

## Prevalence of gallstone disease in the patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Sanandaj: A case control study

Sharifi K<sup>1</sup>, Fattahi N<sup>2</sup>, Vahabzadeh Z<sup>3</sup>, Ataei P<sup>4</sup>, Yousefinejad V<sup>5</sup>, Babahajian A<sup>6</sup>, Sheikhesmaili F<sup>7</sup>

1. Assistant Professor of Radiology, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8653-9856

2. General Practitioner, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

3. Assistant Professor of Clinical Biochemistry, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

4. Assistant Professor of Liver and Digestive Diseases, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

5. Assistant Professor of Forensic Medicine, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

6. MSc of Anatomical Science, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

7. Assistant Professor of Liver and Digestive Diseases, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran (Corresponding Author), Tel:+988733247855, Email: dr\_s\_smaili@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-4439-123X

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GD) are both highly prevalent in the general population and have many risk factors in common. The aim of this study was to evaluate the prevalence of GD in the patients with NAFLD.

**Materials and Methods:** In this case-control study, our case group included 145 patients with NAFLD and control group consisted of 215 age-, sex-, and BMI-matched healthy subjects. NAFLD and gallstone disease were diagnosed by sonography. The prevalence and risk factors for gallstone disease were evaluated in the groups and compared between the 2 groups.

**Results:** The frequency rates of gallstones in the case and control groups were 10/135 (6.9 %) and 5/210 (2.3 %) respectively ( $p=0.04$ ). The frequency rates of gallstones in the female participants in the case and control groups were 6.8% and 3.4%, respectively, and in the men were 6.9% in the case and 1% in the control groups. We found no significant relationship between sex and frequency of gallstones in both groups ( $P> 0.05$ ). In the control group, the prevalence rate of GD in the subjects over 50 years of age were significantly higher than that in the subjects under 50 years of age ( $P = 0.04$ ). However, there was no significant difference between age and GD in the case group ( $P = 0.51$ ). Also, in both groups, the prevalence of GD was significantly higher in obese subjects ( $BMI> 30$ ) ( $P> 0.05$ ). There was a significant difference between the grade of fatty liver and the prevalence of GD ( $P = 0.01$ ). Comparison of the risk factors associated with the GD, showed no significant difference between the two groups.

**Conclusion:** The prevalence of gallstones was more in NAFLD than in normal population and was associated with grade of fatty liver disease.

**Keywords:** Gallstones, Non-alcoholic fatty liver disease, Ultrasound, Risk factors

Received: Jun 29, 2019

Accepted: June 19, 2019

**How to cite the article:** Sharifi K, Fattahi N, Vahabzadeh Z, Ataei P, Yousefinejad V, Babahajian A, Sheikhesmaili F. Prevalence of gallstone disease in the patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Sanandaj: A case control study. SJKU 2019;24(4):95-102.

Copyright © 2019 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

## شیوع سنگ کیسه صفرا در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی در شهرستان سنندج: یک مطالعه مورد شاهدی

کریم شریفی<sup>۱</sup>، نیما فتاحی<sup>۲</sup>، ذکریا وهاب زاده<sup>۳</sup>، پدram عطایی<sup>۴</sup>، وحید یوسفی نژاد<sup>۵</sup>، اسرین باباجان<sup>۶</sup>، فرشاد شیخ اسماعیلی<sup>۷</sup>

۱. استادیار رادیولوژی، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. شناسه ارکید: ۹۸۵۶-۹۸۵۳-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۲. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۳. استادیار بیوشیمی پزشکی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۴. استادیار گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۵. استادیار پزشکی قانونی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۶. کارشناس ارشد علوم تشریح، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۷. استادیار گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (مولف مسئول)، تلفن ثابت:

