

مقاله اصلی

تأثیرات درجات مختلف کبد چرب غیر الکلی همراه با افزایش سطح آنزیمهای کبدی (AST/ALT) بر روی همودینامیک ورید پورت

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۵ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۲۳

خلاصه

مقدمه

هدف از این مطالعه بررسی ارتباط کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) و اندکس‌های داپلر ورید پورت می‌باشد. این تحقیق در ارزیابی پیشرفت NAFLD و کنترل اثرات درمان در پیگیری بیماران ممکن است مفید باشد.

روش کار

این مطالعه به روش مورد - شاهدهی در ۵۴ بیمار NAFLD و ۵۴ فرد سالم بالغ به عنوان گروه کنترل در فاصله زمانی تیر تا آذر ماه ۹۳ انجام شد. بیماران با سطح آنزیم کبدی (AST,ALT) افزایش یافته و کبد هیپراکوژن در سونوگرافی (B-Mode) معرفی شده‌اند. بعد از ۸ ساعت ناشتایی سونوگرافی داپلر انجام شد و اندکس توجج ورید پورت (VPI) و متوسط سرعت پورت (MPV) و دیامتر پورت (PD) اندازه‌گیری شد. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آزمون‌های کای دو، تی، من وینتی بررسی شد.

نتایج

مقادیر VPI و MPV و PD به ترتیب 0.3931 ± 0.09 ، 10.44 ± 1.65 سانتی متر بر ثانیه و 9.5 ± 1.65 سانتی متر در بیماران با NAFLD و در گروه کنترل 0.68 ± 0.06 ، 17.09 ± 1.72 سانتی متر بر ثانیه و 9.3 ± 1.6 سانتی متر بود. این پارامترها در گروه NAFLD بطور معناداری کمتر بود. اختلاف معناداری بین دو گروه بیمار و کنترل در اندازه پوررت یافت نشد.

نتیجه‌گیری

از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود VPI و MPV بطور معنی‌داری در بیماران با NAFLD نسبت به گروه کنترل پایین‌تر است که در نتیجه آسیب دیدگی کامپلیانس عروقی به علت رسوب چربی در هپاتوسیت‌ها می‌باشد. نکته‌حایز اهمیت این است که جهت تشخیص NAFLD روش‌های با خطر کمتر نظیر آنچه در این مطالعه توصیف شد را بکار ببریم.

کلمات کلیدی: آنزیم کبدی، بیماری کبد چرب غیر الکلی، ورید پورت

پی‌نوشت: این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتر حسین موحدیان با عنوان "تأثیرات درجات مختلف کبد چرب غیر الکلی همراه با افزایش آنزیمهای کبدی بر روی همودینامیک ورید پورت" میباشد.

^۱حمیدرضا نوروزی
^۲حسین موحدیان*

۱- استادیار رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۲- دستیار رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

*مشهد- دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،

ایران

تلفن: +۹۸-۹۱۸۶۶۲۲۵۳

email: movahedianh901@mums.ac.ir

مقدمه

به موازات افزایش بروز چاقی و دیابت در سراسر جهان، بیماری کبد چرب غیر الکلی به طور فزاینده به عنوان یکی از علل اصلی بیماری مزمن کبدی شناخته می‌شود (1). بیماری کبد چرب غیر الکلی^۱ شامل طیفی از علائم بالینی و پاتولوژی می‌شود که همه آنها تجمع چربی در پارانشیم کبد را دارا هستند و از یک استئاتوز کبدی ساده تا استئوهپاتیت غیرالکلی (NASH)^۲ و سیروز می‌تواند متغیر باشد (۲). اصلی‌ترین فاکتورهای خطر همراه NAFLD چاقی، دیابت، هیپرلیپیدمی و سندروم متابولیک است (۳-۵). در حقیقت بعضی از کارشناسان معتقدند که NAFLD تظاهر کبدی مقاوم به انسولین یا سندروم متابولیک محسوب می‌شود.

