۰/۵۱۷	۳۵/۴۳	۴۳/۰۸	۳۵/۰۰	جنس زن
	۶۴/۵۷	۵۶/۹۲	۶۵/۰۰	جنس مرد
۰/۱۲۴	۶/۸۶	۱۰/۷۷	۱/۶۷	سیگار بلی
	۹۳/۱۴	۸۹/۲۳	۹۸/۳۳	سیگار خیر

سطح معنی داری	نمره METAVIR					متغیر
	F4 (درصد)	F3 (درصد)	F2 (درصد)	F1 (درصد)	F0 (درصد)	
۰/۲۵۶	۵۲/۶۳	۴۰/۹۱	۳۵/۴۲	۳۷/۶۳	۲۰/۰۰	جنس زن
	۴۷/۳۷	۵۹/۰۹	۶۴/۵۸	۶۲/۳۷	۸۰/۰۰	جنس مرد
۰/۶۵۴	۵/۲۶	۱۳/۶۴	۸/۳۳	۵/۹۱	۴/۰۰	سیگار بلی
	۹۴/۷۴	۸۶/۳۶	۹۱/۶۷	۹۴/۰۹	۹۶/۰۰	سیگار خیر

بین BMI با شدت استئاتوز و فیروز بر اساس سونوگرافی و فیرواسکن دیده نشد که می‌تواند به دلیل حجم کم نمونه و محدودیت این مطالعه بوده باشد (۱۴).

علاوه بر این، در مطالعه ما، ارتباط معنی‌داری بین درجه فیروز و جنس و سابقه مصرف سیگار دیده نشد. هم‌چنین، تفاوت معنی‌داری بین زنان و مردان و افراد با و بدون سابقه مصرف سیگار با میانگین CAP وجود نداشت. این در حالی بود که Ou و همکاران در سال ۲۰۱۹، سن بالا و مصرف سیگار را ریسک فاکتورهای غیروابسته برای فیروز کبدی در افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی معرفی کردند. اگرچه نتایج ما نیز افزایش سن را عامل خطری در پیشرفت فیروز نشان داد، به خلاف آن‌ها، ارتباطی با مصرف سیگار ندیدیم. در مطالعه آن‌ها، هیچ ارتباطی بین شدت فیروز کبدی در بیماران مبتلا به NAFLD و جنس مشاهده نشد (۱۸) که هم‌سو با نتایج ما بود.

در مطالعه حاضر، مقادیر ALT، AST، ALP، و Cholesterol در بیمارانی که درجاتی از فیروز داشتند، بالاتر بود. ALT، AST و ALP به عنوان بخشی از یک پنل کبدی، می‌توانند نشان دهنده مشکلات التهابی در کبد باشند؛ بنابراین، سطح این نشانگرهای کبدی برای تأیید یا رد تشخیص کبد چرب غیرالکلی در بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. در بیماران کبد چرب غیرالکلی، سطوح بالای آنزیم‌های فوق می‌تواند نشان دهنده آسیب کبدی ناشی از تجمع چربی در سلول‌های کبدی باشد (۱۹). سطوح بالای کلسترول نیز می‌تواند به توسعه و پیشرفت کبد چرب غیرالکلی کمک کند (۲۰). علاوه بر این، افزایش فعالیت آنزیم GGT کبدی می‌تواند پاتوژنز فیروز کبدی را تسهیل کند. معمولاً سطح GGT سرم در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی افزایش پیدا می‌کند و گزارش شده است که با افزایش نرخ مرگ و میر در این بیماران ارتباط دارد (۲۱)، در حالی که نتایج ما چنین یافته‌ای را نشان نداد. توجه به این نکته مهم است که سطوح بالای این پارامترها همیشه نشان دهنده کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) نیست و می‌تواند ناشی از

فیرواسکن یا الاستوگرافی گذرای کبد (Transient elastography) ارزیابی شده‌ترین روش برای بررسی فیروز در کبد چرب غیرالکلی است. این روش یک روش دقیق و قابل تکرار برای تشخیص بیماران بدون فیروز و بیماران با فیروز یا سیروز پیشرفته، چه در بزرگسالان و چه در کودکان مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بیان شده است (۱۳).