۰۰۰۰-۰۰۰۲-۴۴۳۹-۱۲۳X، شناسه ارکید: dr\_s\_smaili@yahoo.com، پست الکترونیک: ۰۸۷-۳۳۶۶۴۶۵۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** کبد چرب غیر الکلی و سنگ‌های کیسه صفرا دو بیماری نسبتاً شایع در جمعیت عمومی می‌باشند و بسیاری از ریسک فاکتورهای آنها با هم مشترک است. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی شیوع سنگ کیسه صفرا و عوامل خطر مربوط به آن در بیماران مبتلا به NAFLD در شهرستان سنندج می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه که به صورت مورد شاهدی طراحی شده بود، تعداد ۱۴۵ نفر از افراد که کبد چرب غیر الکلی در آنها توسط سونوگرافی تشخیص داده شده بود به عنوان گروه مورد و تعداد ۲۱۵ نفر از افراد سالم که از نظر سن و جنس و BMI با افراد مبتلا به کبد چرب همسان سازی شده بودند به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. وجود سنگ‌های کیسه صفرا در تمام شرکت کنندگان توسط سونوگرافی مورد بررسی قرار گرفت. شیوع و ریسک فاکتورهای تشکیل سنگ‌های صفراوی در دو گروه محاسبه و با هم مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** میزان فراوانی سنگ کیسه صفرا در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ۱۰/۱۳۵ (۶/۹٪) و در افراد سالم ۵/۲۱۰ (۲/۳٪) برآورد گردید (P=۰/۰۴). فراوانی سنگ‌های صفراوی در زنان گروه مورد ۶/۱۸٪ و در گروه شاهد ۳/۴٪ و نیز در مردان ۶/۹٪ در گروه مورد و ۱٪ در گروه شاهد بود. بین جنسیت و وجود سنگ‌های صفراوی در هر دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). در گروه شاهد میزان شیوع سنگ‌های صفراوی در افراد بالای ۵۰ سال به طور معنی داری بیشتر از افراد زیر ۵۰ سال بود (P=۰/۰۴) اما در گروه مورد، اختلاف معنی داری بین سن و ابتلا به سنگ‌های صفراوی مشاهده نشد (P=۰/۵۱). همچنین در هر دو گروه میزان شیوع سنگ‌های صفراوی در افراد چاق (BMI>۳۰) به طور معنی داری بیشتر بود (P>۰/۰۵). بین میزان درجه کبد چرب و شیوع سنگ کیسه صفرا در افراد مورد بررسی اختلاف معنی داری مشاهده شد به طوری که با افزایش شدت کبد چرب میزان ابتلا به سنگ کیسه صفرا افزایش معنی داری پیدا کرد (P=۰/۰۱). در مقایسه ریسک فاکتورهای مرتبط با تشکیل سنگ‌های کیسه صفرا در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** شیوع سنگ کیسه صفرا در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بیشتر از جمعیت نرمال بوده و با درجه اکوژنیسته کبد چرب نیز مرتبط است.

**کلیدواژه‌ها:** سنگ کیسه صفرا، کبد چرب غیر الکلی، سونوگرافی، ریسک فاکتور

وصول مقاله: ۹۷/۱۱/۹ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۲/۱۵ پذیرش: ۹۸/۳/۲۹

## مقدمه

سنگ‌های صفراوی از رسوب کلسیم، بیلی روبین، کلسترول و پروتئین‌ها تشکیل می‌شوند. معمولاً بدون علائم بوده و درصد کمی از بیماران عارضه دار می‌شوند که شامل درد شدید، کله سیستیت و پانکراتیت حاد است (۱). ایجاد سنگ‌های صفراوی یک بیماری غالب در زنان است و با سن، چاقی، سابقه خانوادگی، هیپرلیپیدمی، اختلال عدم تحمل گلوکز، زایمان، مصرف الکل و سیگار، مصرف کتراتپتو، سندرم متابولیک و کم تحرکی در ارتباط می‌باشد (۲-۵) و به طور کلی شیوع آنها ۵ تا ۱۰ درصد در آمریکا گزارش شده است (۱،۲).

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) یک بیماری شایع و قابل پیشرفت است که به دلیل تجمع چربی (بیش از ۵ درصد) در هپاتوسیت‌ها در غیاب مصرف الکل زیاد، هپاتیت مزمن ویروسی و سایر بیماری‌های کبدی به وجود می‌آید (۶) و از استئاتوز ساده کبدی شروع می‌شود و می‌تواند با پیشروی به استئاتوهپاتیت، فیروز، سیروز و حتی سرطان کبد تبدیل شود (۷). شیوع کبد چرب ۱۰ تا ۲۴٪ در جمعیت عمومی در کشورهای مختلف گزارش شده است (۶).