کبد چرب غیرالکلی شایع‌ترین بیماری کبدی و یکی از شایع‌ترین اختلالات جسمی در جوامع توسعه یافته می‌باشد. شیوع آن در ایالت متحده آمریکا ۲۰٪ - ۳۰٪ گزارش شده است. کبد چرب غیرالکلی یک وضعیت خوش‌خیم است که معمولاً بدون علامت بوده و به صورت اتفاقی در بررسی‌های تصویربرداری و یا در بررسی علت افزایش آنزیم‌های کبدی تشخیص داده می‌شود. در حال حاضر، کبد چرب غیرالکلی به عنوان تظاهر کبدی سندرم متابولیک شناخته می‌شود (۴). حدود ۹۰٪ افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بیش از یک معیار و ۳۳٪ آن‌ها حداقل ۳ معیار سندرم متابولیک را دارند (۳).

سونوگرافی روش تصویری است که در تشخیص و ارزیابی استئاتوز کبدی به علت غیرتهاجمی بودن، دردسترس بودن و کم هزینه بودن اغلب به کار می‌رود (۹-۱۰). اولتراسونوگرافی شایع‌ترین روش جهت ارزیابی کبد چرب به حساب می‌آید. کبد روشنی که به صورت بافت کبد هیپراکو با اکوهای ظریف و نزدیک به هم در بررسی سونوگرافی یافت می‌شود برای کبد چرب اختصاصی دانسته می‌شود (۷-۸). هپاتواستئاتوز منتشر به سه درجه در سونوگرافی تقسیم می‌شود:

- **خفیف:** افزایش منتشر جزئی در اکوژنسیته کبد حاشیه دیافراگم و عروق کبدی به طور طبیعی قابل مشاهده اند.

- **متوسط:** افزایش منتشر متوسط در اکوژنسیته کبد محو شدن جزئی حاشیه عروق کبد و دیافراگم.

- **شدید:** افزایش واضح در اکوژنسیته کبد سگمان خلفی دیافراگم راست به سختی قابل مشاهده است (۱۳). روش اولتراسونوگرافی داپلر یک روش تشخیصی مهم جهت ارزیابی غیرتهاجمی خون‌رسانی کبد و بعضی از بیماری‌های پارانشیم کبد محسوب می‌شود (۹-۱۰). یافته‌های جدید بیان می‌کند که انفیلتراسیون منتشر چربی در کبد می‌تواند موجب تغییر موج‌های نرمال داپلر ورید کبدی و همچنین تغییر اندکس مقاومت شریان کبدی گردد (۱۰-۱۱). مقاومت ظاهری یک بستر عروقی بر اساس تقابل بین مقاومت و ظرفیت آن رگ تثبیت می‌شود. مقاومت بستر عروقی می‌تواند از طریق شاخص‌های داپلر مانند اندکس مقاومت کمی شود که جریان سیستولیک و دیاستولیک را با هم مقایسه می‌کند. در ضمن تغییر شکل یک موج در ورید کبدی می‌تواند نشان‌دهنده وجود بعضی از بیماری‌های پارانشیمال کبدی باشد (۹-۱۰). اگرچه انفیلتراسیون چربی در کبد یک علامت شایع است آثار همودینامیک آن بر شریان و ورید کبدی مشخص نمی‌باشد. از آنجایی که بیماران دچار بیماری کبدی مثل سیروز و بدخیمی می‌توانند انفیلتراسیون چربی کبدی نیز داشته باشند، شناسایی اثر انفیلتراسیون چربی بر مقاومت شریان کبدی و تغییر شکل موج داپلر ورید کبدی ضروری است. به علاوه بر اساس اطلاعات بدست آمده اکثر گزارشات قبلی تاثیر بیماری‌های مزمن کبدی بر شکل موج داپلر ورید کبدی و تغییرات در اندکس مقاومت شریان کبدی را بررسی کرده‌اند (۶).

روش کار

این مطالعه به روش مورد - شاهدی به شیوه میدانی با استفاده از چک لیست در ۵۴ بیمار شامل ۲۵ زن و ۲۹ مرد با دامنه سنی ۲۷ - ۵۷ سال مراجعه کننده به درمانگاه‌های گوارش بیمارستان‌های امام رضا و قائم مشهد که در سونوگرافی، دارای کبد هیپراکو و در آزمایشات سطح آنزیم کبدی (AST/ALT) بالاتر از حد طبیعی بودند به عنوان گروه مورد و ۵۴ بیمار شامل ۲۷ زن و ۲۷ مرد با دامنه سنی ۲۸ - ۵۶ سال در گروه شاهد که افراد داوطلب،

¹Non Alcoholic Fatty Liver Disease²Non Alcoholic SteatoHepatitis

ترتیب: 0.09 ± 0.3931 و $1/65 \pm 10/44$ سانتی متر بر ثانیه و $9/5 \pm 1/65$ Cm .

