

## بررسی فراوانی نسبی دیابت و پره‌دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و مقایسه با گروه شاهد

دکتر بهرام پاکزاد<sup>۱</sup>، نیما عباسی ولدانی<sup>۲</sup>، مجتبی اکبری<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** کبد چرب غیر الکلی، شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در کشورهای صنعتی غربی است. پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی به طور قطعی مشخص نشده است، اما بیشترین و گسترده‌ترین تئوری که حمایت می‌شود، مکانیسم مقاومت به انسولین است. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی فراوانی نسبی دیابت و پره‌دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بود.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر بر روی ۸۰ فرد بیمار و ۲۶ فرد سالم که از لحاظ سن و جنس با بیماران همسان‌سازی شده بودند، انجام گرفت. کبد چرب غیر الکلی در بیماران با استفاده از سونوگرافی به اثبات رسید و بیماران انتخاب شدند. از هر فرد، ۵ سی‌سی خون دریافت و به آزمایشگاه پاتولوژی ارسال شد و مورد آنالیز قرار گرفت. داده‌های کمی با استفاده از آزمون t و داده‌های کیفی با استفاده از آزمون  $\chi^2$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در صورت نیاز، از آزمون‌های Multivariate نظیر انواع رگرسیون استفاده شد.

**یافته‌ها:** از کل شرکت کنندگان، ۶۴ نفر (۶۰/۳ درصد) زن و ۴۲ نفر (۳۹/۷ درصد) مرد بودند. میانگین سنی افراد در گروه مورد، برابر با  $48/8 \pm 10/8$  سال و در گروه شاهد، برابر با  $42/3 \pm 13/4$  سال بود. از کل افراد مورد مطالعه، ۴۴ نفر (۴۱/۵ درصد) مبتلا به پره‌دیابت و ۱۱ نفر (۱۰/۴ درصد) مبتلا به دیابت بودند که همگی در گروه مورد بودند و در گروه شاهد، هیچ فردی مبتلا به پره‌دیابت ( $P < 0/001$ ) یا دیابت ( $P = 0/046$ ) نبود. پس از حذف سن به عنوان یک عامل مخدوش‌گر، هموگلوبین A1c (Glycated hemoglobin)، قند خون ناشتا، انسولین، کلسترول، (AST) Aspartate transaminase، (ALT) Alanine transaminase و قند خون دو ساعته، تنها متغیرهایی بودند هنوز تفاوت معنی‌داری میان دو گروه داشتند و در گروه مورد بیشتر بودند. همچنین، با حذف BMI (Body mass index) به عنوان یک عامل مخدوش‌گر، تنها هموگلوبین A1c، قند خون ناشتا، انسولین و ALT تفاوت معنی‌داری میان دو گروه نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** شیوع دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی بالا می‌باشد که حتی با حذف عوامل مخدوش‌گر، عوامل مرتبط با دیابت مانند هموگلوبین A1c، قند خون ناشتا و انسولین، با این بیماری ارتباط معنی‌داری دارد. این امر، نشان دهنده‌ی ارتباط محکم میان این دو بیماری می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** کبد چرب غیر الکلی، دیابت، پره‌دیابت

**ارجاع:** پاکزاد بهرام، عباسی ولدانی نیما، اکبری مجتبی. بررسی فراوانی نسبی دیابت و پره‌دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و مقایسه با گروه شاهد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۶۸): ۲۴۴۷-۲۴۴۰

## مقدمه

به مطالعات جمعیتی، متفاوت است. شیوع کبد چرب غیر الکلی در مردان، افراد مسن و کسانی که دارای فشار خون بالا، چاقی و دیابت هستند، افزایش می‌یابد (۳).

پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی، به طور قطعی مشخص نشده است، اما بیشترین و گسترده‌ترین تئوری که حمایت می‌شود، مکانیسم مقاومت به انسولین است که باعث Hepatic steatosis می‌شود (۴). بیشترین بیماران دچار کبد چرب غیر الکلی بی‌علامت هستند، اگر چه

کبد چرب غیر الکلی، یک طیف وسیع از وضعیت آسیب‌های بالینی است که با رسوب چربی در پارانشیم کبد در بیمارانی که الکل مصرف نکرده‌اند شناخته می‌شود (۱). کبد چرب غیر الکلی، شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در کشورهای صنعتی غربی است و شیوع آن، ۲۰-۴۰ درصد جمعیت عمومی می‌باشد (۲). تخمین زده می‌شود که شیوع این بیماری در Asia-Pacific از ۳۰-۵۰ درصد بسته

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

علائم بالینی در دیابت عبارت از پر ادراری (Polyuria)، تشنگی مکرر (Polydipsia) و بیدار شدن در شب برای دفع ادرار (Nucturia) می‌باشند. از عوارض دیابت، می‌توان به طیفی از مشکلات عروق خونی بزرگ (Macro vascular) شامل مشکلات قلبی-عروقی، کلیوی و مشکلات عروق خونی کوچک (Micro vascular) شامل رتینوپاتی، نفروپاتی و مشکلات پا مثل زخم دیابتی اشاره کرد (۱۱).

مقاومت انسولینی پرفرال (Peripheral insulin resistant)، مکانیسم مرکزی ایجاد بیماری در کبد چرب غیر الکی و دیابت ملیتوس نوع ۲ است و همچنین، کبد چرب غیر الکی و دیابت ملیتوس نوع ۲، به طور زیادی وابسته به ژنتیک و رژیم غذایی هستند و این دو بیماری بسیار در جمعیت ایرانی شایع هستند (۱۳).

مطالعات مقطعی (Cross sectional studies)، دیابت ملیتوس نوع ۲ را با ایجاد هیستولوژی بدتر در کبد چرب غیر الکی و همچنین، احتمال ایجاد خطر بالاتر پیشرفت و تهاجمی‌تر شدن بیماری مرتبط دانسته‌اند (۱۴). همچنین، شواهد بسیاری پیشنهاد می‌کند که بیماران دارای دیابت ملیتوس، در معرض افزایش خطر ایجاد حالات پیشرفت کننده‌ی کبد چرب غیر الکی مثل NASH هستند (۱) و در نتیجه، دچار سیروز می‌شوند و میزان مرگ و میر افراد دچار سیروز، ۲ برابر جمعیت عادی است (۱۳).

مرات و همکاران، طی مطالعه‌ی در بیمارستان شریعی تهران با بررسی شیوع کبد چرب در بین افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ و ارتباط آن با مقاومت به انسولین، دریافتند که شیوع کبد چرب غیر الکی در بین مبتلایان به دیابت ملیتوس نوع ۲ بالا می‌باشد، اما به نظر می‌رسد مقاومت به انسولین در این مطالعه، نقشی در بروز کبد چرب غیر الکی در این بیماران نداشته است (۱۳). با توجه به این که مطالعه‌ی در ایران در زمینه‌ی میزان شیوع دیابت و پره‌دیابت در بیماران دارای کبد چرب غیر الکی انجام نشده بود، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی شیوع دیابت و پره‌دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکی انجام شد تا نتایج آن به مسؤولان بهداشتی-درمانی ارایه گردد و در جهت پیش‌گیری از ایجاد دیابت و پره‌دیابت در بیماران دچار کبد چرب غیر الکی و یا جلوگیری از پیشرفت بیماری در مبتلایان به دیابت و همچنین، پیش‌گیری از ایجاد عوارض پیش‌رونده‌ی کبد چرب غیر الکی مانند سیروز، تا حد امکان تمهیدات لازم اندیشیده شود.

خستگی، ضعف و احساس ناراحتی در قسمت فوقانی راست شکم، باعث ترغیب بیماران برای بررسی‌های پزشکی می‌شود. بیشترین تظاهر این بیماری، افزایش آمینوترانسفرازهای کبدی در بررسی‌های معمول آزمایشگاهی می‌باشد. در ۹۰ درصد بیماران، سطح سرمی Alanine transaminase (ALT) و Aspartate transaminase (AST) افزایش می‌یابد (۵). در این طیف وسیع، استئاتوره به تنهایی به نظر خوش‌خیم می‌آید، اما Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) که با رزترانسایون بالون ماند و فیبروز پری‌سلولار شناخته می‌شود، می‌تواند پیشرفت کند (۶-۷) و به سیروز تبدیل شود.