بسیاری از ریسک فاکتورهای ابتلا به کبد چرب با بیماری سنگ کیسه صفرا از قبیل چاقی، دیابت نوع ۲، هیپرلیپیدمی و کم تحرکی مشترک است (۸-۱۰). افراد مبتلا به سنگ کیسه صفرا از لحاظ تنوری به دلیل ایجاد اختلال در حرکت و غلظت صفرا و افزایش لیپوژنیسیته آن در کیسه صفرا مستعد ابتلا به کبد چرب هستند. بنابر شواهد موجود انتظار می‌رود که میزان شیوع سنگ‌های صفراوی در بیماران مبتلا به NAFLD در مقایسه با جمعیت عمومی افزایش یابد.

در مطالعاتی که به بررسی ارتباط احتمالی وجود سنگ‌های صفراوی با NAFLD انجام شده، نتایج متناقضی ارائه شده است (۱۱-۱۴). علاوه بر این، در مطالعات محدودی به بررسی اینکه آیا عوامل خطر مرتبط با ایجاد سنگ‌های صفراوی در بیماران NAFLD مشابه جمعیت عمومی می‌-

باشد یا خیر پرداخته شده است. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی فراوانی سنگ کیسه صفرا و عوامل خطر مربوط به آن در بیماران مبتلا به NAFLD و مقایسه آن با افراد سالم در شهرستان سنندج می‌باشد.

## روش بررسی

## نوع مطالعه

این مطالعه که به صورت مورد شاهدی طراحی شده است در ۱۴۵ نفر از افراد بالای ۲۰ سال ساکن در شهرستان سنندج که کبد چرب در آنها توسط سونوگرافی تشخیص داده شده بود در بازه زمانی یک ساله از خرداد ماه ۱۳۹۳ تا تیر ماه ۱۳۹۴ انجام شد.

نتایج این مطالعه بخشی از یک پروژه تحقیقاتی است که پروتکل اجرای آن توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران به تصویب رسیده است. قبل از انجام مطالعه رضایت نامه آگاهانه از همه شرکت کنندگان به صورت کتبی اخذ شد.

## حجم نمونه

با در نظر گرفتن احتمال شیوع ۳۰ درصدی NAFLD در جامعه و خطای برآورد ۳٪ حجم نمونه ۳۶۶ نفر برآورد شد و با توجه به روش نمونه گیری و به منظور اعمال نرخ ریزش این حجم به ۴۳۰ نفر افزایش یافت. روش نمونه گیری روش خوشه ای - تصادفی بود، در این راستا طی هماهنگی با سازمان پست شهرستان سنندج به شکل تصادفی از ۴۰ نقطه شهر ۴۰ خوشه انتخاب و مقرر گردید از هر خوشه ۱۰ خانوار (نفر) مورد پرسشگری قرار گیرند. بعد از انتخاب سرخوشه بر اساس کدپستی به درب منازل مراجعه و چنانچه فرد واجد شرایط بود با آنها برای انجام مطالعه هماهنگی شد. چنانچه فرد راضی به شرکت در مطالعه نبود به فرد بعدی مراجعه می‌شد.

### بیماریابی

افرادی که کبد چرب غیر الکلی در آنها توسط سونوگرافی تشخیص داده شد به عنوان گروه مورد و افرادی که فاقد یافته های تشخیصی کبد چرب در سونوگرافی بودند و از نظر سن و جنس و شاخص توده بدنی با افراد مبتلا به کبد چرب همسان سازی شده بودند به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. چنانچه افراد سابقه هیپاتیت ویروسی وجود داشت از مطالعه حذف شدند.

اطلاعات دموگرافیک، سابقه بیماری های زمینه ای و ریسک فاکتورهای تشکیل سنگ های کیسه صفرا توسط پژوهشگران با استفاده از چک لیست از شرکت کنندگان جمع آوری گردید. جهت تشخیص سنگ های صفراوی از افراد مورد مطالعه سونوگرافی بعمل آمد.