و در گروه کنترل به ترتیب: $0.06 \pm 0/68$ و $17/09 \pm 1/72$ سانتی متر بر ثانیه و $9/3 \pm 1/6$ Cm بود.

در راستای تحلیل‌های استنباطی برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و برای بررسی فرضیات از آزمون تی دو متغیره مستقل و تحلیل واریانس یک راهه و آزمون کراسکال والیس و آزمون دو متغیره کلموگروف اسمیرنوف استفاده شده است .

همچنین متغیرهای VPI و MPV و PD بین سه گروه با درجات مختلف کبد چرب مقایسه شد که با استفاده از آزمونهای آماری فوق نتایج ذیل حاصل شد:

VPI در بیماران گریده $11/11 \pm 0/41$ در گریده ۲ $0/38 \pm 0/08$ در گریده ۳ $0/34 \pm 0/06$ (p=0/136)

MPV در گریده ۱ $10/37 \pm 1/81$ cm/sec و در گریده ۲ $10/67 \pm 1/58$ cm/sec و در گریده ۳ $10/22 \pm 1/37$ cm/sec (p=0/76)

دیامتری پورت (PD) در گریده ۱ $9/48 \pm 1/78$ Cm و در گریده ۲ $9/58 \pm 1/38$ Cm و در گریده ۳ $9/88 \pm 1/83$ Cm است (p=0/8).

نتایج

در مطالعه حاضر در متغیر VPI بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد. در متغیر MPV نیز بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد و یافته اصلی این مطالعه کاهش MPV VPI در بیماران با کبد چرب بود. مقایسه میانگین‌ها نشان می‌دهد که گروه بیمار مقادیر میانگین پایینتری را دارند. ولی در PD بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده نشد. همچنین با توجه به مقادیر P ($p > 0/05$) در رده‌های سه گانه فوق، مقادیر VPI، MPV و PD در بین سه گروه بیماران اختلاف معنی داری ندارد.

بدون شواهد کبد چرب در سونوگرافی و آزمایشات بودند با دستگاه سونوگرافی مدیسون X8 به روش B-mode انجام شد و گریده کبد چرب (گریده ۰-۳) بیماران مشخص شد. سایر علل افزایش سطح آنزیم کبدی نظیر هپاتیت‌های: ویروسی /الکلی /اتوایمیون /دارویی و بیماری: ویلسون /هموکروماتوز/کمبود آلفا آنتی تریپسین /نارسایی قلبی از مطالعه خارج شدند. بیماران پس از ۸ ساعت ناشتایی با پروب 3-5MHZ convex در حالت سوپاین از نظر کبد چرب دسته‌بندی شدند (۲۸ بیمار گریده ۱، ۱۷ بیمار گریده ۲ و ۹ بیمار گریده ۳ و ۵۴ فرد سالم با گریده صفر) سپس در حالت خوابیده به پهلو چپ درحالی که دست بالای سر قرار گرفته بود ورید پورت در پروگزیمال به دو شاخه شدن آن از نظر اندازه عرض ورید پورت و سرعت حداکثر /حداقل /متوسط جریان در ورید پورت و نمای موج ورید پورت بررسی شدند.

- جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا با استفاده از روش‌های آمار توصیفی شامل جداول توزیع فراوانی، نمودارها و شاخص‌های عددی به توصیف متغیرهای مورد مطالعه پرداخته شد. سپس با توجه به شرایط از آزمونهای آماری کای دو، تی و نیز آنالیز واریانس یا معادل ناپارامتری آنها من ویتنی و کروسکال والیس استفاده شد. سطح معناداری 0/05 در نظر گرفته می‌شود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS برای کلیه آزمون‌های فوق انجام شد.