دیابت ملیتوس، مجموعه‌ای از بیماری‌ها می‌باشد که با هایپرگلیسمی و مقاومت به انسولین شناخته می‌شود. دیابت ملیتوس، یکی از مشکلات بزرگ در زمینه‌ی سلامت عمومی در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه است (۸). هر چند عوامل خطر ایجاد دیابت در کشورهای مختلف با هم تفاوت دارد، اما تخمین زده می‌شود که میزان آن در سال ۲۰۳۰ بیش از دو برابر میزان آن در سال ۲۰۰۰ خواهد بود (۹). سابقه‌ی خانوادگی مثبت، نژاد، جنس مؤنث و وضعیت‌های مرتبط با مقاومت به انسولین، عوامل خطر در زمینه‌ی ایجاد دیابت هستند (۴).

پره‌دیابت نیز دوره‌ای قبل از بروز دیابت است و با قند خون ناشتای مختل (قند بین ۱۲۵-۱۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و اختلال عمل گلوکز (قند بین ۱۴۰-۹۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) شناخته می‌شود (۱۱-۱۰). همچنین، اگر میزان Glycated hemoglobin (HbA1c) بین ۵/۷-۶/۴ درصد باشد، نشان دهنده‌ی وجود پره‌دیابت در بالغین می‌باشد، اما مطالعات بیشتری در مورد اطفال نیاز است (۱۱).

تشخیص دیابت ملیتوس نوع دو، بر اساس راهنمای American diabetes association (ADA) شامل وجود یکی از ۴ معیار زیر می‌باشد:

- ۱) قند خون ناشتا (Fast blood sugar یا FBS)  $< 126$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر،
- ۲) علامت هایپرگلیسمی و داشتن گلوکز  $< 200$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در یک نمونه‌گیری اتفاقی گلوکز پلاسمای وریدی،
- ۳) Oral glucose tolerance test (OGTT) مختل که عبارت از گلوکز پلاسمای  $< 200$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است که ۲ ساعت بعد از گرفتن گلوکز خوراکی به میزان ۱/۷۵ گرم بر کیلوگرم (حداکثر ۷۵ گرم) اندازه‌گیری شود،
- ۴)  $HbA1c < 6/5$  درصد (۱۱).

دیابت نوع ۱، نتیجه‌ی فقدان خود ایمنی سلول‌های تولید کننده‌ی انسولین به نام سلول بتا در جزایر لانگرهانس است که از نظر تشخیص آزمایشگاهی، مشابه دیابت نوع ۲ می‌باشد (۱۲).

## روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی بود. گروه مورد شامل ۸۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیر الکی (تشخیص قطعی با استفاده از سونوگرافی) مراجعه کننده به درمانگاه‌های ویژه‌ی بیمارستان‌های

سنی افراد در گروه مورد،  $41/8 \pm 10/8$  سال و در گروه شاهد،  $42/3 \pm 13/4$  سال بود. تنها تفاوت میان گروه شاهد و مورد، در متغیر HDL معنی‌دار نبود و تفاوت دیگر متغیرها معنی‌دار بود؛ به گونه‌ای که HbA1c در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود و میانگین آن در گروه مورد  $5/7$  و در گروه شاهد،  $4/9$  میلی‌مول بر لیتر بود ( $P < 0/001$ ).

همچنین، کلسترول در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود و میانگین آن در گروه مورد  $200/8$  و در گروه شاهد  $174/4$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود ( $P = 0/001$ ). LDL در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود و میانگین آن در گروه مورد  $115$  و در گروه شاهد  $97$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود ( $P = 0/015$ ).

TG در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود و میانگین آن در گروه مورد  $184/3$  و در گروه شاهد  $125/2$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود ( $P = 0/004$ ). میانگین AST در گروه مورد  $32/2$  واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر) بالاتر از گروه شاهد ( $20/8$  واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر) بود ( $P = 0/001$ ).

همچنین، میانگین قند ۲ ساعته در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد و به ترتیب  $135/4$  و  $121/2$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود ( $P = 0/004$ ).