### روش آماری

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. برای تحلیل فرضیات جهت نرمال بودن داده های کمی از آزمون Kolmogrov-Smirnov استفاده شد. متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد) و متغیرهای کمی با توزیع نرمال با میانگین (SE) محاسبه شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه با توزیع نرمال از تی تست و مقایسه متغیرهای کیفی از Chi-Square استفاده شد. P Value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

### یافته ها

در مجموع ۱۴۵ نفر (۷۳ نفر زن و ۷۲ نفر مرد) در گروه مورد و ۲۱۵ نفر (۱۱۷ نفر زن و ۹۸ نفر مرد) از افراد سالم که از نظر سن و نمایه توده بدنی با افراد مبتلا به کبد چرب همسان سازی شده بودند به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی افراد در گروه مورد و شاهد به ترتیب  $49/06 \pm 9/40$  و  $48/06 \pm 9/40$  محاسبه گردید. مقدار BMI نیز در گروه مورد  $28/83 \pm 4/88$  و در گروه شاهد  $26/93 \pm 4/04$  بود. اختلاف معنی داری در متغیرهای

ذکر شده بین دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ). خصوصیات دموگرافیک و بالینی افراد شرکت کننده در مطالعه در دو گروه مورد و شاهد در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول ۱: مقایسه خصوصیات دموگرافیک و بالینی افراد در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه مورد		گروه شاهد	
	تعداد = ۱۴۵	تعداد = ۲۱۵	تعداد = ۲۱۵	تعداد = ۲۱۵
سن (سال)	$49/06 \pm 9/40$	$48/06 \pm 9/40$	$48/06 \pm 9/40$	$48/06 \pm 9/40$
جنسیت				
زن	۷۳ (۵۰/۳٪)	۱۱۷ (۵۴/۴٪)	۱۱۷ (۵۴/۴٪)	۱۱۷ (۵۴/۴٪)
مرد	۷۲ (۴۹/۷٪)	۹۸ (۴۵/۶٪)	۹۸ (۴۵/۶٪)	۹۸ (۴۵/۶٪)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$28/83 \pm 4/88$	$26/93 \pm 4/04$	$26/93 \pm 4/04$	$26/93 \pm 4/04$
سابقه دیابت	۳۲ (۲۲/۲۰٪)	۳۳ (۱۵/۴۰٪)	۳۳ (۱۵/۴۰٪)	۳۳ (۱۵/۴۰٪)
سابقه فشار خون	۳۴ (۲۳/۴٪)	۳۶ (۱۶/۷٪)	۳۶ (۱۶/۷٪)	۳۶ (۱۶/۷٪)
شدت کبد چرب				
درجه ۱	۱۰۱ (۶۹/۷٪)			
درجه ۲	۴۳ (۲۹/۷٪)			
درجه ۳	۱ (۰/۷٪)			

\*متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  (انحراف استاندارد) و متغیرهای کیفی نیز به صورت فراوانی (درصد) نمایش داده شده اند.  
\*\*جهت مقایسه مقادیر بین دو گروه از T test برای داده های کمی و Fisher exact test جهت متغیرهای اسمی استفاده شده است.

میزان فراوانی سنگ کیسه صفرا در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ۱۰/۱۳۵ (۶/۹٪) و در افراد سالم ۵/۲۱۰ (۲/۳٪) برآورد گردید ( $P = 0/04$ ). فراوانی سنگ های صفراوی در زنان گروه مورد ۵/۶۸ (۶/۸٪) و در گروه شاهد ۴/۱۱۳ (۳/۴٪) و نیز در مردان ۵/۶۷ (۶/۹٪) در گروه مورد و ۱/۹۶ (۱٪) در گروه شاهد بود (جدول ۲). در جدول ۲ مقایسه شیوع کلی سنگ کیسه صفرا بین دو گروه مورد مطالعه بر اساس سن و BMI نیز نشان داده شده است.