در این مطالعه ۱۰۸ بیمار بر اساس درگیری کبد در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند که عبارتند از: گروه A، ۵۴ بیمار شامل دارای کبد هیپراکو و در آزمایشات سطح آنزیم کبدی (AST/ALT) بالاتر از حد نرمال و گروه B، ۵۴ بیمار افراد داوطلب، بدون شواهد کبد چرب در سونوگرافی و آزمایشات. مقادیر اندکس ضربانی ورید^۱ $(VPI = \frac{V_{max}}{V_{min}} - 1)$ و متوسط سرعت پورت^۲ MPV^۲ و عرض ورید پورت^۳ PD در گروه بیمار به

^۱ Vein pulsatility index

^۲ Mean portal velocity

^۳ Portal Diameter

تصاویر ام ار آی دقیق‌ترین روش برای اندازه‌گیری کمی و کیفی چربی محسوب می‌شود.

اگرچه ام ار آی و سی تی هیچکدام اطلاعاتی از تاثیر همودینامیک بیماری بر سیستم عروق کبد در اختیار ما نمی‌گذارند، به عنوان یک روش دینامیک تصویربرداری سونوگرافی می‌تواند میزان انفیلتراسیون چربی در روش زمینه خاکستری (gray scale mode) پیش‌بینی کند و همچنین تاثیر آن بر سیستم عروقی کبد را از طریق آنالیز طیف بسامد موج (spectral Doppler) ارزیابی کند. روش اولتراسونوگرافی داپلر یک روش تشخیصی مهم جهت ارزیابی غیر تهاجمی خون‌رسانی کبد و بعضی از بیماری‌های پارانشیم کبد محسوب می‌شود (۱۳). سیستم عروقی کبد طبیعی مقاومت پایین دارد و جریان وریدی پورت در افراد سالم به طور کلاسیک به صورت مداوم توصیف می‌شود. یک خاصیت ضربانی ضعیف در ریتم همزمان با سیکل قلبی نیز در افراد طبیعی گزارش شده است. ضربان‌دار شدن قابل توجه در ورید پورت به صورت یک علامت نارسایی احتقانی قلب بیان شده است و مدولاسیون قابل توجه جریان خون پورت به وسیله تغییرات فشار تشدید یافته منتقله از دهلیز راست شرح داده شده است (۱۴).

در افراد طبیعی اندکس ضربانی وریدی $VPI = 0/48$ است. یافته‌های جدید بیان می‌کند که انفیلتراسیون منتشر چربی در کبد می‌تواند موجب تغییر موج‌های نرمال داپلر ورید کبدی و همچنین تغییر اندکس‌های آن گردد. بعنوان نمونه، در مطالعه بالسی VPI و MPV ورید پورت در بیماران با انفیلتراسیون منتشر چربی در کبد کاهش یافته گزارش شد که با درجه شدت این انفیلتراسیون بیشتر می‌شد (۱۵). در مطالعه حاضر در متغیر VPI بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد. در متغیر MPV نیز بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده شد و یافته اصلی این مطالعه کاهش VPI ، MPV در بیماران با کبد چرب بود. میانگین‌ها نشان می‌دهد که گروه بیمار مقادیر میانگین پایین‌تری را دارند ($p=0/00$).

ولی در PD بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده نشد. علت این تغییر احتمالاً کاهش کامپلیانس عروقی در کبد به علت انفیلتراسیون چربی است. جریان وریدی پورت به طور کلاسیک

جدول ۱- جدول آمار توصیفی متغیرهای تحقیق در گروه A

اندکس ضربانی ورید	متوسط سرعت پورت	عرض ورید پورت	میانگین
۰/۳۹۳۱	۱۰/۴۴۴۶	۹/۵۸۳۳	میانگین
۰/۳۷۵۰	۱۰/۰۰۰۰	۱۰/۰۰۰۰	میانه
۰/۳۶	۱۰/۰۰	۱۰/۰۰	نما
۰/۰۹۹۲۸	۱/۶۵۰۳۵	۱/۶۵۰۴۷	انحراف معیار
۰/۰۱۰	۲/۷۲۴	۲/۷۲۴	واریانس

جدول ۲- جدول آمار توصیفی متغیرهای تحقیق در گروه B

اندکس ضربانی ورید	متوسط سرعت پورت	عرض ورید پورت	میانگین
۰/۶۸۵۰	۱۷/۰۹۲۶	۹/۳۷۹۶	میانگین
۰/۶۹۰۰	۱۷/۰۰۰۰	۱۰/۰۰۰۰	میانه
۰/۶۹	۱۶/۰۰ ^a	۱۰/۰۰	نما
۰/۰۶۵۰۰	۱/۷۲۴۰۶	۱/۶۵۶۷۱	انحراف معیار
۰/۰۰۴	۲/۹۷۲	۲/۷۴۵	واریانس