BMI در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود؛ به گونه‌ای که در گروه مورد  $28/6$  و در گروه شاهد  $25/0$  کیلوگرم بر مترمربع بود ( $P < 0/001$ ). میانگین قند خون ناشتا در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد و به ترتیب  $103/1$  و  $89/3$  میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود ( $P < 0/001$ ).

از طرفی، انسولین در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود و میانگین آن در گروه مورد،  $19/7$  و در گروه شاهد  $8/5$  واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر بود ( $P < 0/001$ ). همچنین، ALT در گروه مورد  $44/2$  واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر) بالاتر از گروه شاهد ( $19/6$  واحد بین‌المللی بر میلی‌لیتر) بود؛ این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ) (جدول ۱).

از کل افراد مورد مطالعه، ۴۴ نفر ( $41/5$  درصد) مبتلا به پره‌دیابت و ۱۱ نفر ( $10/4$  درصد) مبتلا به دیابت بودند که همگی در گروه مورد بودند و در گروه شاهد، هیچ فردی مبتلا به پره‌دیابت ( $P < 0/001$ ) یا دیابت ( $P = 0/046$ ) نبود (جدول ۲).

همچنین، با حذف BMI به عنوان یک عامل مخدوش‌گر، تنها هموگلوبین A1c، قند خون ناشتا، انسولین و ALT تفاوت معنی‌داری میان دو گروه نشان دادند.

### بحث

کبد چرب غیر الکلی، یک طیف وسیع از وضعیت آسیب‌های بالینی

آموزشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و گروه شاهد، شامل ۲۶ فرد سالم بود که از نظر سن و جنس با بیماران همسان‌سازی شده بودند. معیارهای ورود شامل بیماران با تشخیص قطعی کبد چرب غیر الکلی با استفاده از سونوگرافی و دارای رضایت‌نامه‌ی کتبی جهت شرکت در مطالعه بودند. معیارهای خروج شامل عدم رضایت به ورود به مطالعه و یا ادامه‌ی همکاری، مصرف الکل و وجود بیماری‌های دیگری به غیر از کبد چرب غیر الکلی و دیابت مثل سرطان بودند.

پس از مراجعه‌ی بیماران به درمانگاه، افرادی که دارای پرونده‌ی پزشکی و تشخیص قطعی کبد چرب غیر الکلی با استفاده از سونوگرافی بودند، انتخاب شدند و این گردآوری بیماران تا پر شدن حجم نمونه به طور تصادفی ادامه داشت. از هر فرد، ۵ سی‌سی خون دریافت و به آزمایشگاه پاتولوژی منتقل شد و مورد آنالیز قرار گرفت. در این مطالعه، متغیرهایی از جمله فراوانی نسبی دیابت و پره‌دیابت و میانگین انسولین، کلسترول، ALT، AST، HbA1c، FBS، High density lipoprotein (HDL)، Low density lipoprotein (LDL)، 2 hour post prandial blood sugar (TG)، Triglyceride (HDL)، (BS2hpp) و (BSI) Body mass index (واحد هر یک از متغیرها در جدول متغیرها ذکر شده است) و نیز میزان فعالیت بدنی بر اساس رتبه‌بندی کافی (۵-۴ روز در هفته، روزانه به مدت حداقل ۳۰ دقیقه) و کم (یک روز در هفته یا به فاصله‌ی بیش از یک هفته بدون در نظر گرفتن مدت فعالیت)، مصرف میوه و سبزیجات بر اساس رتبه‌بندی کافی (یک لیوان آب سبزی یا آب میوه در روز) و کم (عدم مصرف میوه و سبزی در روز) و مصرف ماهی بر اساس رتبه‌بندی کافی (یک بار در هفته) و کم (مصرف ماهی به طور نامنظم و با فاصله‌ی زمانی بیش از یک هفته) در بیماران اندازه‌گیری شد.