۰/۰۵	۱ (%۰/۷)	۴ (%۵/۳)	< ۵۰
۰/۵۲	۴ (%۵/۷)	۶ (%۸/۸)	> ۵۰
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
۰/۱۰	۰ (%۰)	۲ (%۲/۶)	< ۳۰
> ۰/۹۹	۵ (%۱۲/۳)	۸ (%۱۳/۸)	> ۳۰

\*متغیرهای کمی به صورت میانگین ± (انحراف استاندارد) و متغیرهای کیفی نیز به صورت فراوانی (درصد) نمایش داده شده اند.  
\*\*جهت مقایسه مقادیر بین دو گروه از T test برای داده های کمی و Fisher exact test جهت متغیرهای اسمی استفاده شده است.

جدول ۳. مقایسه ریسک فاکتورهای مرتبط با تشکیل سنگهای کیسه صفرا در دو گروه مورد مطالعه

Pvalue	گروه مورد		ریسک فاکتور
	گروه شاهد (۵ نفر)	گروه مورد (۱۰ نفر)	
۰/۳۱	۵۵/۲۰ (۱۳/۶۰)	۴۹/۲۰ (۸/۷۱)	سن (سال) میانگین (انحراف معیار)
۰/۵۸	%۸۰	%۵۰	جنسیت زن
۰/۶۶	۳۴/۱۱ (۲/۲۷)	۳۳/۰۹ (۴/۸۷)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) میانگین (انحراف معیار)

جدول ۲: شیوع کلی سنگ کیسه صفرا در دو گروه مورد مطالعه بر اساس سن، جنس و BMI

Pvalue	گروه مورد		متغیر
	تعداد = ۲۱۵	تعداد = ۱۴۵	
			جنسیت
۰/۳۰	۴ (%۳/۴)	۵ (%۶/۸)	زن
۰/۰۸	۱ (%۱/۰)	۵ (%۶/۹)	مرد
۰/۰۴	۵ (%۲/۳)	۱۰ (%۶/۹)	تعداد کل
			سن (سال)

بین جنسیت و وجود سنگ‌های صفراوی در هر یک از گروه‌ها اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ). در گروه شاهد میزان شیوع سنگ‌های صفراوی در افراد بالای ۵۰ سال به طور معنی داری بیشتر از افراد زیر ۵۰ سال بود ( $P = 0.04$ ) اما در گروه مورد اختلاف معنی داری بین سن و ابتلا به سنگ‌های صفراوی مشاهده نشد ( $P = 0.51$ ). همچنین در هر دو گروه میزان شیوع سنگ‌های صفراوی در افراد چاق ( $BMI > 30$ ) به طور معنی داری بیشتر بود ( $P > 0.05$ ). در گروه مورد ۳۰٪ از افرادی که سنگ کیسه صفرا داشتند دارای کبد چرب گرید ۱ و ۷۰٪ مابقی کبد چرب گرید ۲ و ۳ داشتند. بین میزان درجه کبد چرب و شیوع سنگ کیسه صفرا در افراد مورد بررسی اختلاف معنی داری مشاهده شد به طوری که با افزایش شدت کبد چرب میزان ابتلا به سنگ کیسه صفرا افزایش معنی داری پیدا کرد ( $P = 0.01$ ). در مقایسه ریسک فاکتورهای مرتبط با تشکیل سنگ‌های کیسه صفرا در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری مشاهده نشد (جدول ۳).

## بحث

با توجه به اینکه مکانیسم‌های تشکیل سنگ‌های صفراوی به طور کامل مشخص نشده است، شناسایی جمعیت‌های پر خطر برای کاهش شیوع سنگ‌های صفراوی و یافتن مکانیسم‌های بیماری‌زا در تشکیل آنها ضروری است. در این مطالعه که به صورت مورد شاهدهی طراحی شده بود، شیوع سنگ‌های صفراوی در بیماران مبتلا به کبد چرب الکلی بررسی و با افراد سالم مقایسه شد. یافته‌های اصلی این مطالعه حاکی از این است که شیوع سنگ‌های صفراوی در افراد مبتلا به NAFLD به طور قابل ملاحظه‌ای از جمعیت عادی بیشتر است و با افزایش شدت کبد چرب میزان شیوع سنگ‌های صفراوی در این افراد به طور معنی‌داری بیشتر شد.