مطالعه ما نشان داد که اکثر بیماران استئاتوز درجه ۳ (S3) و فیروز درجه ۱ (F1) داشتند. هم‌چنین، BMI بالا در بیماران ما با شدت تجمع چربی در کبد و شدت فیروز ارتباط داشت، اگرچه ارتباط بین مقدار BMI و شدت و میزان فیروز کبدی هنوز در حال بحث و بررسی است. نتایج برخی از مطالعات حاکی از این موضوع بود که بین BMI با شدت کبد چرب، استئاتوز و فیروز کبدی بر اساس سونوگرافی و فیرواسکن ارتباطی دیده نشده است (۱۴). در حالی که برخی دیگر توصیه کردند که توجه به مقدار BMI در افراد مبتلا به کبد چرب باید در دستور کار این بیماران قرار گیرد. در واقع، BMI بالا به عنوان یک ریسک فاکتور برای کبد چرب در نظر گرفته شد (۱۵) که هم‌سو با نتایج مطالعه ما بود.

نتایج ما نشان داد که میزان استئاتوز به طور معنی‌داری با تری‌گلیسرید ارتباط داشت، به طوری که تری‌گلیسرید بالاتر در بیماران با استئاتوز بالاتر دیده شد. این نتایج هم‌سو با مطالعه Yen و همکارانش بود که تری‌گلیسرید بیش‌تر از ۱۵۰ mg/dL و BMI بالا را فاکتورهای مستقل مرتبط با CAP بالا ذکر کردند (۱۶). Tomizawa و همکاران نیز نشان دادند که تری‌گلیسرید، گلوکز و HgbA1c با کبد چرب غیرالکلی ارتباط دارند و در میان این پارامترها، تری‌گلیسرید قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده کبد چرب غیرالکلی بود و بیش‌ترین ارتباط را با آن داشت؛ در نتیجه، تری‌گلیسرید بالا را مارکر کبد چرب غیرالکلی معرفی کردند (۱۷). در حالی که در مطالعه علیزاده و همکاران، فقط ارتباط AST و CRP با درجه فیروز بالاتر دیده شد و ارتباط واضحی

پیش‌بینی‌کننده بالا انجام شود. محدودیت اصلی تمام آزمایش‌های فیروز کبدی غیرتهاجمی از جمله فیرواسکن، نبود cut off یکنواخت و معتبر برای موارد مختلف بیماری و مراحل فیروز بود که در مطالعه ما نیز وجود داشت. در این مطالعه، از بیوپسی کبد، گلد استاندارد تشخیص کبد چرب غیرالکلی، استفاده نشده است و به دلیل عوارضی که چنین روشی می‌تواند ایجاد کند، توصیه نمی‌شود که برای تمام بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی استفاده شود.

مطالعه حاضر نشان داد که اکثر افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دچار فیروز درجه F1 کبدی بودند. هم‌چنین، میزان تری‌گلیسرید و BMI بالا با شدت استئاتوز کبدی ارتباط داشت. هم‌چنین، درجه فیروز به طور معنی‌داری با افزایش سن، BMI، AST، ALT، ALP، و Chol ارتباط داشت. از این رو، کاهش وزن و کنترل تری‌گلیسرید برای کاهش استئاتوز و فیروز کبدی توصیه می‌شود. انجام دوره‌ای فیرواسکن کبدی در پیگیری تغییرات فیروز کبدی پیشنهاد می‌گردد.