داده‌های کمی بر اساس میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی بر اساس فراوانی و درصد ارایه شد. داده‌های کمی با استفاده از آزمون t و داده‌های کیفی با استفاده از آزمون  $\chi^2$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در صورت نیاز، از آزمون‌های Multivariate مانند انواع رگرسیون استفاده شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی فراوانی دیابت و پره‌دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و مقایسه با گروه شاهد انجام شد. از تعداد ۱۰۶ فرد مورد مطالعه، ۸۰ نفر ( $75/4$  درصد) در گروه مورد و ۲۶ نفر ( $24/5$  درصد) در گروه شاهد بودند. ۶۴ نفر ( $60/3$  درصد) زن و ۴۲ نفر ( $39/7$  درصد) مرد بودند که میانگین

چرب غیر الکلی به طور قطعی مشخص نشده است، اما بیشترین و گسترده‌ترین تئوری که حمایت می‌شود، مکانیسم مقاومت به انسولین است که باعث Hepatic Steatosis می‌گردد (۴). از این رو، هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی فراوانی نسبی دیابت و پره‌دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی و مقایسه‌ی آن با گروه شاهد می‌باشد.

است که با رسوب چربی در پارانشیم کبد در بیماران که الکل مصرف نکرده‌اند، شناخته می‌شود (۱). کبد چرب غیر الکلی، شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در کشورهای صنعتی غربی است و شیوع آن، ۲۰-۴۰ درصد جمعیت عمومی می‌باشد (۲). شیوع کبد چرب غیر الکلی در مردان، افراد مسن و کسانی که دارای فشار خون بالا، چاقی و دیابت هستند، افزایش می‌یابد (۳). پاتوژنز کبد

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای آزمایشگاهی و سن در گروه‌های مورد (n = ۸۰) و شاهد (n = ۲۶)

متغیر	گروه	میانگین ± انحراف معیار	مقدار P
سن (سال)	مورد	۴۸/۸ ± ۱۰/۸	۰/۰۳۲
	شاهد	۴۲/۳ ± ۱۳/۴	
HbA1c (mmol/lit)	مورد	۵/۷ ± ۰/۷۲	< ۰/۰۰۱
	شاهد	۴/۹ ± ۰/۶۸	
کلسترول (mg/dl)	مورد	۲۰۰/۸ ± ۳۷/۶	۰/۰۰۱
	شاهد	۱۷۴/۴ ± ۲۸/۲	
LDL (mg/dl)	مورد	۱۱۵/۰ ± ۳۱/۰	۰/۰۱۵
	شاهد	۹۷/۷ ± ۲۹/۸	
HDL (mg/dl)	مورد	۴۷/۰ ± ۱۱/۰	۰/۴۹۷
	شاهد	۴۵/۲ ± ۱۱/۳	
TG (mg/dl)	مورد	۱۸۴/۳ ± ۱۰۵/۹	۰/۰۰۴
	شاهد	۱۲۵/۲ ± ۷۹/۱	
AST (IU/ml)	مورد	۳۲/۲ ± ۱۶/۳	۰/۰۰۱
	شاهد	۲۰/۸ ± ۸/۳	
قند ۲ ساعت بعد از ناشتا (BS2hpp) (mg/dl)	مورد	۱۳۵/۳ ± ۳۰/۹	۰/۰۲۸
	شاهد	۱۲۱/۲ ± ۱۶/۳	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	مورد	۲۸/۶ ± ۳/۶	< ۰/۰۰۱
	شاهد	۲۵/۰ ± ۳/۵	
FBS (mg/dl)	مورد	۱۰۳/۱ ± ۱۷/۶	< ۰/۰۰۱
	شاهد	۸۹/۳ ± ۱۱/۵	
انسولین (IU/ml)	مورد	۱۹/۷ ± ۲۶/۲	< ۰/۰۰۱
	شاهد	۸/۵ ± ۲/۵	
ALT (IU/ml)	مورد	۴۴/۲ ± ۳۰/۱	< ۰/۰۰۱
	شاهد	۱۹/۶ ± ۹/۲	
25(OH)D (ng/ml)	مورد	۲۹/۲ ± ۳۰/۱	۰/۲۶۴
	شاهد	۲۸/۶ ± ۲۵/۶	