هنوز مشخص نیست که NAFLD چه نقشی در تشکیل سنگ‌های کیسه صفرا دارد. مکانیسم‌های احتمالی همراهی سنگ‌های صفراوی با NAFLD شامل شیوع بالای هر دو بیماری در جمعیت عمومی، وجود ریسک فاکتورهای مشترک مانند چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت تیپ ۲ برای هر دو بیماری و NAFLD به عنوان یک عامل خطر مستقل برای سنگ‌های صفراوی است (۱۵).

در مطالعات اپیدمیولوژیک مختلفی نشان داده شده است که بین ابتلا به NAFLD و سنگ‌های صفراوی در افراد ارتباط وجود دارد. در ایتالیا شیوع سنگ‌های کیسه صفرا در افراد مبتلا به کبد چرب بالاتر از جمعیت عمومی گزارش شد (۱۶، ۱۷). NAFLD به عنوان یک فاکتور مستقل پیشگویی کننده تشکیل سنگ‌های صفراوی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک مطرح است (۱۸). در مطالعاتی که در چین (۱۹) و ژاپن (۲۰) نیز انجام شد رابطه مستقیمی بین ابتلا به کبد چرب و سنگ‌های صفراوی مشاهده شد.

در مطالعه حاضر شیوع سنگ‌های کیسه صفرا در زنان مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بیشتر از زنان سالم و در مردان مبتلا به کبد چرب نیز بیشتر از مردان سالم بود. هر چند این

اختلافات بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبودند. همچنین ۵۰ درصد از افراد مبتلا به سنگ‌های صفراوی در گروه NAFLD زن و نیمی دیگر مرد بودند در حالیکه در گروه افراد سالم ۸۰ درصد از افراد مبتلا به سنگ‌های صفراوی زن بودند. مطالعات مختلف نشان داده اند که سنگ‌های صفراوی یک بیماری غالب در زنان می‌باشد (۲۱)، در حالیکه NAFLD در مردان غالب است (۲۲). با این حال هنوز مشخص نیست که با وجود NAFLD، کدام جنس بیشتر در معرض خطر ابتلا به سنگ‌های صفراوی هستند. در یک مطالعه مقطعی در آمریکا نشان داده شد که ارتباط بین NAFLD و سنگ‌های صفراوی در مردان شدیدتر از زنان است (۲۳). اما در مطالعه‌ای دیگر در چین کبد چرب غیر الکلی به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های سنگ‌های صفراوی مطرح شد که این ارتباط در زنان قوی‌تر از مردان بود (۱۵). نوع مطالعات و تفاوت در قومیت می‌تواند دلیل اختلاف در نتایج آنها باشد.

افزایش سن به عنوان یک ریسک فاکتور مهم در تشکیل سنگ‌های صفراوی بدون علامت شناخته شده است (۲۴، ۲۵). مطالعات قبلی نیز نشان داده است که شیوع سنگ‌های صفراوی و NAFLD با سن افزایش می‌یابد (۲۶، ۲۷). لیو و همکارانش پیشنهاد کردند که در افراد بالای ۵۰ سال خطر ابتلا به سنگ‌های صفراوی بیش از ۵ برابر افراد زیر ۵۰ سال است (۲۸). چاقی نیز با افزایش ترشح کلسترول صفراوی همراه است و باعث تغییر در تحرک کیسه صفرا و تشکیل سنگ‌های کیسه صفرا می‌شود (۲۹). یافته‌های این مطالعه نیز نشان می‌دهد چاقی به عنوان یک ریسک فاکتور در ایجاد سنگ‌های صفراوی در افراد سالم و مبتلا به کبد چرب غیر الکلی مطرح است. و افزایش سن اگر چه در افراد سالم با افزایش شیوع سنگ‌های صفراوی همراه بود اما در افراد مبتلا به کبد چرب بین افزایش سن و شیوع سنگ‌های صفراوی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

### نتیجه گیری

شیوع سنگ کیسه صفرا در افراد مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بیشتر از جمعیت نرمال بوده و با درجه اکوژنیسته کبد چرب نیز مرتبط است.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی کردستان می باشد. بدینوسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان به دلیل همکاری و حمایت های مالی از این طرح اعلام می - دارند.