شرایط دیگر مانند هپاتیت ویروسی، آسیب کبدی ناشی از دارو یا سوء مصرف الکل باشد؛ بنابراین، تشخیص قطعی کبد چرب غیرالکلی به بررسی سابقه پزشکی، آزمایش‌های خونی، سونوگرافی کبد، بررسی علائم بالینی و تست‌های پیشرفته‌تر نیاز دارد که توسط پزشک متخصص انجام می‌شود. علاوه بر این، تانگ و همکاران در مطالعه‌ای درباره بیماران دیابتی تیپ ۲ در سال ۲۰۲۰، نشان دادند که افزایش نرخ سندرم متابولیک، فشار خون بالا، چربی خون بالا و چاقی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی وجود دارد و ارزیابی تمام اجزای سندرم متابولیک در بیماران کبد چرب غیرالکلی و بالعکس و غربالگری کبد چرب غیرالکلی در بیماران مبتلا به چاقی، سندرم متابولیک، فشار خون بالا یا چربی خون بالا مهم است (۲۲).

یکی از این محدودیت‌ها کوچک بودن حجم نمونه آماری مطالعه ما بود؛ بنابراین، پیشنهاد می‌شود که یک مطالعه با جامعه آماری بزرگ‌تر به صورت کوهورت آینده‌نگر برای به دست آوردن یک نمره

References

1. Marjot T, Moolla A, Cobbold JF, Hodson L, Tomlinson JW. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocr Rev* 2020; 41(1): 66-117.
2. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24(7): 908-922.
3. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(1): 11-20.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140(11): e596-e646.
5. Sberna A, Bouillet B, Rouland A, Brindisi M, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*

- 2018; 35(3): 368-375.
6. Vilgrain V, Ronot M, Abdel-Rehim M, Zappa M, d'Assignies G, Bruno O, et al. Hepatic steatosis: a major trap in liver imaging. *Diagn Interv Imaging* 2013; 94(7-8): 713-727.
 7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67(1): 328-357.
 8. Hashemi SA, Alavian SM, Gholami-Fesharaki MJCjoim. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med* 2016; 7(4): 242-252.
 9. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, Wang Z, Sirlin C, Chen J, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol* 2016; 26(5): 1431-1440.
 10. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—part 1: definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(1): 70-85.
 11. Tapper EB, Afdhal NH. Vibration-controlled transient elastography: a practical approach to the noninvasive assessment of liver fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(3): 192-198.
 12. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61(5): 1547-1554.
 13. Buzzetti E, Lombardi R, De Luca L, Tsochatzis EAJIJoe. Noninvasive assessment of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 343828.
 14. Alizadeh A, Mansour-Ghanaei F, Roozdar A, Joukar F, Sepehrimanesh M, Hojati SA, et al. Laboratory tests, liver vessels color doppler sonography, and fibroscan findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease: An observation study. *J Clin Imaging Sci* 2018; 8: 12.
 15. Fan R, Wang J, Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Sci Rep* 2018; 8(1):1-7.
 16. Yen YH, Chen JB, Cheng BC, Chen JF, Chang KC, Tseng PL, et al. Using controlled attenuation parameter combined with ultrasound to survey non-alcoholic fatty liver disease in hemodialysis patients: a prospective cohort study. *PLoS One* 2017 20; 12(4): e0176027.
 17. Tomizawa M, Kawanabe Y, Shinozaki F, Sato S, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Triglyceride is strongly associated with nonalcoholic fatty liver disease among markers of hyperlipidemia and diabetes. *Biomed Rep* 2014; 2(5): 633-636.
 18. Ou H, Fu Y, Liao W, Zheng C, Wu XJCJoG, Hepatology. Association between smoking and liver fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 6028952.
 19. Iser D, Ryan M. Fatty liver disease: a practical guide for GPs. *Aust Fam Physician* 2013; 42(7): 444-4447.
 20. Malhotra P, Gill RK, Saksena S, Alrefai WAJFiM. Disturbances in cholesterol homeostasis and non-alcoholic fatty liver

- diseases. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 467.
21. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 145754.
22. Tuong TTK, Tran DK, Phu PQT, Hong TND, Chu Dinh T, Chu DT. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: evaluation of hepatic fibrosis and steatosis using fibroscan. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(3): 159.