HbA1c: Glycated hemoglobin; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; TG: Triglyceride; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; FBS: Fast blood sugar; BMI: Body mass index; BS2hpp: 2 hour post prandial blood sugar; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D

جدول ۲. فراوانی متغیرهای کیفی مورد بررسی در دو گروه مورد و شاهد

مقدار P	شاهد تعداد (درصد)	مورد تعداد (درصد)	گروه	متغیر
< ۰/۰۰۱	۰ (۰)	۴۴ (۵۵/۰)	دارد	پره‌دیابت
	۲۶ (۱۰۰)	۳۶ (۴۵/۰)	ندارد	
۰/۰۴۶	۰ (۰)	۱۱ (۱۳/۸)	دارد	دیابت
	۲۶ (۱۰۰)	۶۹ (۸۶/۲)	ندارد	
۰/۱۰۹	۱۶ (۶۱/۵)	۶۲ (۷۷/۵)	کم	مصرف ماهی
	۱۰ (۳۸/۵)	۱۸ (۲۲/۵)	کافی	
۰/۰۶۸	۱۷ (۶۵/۴)	۵۱ (۶۳/۸)	دارد	مصرف میوه و سبزیجات
	۹ (۳۴/۶)	۲۹ (۳۶/۲)	ندارد	
۰/۵۷۸	۱۵ (۵۷/۷)	۶۱ (۷۶/۲)	کم	میزان فعالیت فیزیکی
	۱۱ (۴۲/۳)	۱۹ (۲۳/۸)	کافی	

۳/۸ ± ۲۴/۸ کیلوگرم بر مترمربع بود که این اختلاف، از لحاظ آماری معنی‌دار بود. دورکمر، تری‌گلیسرید و BMI بین دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار بود (۱۷).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سندرم متابولیک با افزایش شیوع Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) مرتبط است، هر چند سیر دقیق وقایعی که منجر به بروز NAFLD می‌شوند، هنوز شناخته نشده‌اند. سندرم متابولیک با مجموعه‌ای از عوامل خطر عمده قلبی - عروقی در حضور مقاومت به انسولین شناخته می‌شود. مقاومت به انسولین، مسؤول ایجاد اختلال ذخیره‌ی چربی و لیپولیز در بافت‌های حساس به انسولین است که موجب افزایش جریان اسیدهای چرب از بافت چربی به کبد و ایجاد استئاتوز می‌شود. علاوه بر این، مقاومت به انسولین، باعث پراکسیداسیون چربی می‌شود که خود باعث فعال شدن سیتوکاین‌های التهابی و تسهیل پیشرفت استئاتوز ساده به سمت استئاتوهپاتیت غیر الکلی و فیبروز کبدی می‌شود (۱۸).

مطالعات گذشته‌نگر متعددی جنس مؤنث، چاقی، هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی را به عنوان عوامل خطر بیماری کبد چرب غیر الکلی معرفی کرده‌اند. عوامل خطر شناخته شده‌ی این بیماری شامل تغذیه‌ی کامل وریدی، سوء تغذیه‌ی پروتئین - کالری، بای‌پس ژنوتیپ‌سال و گروهی از داروها می‌باشند (۱۹، ۴).

Bacon و همکاران بیان کردند که بیماری کبد چرب غیر الکلی، می‌تواند در بسیاری از افراد بدون عامل خطر شناخته شده ایجاد شود (۵)؛ اما در نهایت، NAFLD با چاقی و افزایش مقاومت به انسولین به عنوان دو عامل خطر شناخته شده‌ی قوی مرتبط است (۲۱-۲۰). شیوع بالای NAFLD و ناکافی بودن اطلاعات در زمینه‌ی سیر طبیعی آن، باعث اختلاف نظر در توصیه به انجام روش‌های تشخیصی

اکثر مطالعات انجام شده در خصوص رابطه و شیوع دیابت و کبد چرب غیر الکلی به بیان این مسأله پرداختند که بیماران مبتلا به دیابت، نسبت به دیگر افراد جامعه بیشتر مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌شوند، اما در مطالعه‌ی حاضر، به بررسی شیوع دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی پرداخته شد که در این زمینه مطالعات اندکی وجود دارد. در مطالعه‌ی Willner و همکاران با بررسی رابطه‌ی NASH با میزان مقاومت به انسولین، مشاهده شد که ۸۵ درصد بیماران مبتلا به NASH در شرایط پره‌دیابت بودند که با گذشت زمان، اغلب این افراد مبتلا به دیابت خواهند شد که این عدد در مطالعه‌ی حاضر ۵۵ درصد و بسیار کمتر از مطالعه‌ی Willner و همکاران به دست آمد (۱۵).