بحث

NAFLD یکی از شایع‌ترین علل ایجاد آنزیم‌های کبدی غیرطبیعی است که حدود ۲۵٪ جمعیت عمومی را درگیر می‌نماید. تعریف آن تجمع چربی در کبد به میزان بیش از ۵-۱۰٪ وزن کبد در غیاب حضور سوء مصرف الکل، مصرف دارو و هپاتیت ویروسی است. اکثر بیماران فاقد علامت هستند. یافته‌های بافت‌شناسی طیفی از استئاتوز ساده، انفیلتراسیون چربی با دژنراسانس بادکنکی (ballooning)، استئاتوهپاتیت، فیروز و سیروز را می‌تواند شامل شود. تقریباً ۲۴ - ۳۰٪ از بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت فیروزدهنده به سیروز و مرگ کبدی دچار می‌شوند (۱۲). علاوه بر تاریخچه بیمار، معاینات بالینی و بررسی‌های آزمایشگاهی، روش‌های تصویربرداری می‌توانند به پزشک جهت تشخیص وجود انفیلتراسیون چربی و شدت آن یاری رسانند. کبد چرب در سی تی حجم متوسط هانسفیلد پایین‌تری از طحال دارد. سی تی اسکن‌های سریال جهت پایش شدت بیماری می‌تواند مفید باشد. تکنیک شیفت شیمیایی در

هیچ ارتباطی بین درجه چربی کبدی یا شکمی و ولاسیتی ورید پورت به دست نیامد ($p > 0.05$). در این مطالعه نیز نتیجه گیری شد که بیماران NAFLD ولاسیتی پرتال کمتری نسبت به افراد سالم نرمال دارند (۱۹). در مطالعه اردوگوماس و همکاران نیز، متوسط ولاسیتی جریان MPV و Vmax و Vmin ورید پورت به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران NAFLD نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود ($p < 0.001$). $MPV = 12.3$ cm/sec در گروه بیمار و $16/5$ cm/sec در گروه کنترل بود. جریان وریدی پورت به واسطه افزایش انفیلتراسیون چربی در کبد کاهش پیدا می‌کرد. تغییر در الگوی جریان داپلر در ورید پورت، در جمعیت کبد چرب کاهش کامپلیانس عروقی کبدی را در این بیماران پیشنهاد داد (۱۶).

نتیجه گیری

در تمامی مطالعات مانند مطالعه حاضر میانگین سرعت پورت و نیز اندکس ضربانی وریدی در بیماران کبد چرب غیرالکلی به طور قابل توجه نسبت به گروه سالم کنترل کمتر بود ولی دیامتر وریدی در بین دو گروه تفاوت عمده و معنادار نداشت. علت این تغییر احتمالاً کاهش کامپلیانس عروقی در کبد به علت انفیلتراسیون چربی است.

از سویی شاید بتوان از بررسی این اندکسها جهت مطالعه سیر و پیشرفت بیماری کبد چرب الکلی و نیز در پیگیری و سیر درمان این بیماران بهره جست. مطالعات بیشتر جهت اثبات شواهد به دست آمده در این بررسی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

لازم میدانم از راهنمایی و مشاوره جناب دکتر اسماعیل اسماعیل زاده استاد محترم دپارتمان داخلی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی گردد.