از نکات برجسته این مقاله انتخاب بیماران به صورت غیر انتخابی بود که شیوع واقعی کبد چرب غیر الکلی را در جمعیت مورد نظر نشان می دهد و محدودیت های این مطالعه شامل تشخیص NAFLD تنها بر اساس سونوگرافی است و مارکرهای بیوشیمیایی در دو گروه اندازه گیری و با هم مقایسه نشده اند. همچنین توالی زمانی بین ابتلا به NAFLD و سنگ های صفراوی به دلیل نوع طراحی مطالعه مشخص نیست.

## References

1. Rbrowning JD, Horton JD. Gallstone disease and its complications. *Semin. Gastrointest Dis* 2003;14:165–77.
2. Attili AF, Carulli N, Roda E, Barbara B, Capocaccia L, Menotti A, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Am J Epidemiol* 1995;141:158–65.
3. Diehl AK. Cholelithiasis and the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2000;31:528–30.
4. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N, Festi D, Roda E, Barbara L, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. Multicenter Italian Study on Epidemiology of Cholelithiasis. *Hepatology* 1997;26:809–18.
5. Misciagna G, Centonze S, Leoci C, Guerra V, Cisternino AM, Ceo R, et al. Diet, physical activity, and gallstones: a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr* 1999;69:120–6.
6. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–31.
7. Petta S, Muratore C, Craxi A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig Liver Dis* 2009;41:615-25.
8. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37: 917–23.
9. Lonardo A, Loria P, Carulli N. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. In: Leuschner U, James O, Danczygier H, eds. *Steatohepatitis (NASH and ASH)*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001;104–13.
10. Loria P; Lonardo a; Lombardini s; Leonardi F; Carulli L; Ganazzi D, et al. Epidemiologia estoria naturale delle epatopatia steatosica nonalcolica. *Ann. Ital Med Int* 2003;18:15S–31S.
11. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
12. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
13. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol* 1988;128:598-605.
14. Lu SN, Chang WY, Wang LY, Hsieh MY, Chuang WL, Chen SC, et al. Risk factors for gallstones among Chinese in Taiwan. A community sonographic survey. *Journal of clinical gastroenterology*. 1990;12:542-6.
15. Agah SH, Fereshtehnejad SM, Rahmati Neshat T. Assessment of the Prevalence of Gallstone in Ultrasonography of Gallbladder and Biliary Duct Among Hospitalized Patients in Rasool-Akram Hospital During 2000-2004. *RJMS* 2007;14:7–13. [In Persian]
16. Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, Miele L, Bertelli C, Bellia A, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Plos One* 2012;7:e41183.
17. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1176–84.
18. Koller T, Kollerova J, Hlavaty T, Huorka M, Payer J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:197–203.

19. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Etheredge GD, Yang CC, et al. Prevalence and risk factors of gallstone disease in an adult population of Taiwan: an epidemiological survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:1737–43.
20. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A, et al. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol* 1988;128:598–605.
21. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172–87.
23. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 2011;46:63–9.
24. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US Population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:952–58.
25. Liew PL1, Lee WJ, Wang W, Lee YC, Chen WY, Fang CL, , et al. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity. *Obes Surg* 2008;18:847–53.
26. Festi D, Dormi A, Capodicasa S, Staniscia T, Attili AF, Loria P,, et al. Incidence of gallstone disease in Italy: results from a multicenter, population-based Italian study (the MICOL project). *World J Gastroenterol* 2008;14:5282–9.
27. Liu J, Lin H, Zhang C, Wang L, Wu S, Zhang D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol* 2014;14:213.
28. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, et al. Gallstone disease in nonalcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1176–84.
29. Liu CM, Tung TH, Chou P, Chen VT, Hsu CT, Chien WS, et al. Clinical correlation of gallstone disease in a Chinese population in Taiwan: experience at Cheng Hsin General Hospital. *World J Gastroenterol* 2006;12:1281–6.
30. Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Determinants of gallbladder kinetics in obesity. *Dig Dis Sci* 2004;49:9–16.