Musso و همکاران در یک مطالعه‌ی سیستماتیک و متاآنالیز به منظور بررسی کبد چرب غیر الکلی، به ۴۰ مقاله‌ی مرتبط با پاتوفیزیولوژی کبد چرب غیر الکلی و ۳۲ مقاله‌ی مرتبط با روش‌های تشخیصی پرداخته‌اند. آنان نشان دادند که شیوع کبد چرب غیر الکلی در بین افراد مبتلا به دیابت و از طرفی، شیوع دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، بالا می‌باشد و کبد چرب غیر الکلی، یک عامل خطر برای ابتلا به دیابت می‌باشد. در این مطالعه، با بررسی ۷۲ مقاله، مشخص شد که خطر ابتلا به دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ۲ برابر بیشتر از افراد دیگر جامعه است که علت این واقعه در این مطالعه، بیشتر به خاطر افزایش مقاومت به انسولین و افزایش آنزیم‌های کبدی بیان شده است (۱۶).

حسین پناه و همکاران در مطالعه‌ی نشان دادند که در مجموع از ۷۶ بیمار مبتلا به دیابت مورد مطالعه، ۶۳ بیمار (۸۲/۹ درصد) مبتلا به استئاتوز کبدی بودند. متوسط شاخص توده‌ی بدنی در مبتلایان به استئاتوزیس ۴/۵ ± ۲۹/۴ کیلوگرم بر مترمربع و در غیر مبتلایان

خون ناشتا، انسولین، کلسترول، AST، ALT و قند خون دو ساعته می‌باشند. همچنین، با حذف BMI به عنوان یک عامل مخدوش‌گر، تنها HbA1c، قند خون ناشتا، انسولین و ALT تفاوت معنی‌داری میان دو گروه نشان دادند که این عوامل با وجود استئاتوزیس ارتباط نشان دادند. این نتایج، نشان می‌دهد که شیوع دیابت در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی، بالا می‌باشد و حتی با حذف عوامل مخدوش‌گر، عوامل مرتبط با دیابت مانند HbA1c، قند خون ناشتا و انسولین ارتباط معنی‌داری داشتند که نشان دهنده‌ی ارتباط محکم میان این دو بیماری می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای نیما عباسی ولدانی به شماره‌ی ۲۹۲۲۶۲ مصوب حوزه‌ی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با حمایت‌های معنوی و مادی این معاونت به انجام رسید. بدین وسیله از زحمات این عزیزان تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

تهاجمی یا اقدام به ابداع روش‌های درمانی جدید شده است. تلاش‌ها برای پیش‌گیری یا درمان NAFLD به دلیل فقدان اطلاعات کافی در مورد پاتوژنز بیماری بسیار محدود هستند، اما به هر حال، اتیولوژی‌های بیماری به دو دسته‌ی کلی داروها و سموم و نیز اختلالات متابولیک تقسیم‌بندی می‌شوند، هر چند NAFLD به عنوان طیفی از بیماری‌های کبدی با ماهیت چند عاملی شناخته می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر، استئاتوز کبدی به کمک سونوگرافی مورد ارزیابی قرار گرفت که حساسیت و اختصاصیت آن در مقایسه با معیار بافت‌شناختی به عنوان استاندارد طلائی به ترتیب ۸۳ درصد و ۱۰۰ درصد گزارش شده است (۲۳-۲۲).