در افراد سالم به صورت پیوسته تعریف شده است ولی ممکن است یک ارتباط بین انفیلتراسیون کبد و کاهش ولاسیتی و جریان ضربانی ورید پورت وجود داشته باشد. در مطالعه حاضر افراد مورد بررسی، بیماران مزمن کبدی هپاتیت B یا C نداشته و این فرضیه را که ولاسیتی و جریان ضربانی ورید پورت در بیماران کبد چرب کاهش پیدا می‌کند تقویت می‌کرد. در مطالعات بعدی بهتر است ارتباط این پارامترهای همودینامیک با درجه استئاتوز کبدی نیز بررسی گردد. در مطالعه اردوگوماس^۱ و همکاران نیز، اندکس ضربانی وریدی (VPI) ورید پورت به طور قابل ملاحظه‌ای در بیماران NAFLD نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود ($p < 0.001$). VPI در بیماران NAFLD $0/2$ و در گروه کنترل $0/31$ بود (۱۶). در مطالعه صلح‌جو و همکاران مقادیر VPI به ترتیب $0/92 \pm 0/42$ cm/sec در گروه کنترل و $0/25 \pm 0/5$ m/sec در بیماران NAFLD بود ($p < 0/01$). توالی الگوهای غیر نرمال موجی داپلر ورید هپاتیک (بیفازیک و منوفازیک) در بیماران NAFLD ($55/2\%$) نسبت به گروه کنترل ($3/2\%$) بالاتر بود ($p < 0/001$). هیچ ارتباطی بین درجه انفیلتراسیون چربی و VPI ($p = 0/71$) یا الگوی موجی ورید هپاتیک ($p = 0/19$) وجود نداشت. همچنین هیچ ارتباطی بین مقادیر آنزیم های کبدی و VPI و MPV وجود نداشت (۱۷). شبیه بررسی حاضر، مارچسینی^۱ و همکارانش، یک ارتباط معکوس بین درجه انفیلتراسیون چربی و MPV ورید پورت پیدا کردند (۵). دیتریچ^۲ و همکاران نیز دریافتند که حداقل جریان ولاسیتی (Vmin) و حداکثر جریان ولاسیتی (Vmax) و تفاوت این دو متناسب با افزایش درجه استئاتوز کبدی کاهش پیدا می‌کرد (۱۸). نیز، در مطالعه اولسان^۳ و همکاران که تاثیر رسوب چربی داخل کبدی در بیماران NAFLD بر ولاسیتی وریدی پورت در ارزیابی های سونوگرافی داپلر اسپکترال و ام ار آی مورد ارزیابی قرار گرفت، تفاوت در ولاسیتی ورید پورت بین بیماران NAFLD و گروه کنترل قابل توجه بود ($p < 0/001$).

^۱Erdogmus
^۲Mrchesini
^۳Dietrich
^۴Ulusan

References:

1. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5):960-967.
2. Ong JP, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9(4):617-634.
3. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30(6):1356-1362.
4. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35(2):373-379.
5. 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(4):917-923.
6. Marchesini G, Forlani G. NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002; 35(2):497-499.
7. Debongnie JC, Pauls C, Fievez M, Wibin E. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of liver ultrasonography. *Gut* 1981; 22(2):130-135.
8. Taylor KJ, Gorelick FS, Rosenfield AT, Riely CA. Ultrasonography of alcoholic liver disease with histological correlation. *Radiology* 1981; 141(1):157-161.
9. Meek DR, Mills PR, Gray HW, Duncan JG, Russell RI, McKillop JH. A comparison of computed tomography, ultrasound and scintigraphy in the diagnosis of alcoholic liver disease. *Br J Radiol* 1984; 57(673):23-27.
10. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292 (6512):13-15.
11. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Zironi G, Benzi G, Santi V, et al. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology* 1991; 178(2):513-516.
12. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993 Oct; 26(5):351-357.
13. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;29(2):13-15.
14. Gallix BP, Taourel P, Dauzat M, Bruel JM, Lafortune M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(1):141-144.
15. Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *J Clin Ultrasound* 2008; 36(3):134-140.
16. Erdogmus B, Tamer A, Buyukkaya R, Yazici B, Buyukkaya A, Korkut E, et al. Portal Vein Hemodynamics in Patients With Non - Alcoholic Fatty Liver Disease. *Tohoku J Exp Med* 2008;215(1):89-93.
17. Solhjoo E, Mansour-Ghanaei F, Moulaei-Langorudi R, and Joukar F. Comparison of Portal Vein Doppler Indices and Hepatic Vein Doppler Waveform in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Healthy Control. *Hepat Mon* 2011 September 1; 11(9):740-744.
18. Dietrich CF, Lee JH, Gottschalk R, Herrmann G, Sarrazin C, Caspary WF, et al. Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171(2):437-443.
19. Ulasan S, Tolga Y, Zafer K. Evaluation of Portal Venous Velocity with Doppler Ultrasound in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Korean J Radiol* 2011; 12(4):450-455.