در این پژوهش، عوامل خطر مطرح شده برای استئاتوز کبدی (قند خون ناشتا، شاخص توده‌ی بدنی، سطح پلاسمایی تری‌گلیسرید، کلسترول تام، آنزیم‌های کبدی و HbA1c) با حذف عوامل مخدوش‌گر مورد بررسی قرار گرفت که پس از حذف سن به عنوان یک عامل مخدوش‌گر، تنها متغیرهایی که هنوز تفاوت معنی‌داری میان دو گروه داشتند و در گروه مورد بیشتر بودند، شامل HbA1c، قند

### References

1. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(3): 262-5.
2. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(6): 778-87.
3. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(6): 788-93.
4. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126(2): 137-45.
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107(4): 1103-9.
6. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(11): 1136-43.
7. Younossi ZM, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35(4): 746-52.
8. Islam MR, Arslan I, Attia J, McEvoy M, McElduff P, Basher A, et al. Is serum zinc level associated with prediabetes and diabetes?: a cross-sectional study from Bangladesh. *PLoS One* 2013; 8(4): e61776.
9. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
10. Beletate V, El Dib RP, Atallah AN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD005525.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S62-S69.
12. Atkinson MA, Maclaren NK. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1994; 331(21): 1428-36.
13. Merat S, Yarahmadi S, Tahaghoghi S, Alizadeh Z, Sedighi N, Mansournia N, et al. Prevalence of fatty liver disease among type 2 diabetes mellitus patients and its relation to insulin resistance. *Middle East J Dig Dis* 2009; 1(2): 74-9.
14. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012; 35(4): 873-8.
15. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2957-61.
16. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55(4): 885-904.

17. Hossein Panah F, Sadeghi L, Rambod M, Foroutan M, Naseri M. Assessing predicting factors in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type 2 diabetes. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2006; 30(10): 9-15. [In Persian].
18. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114(4): 842-5.
19. Sanyal AJ. Mechanisms of Disease: pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2(1): 46-53.
20. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1413-9.
21. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16): 1221-31.
22. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996; 24(1): 25-9.
23. 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): 13-5.

## Determination of Frequency of Diabetes and Pre-Diabetes in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Comparison with a Control Group

Bahram Pakzad MD<sup>1</sup>, Nima Abbasi-Veldani<sup>2</sup>, Mojtaba Akbari MSc<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in Western industrialized countries. The pathogenesis of NAFLD has not been clearly determined, but the most widely supported theory is the mechanism of insulin resistance. Therefore, the aim of this study was to evaluate the frequency of diabetes and pre-diabetes in patients with NAFLD.

**Methods:** The present study was performed on 80 patients and 26 healthy controls matched for age and sex. Patients were diagnosed with NAFLD through ultrasound and were selected. From each participant, a 5 cc sample of blood was obtained and sent to a pathology laboratory for analysis. Quantitative data and qualitative data were analyzed using t-test and chi-square test, respectively. Moreover, multivariate tests, such as regression tests, were used where necessary.

**Findings:** Among the participants, 64 (60.3%) were women and 42 (39.7%) were men. The average age of the subjects in the case group was  $48.8 \pm 10.8$  years and in the control group was  $42.3 \pm 13.4$  years. Of the 106 participants, 44 patients (41.5%) had pre-diabetes and 11 (10.4%) had diabetes; all were in the case group. In the control group, no subjects had pre-diabetes ( $P < 0.001$ ) or diabetes ( $P = 0.046$ ). After removing age as a confounder, the only variables that differed significantly between the two groups and were higher in the case group were hemoglobin A1c (HbA1c), fasting plasma glucose, insulin, cholesterol, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), two-hour blood glucose. Moreover, with the removal of BMI as a confounder, only hemoglobin A1C, fasting blood glucose, insulin, and ALT showed significant differences between the two groups.

**Conclusion:** This study showed that the prevalence of diabetes in patients with NAFLD was high. Even with the removal of confounding factors, factors associated with diabetes, such as hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, and insulin, had significant association with this disease, indicating a strong relationship between the two diseases.

**Keywords:** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), Diabetes, Pre-diabetes

**Citation:** Pakzad B, Abbasi-Veldani N, Akbari M. **Determination of Frequency of Diabetes and Pre-Diabetes in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Comparison with a Control Group.** J Isfahan Med Sch 2016; 33(368): 2440-7

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Department of Epidemiology, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Nima Abbasi-Veldani, Email: nima.abbasi69@yahoo.com