

بررسی ارتباط کبد چرب و ابتلا به دیابت در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

مرضیه صالحی^۱، محمد اسلامی وقار^{۲*}، طاهره نصرآبادی^۳

۱. کارشناس ارشد پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران
۲. استادیار پزشکی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران
۳. استادیار پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول: محمد اسلامی وقار - پست الکترونیکی: drislamivaghar@yahoo.com

فصلنامه علمی - پژوهشی پرستاری دیابت - بهار ۱۳۹۵؛ ۴(۲): ۲۵-۳۹

چکیده

مقدمه و هدف: کبد چرب، شایع ترین بیماری مزمن کبدی در کشورهای صنعتی غربی است. با این حال شواهدی مبنی بر ارتباط مدیریت عوامل خطر کبد چرب و دیابت وجود دارد. در این خصوص مطالعه حاضر با هدف ارتباط کبد چرب و ابتلا به دیابت در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام گرفت.

مواد و روش ها: پژوهش توصیفی همبستگی حاضر بر روی ۱۸۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به بیمارستانهای علوم پزشکی شهید بهشتی تهران مورد مطالعه قرار گرفت. ابزار مورد استفاده فرمی شامل مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران از جمله سطح سرمی کلسترول، HDL، LDL، تری گلیسرید و هموگلوبین و شاخص های کبدی بود. نتایج با استفاده از آزمون های آماری تی تست و کای اسکوئر و نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: بر اساس آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه بین شاخص های LDL، تری گلیسرید، کلسترول و ALT رابطه معنی داری مشاهده شد به گونه ای که با افزایش تری گلیسرید، میزان HbA_{1c} نیز افزایش داشته است ($P < 0/05$). از طرفی با کاهش HDL نیز شاخص HbA_{1c} افزایش یافته بود. همچنین بین شاخص های تری گلیسرید و ALP رابطه معنی داری مشاهده شد به گونه ای که با افزایش تری گلیسرید و ALP، میزان FBS نیز افزایش داشته است ($P < 0/05$).

بحث و نتیجه گیری: با توجه به تاثیرات قابل توجه چاقی و دیابت نوع دو در افزایش ریسک ابتلا به بیماری کبدچرب غیر الکلی، فعالیت های بدنی و ورزش منظم متناسب با سن، رژیم غذایی کم چرب، کاهش وزن و همچنین انواع روش های درمانی کنترل دیابت و هیپرتانسیون جهت کاهش احتمال ابتلا به بیماری کبدچرب غیرالکلی توصیه می شود.

واژه های کلیدی: کبد چرب، دیابت، کلسترول، HDL، LDL، تری گلیسرید

تاریخ پذیرش ۹۵/۰۴/۰۲

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۱/۲۳

مقدمه و هدف

کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease=NAFLD) حالتی نسبتاً شایع است که طیف وسیعی از آسیب های کبدی از استئاتوز ساده یا استئاتوز با التهاب خفیف سلول های کبدی تا استئاتو هپاتیت غیر الکلی شدید را شامل می شود (۱). این بیماری بیشتر با دیابت تیپ دو، چاقی و هیپر لیپیدمی همراه است (۲، ۳). اهمیت این بیماری به خاطر تخریب سلول های کبدی است و در صورت عدم تشخیص زودرس و درمان مناسب میتواند منجر به بیماری های پیشرفته و غیر قابل برگشت کبدی به نام هپاتیت - سرطان شود (۴). در حقیقت NAFLD شامل طیف وسیعی از اختلالات عملکرد کبدی و آسیب بافتی مشابه بیماری کبد الکلیک است اما در کسانی اتفاق می افتد که یا الکل نمی نوشند و یا تنها مقادیر متوسطی الکل مصرف می نمایند (۵). تشخیص دقیق NAFLD براساس بیوپسی کبد و نمای آسیب شناختی است، اما روش های تصویر برداری شامل توموگرافی کامپیوتری و سونوگرافی نیز از نظر بالینی قابل استفاده هستند. به علت تهاجمی بودن بیوپسی و گران قیمت بودن سایر روش های تصویر برداری، تشخیص NAFLD در افراد بدون مصرف الکل و یا افراد با مصرف الکل کم، براساس شواهد سونوگرافیک کبد براق و کاهش Posterior attenuation صورت می گیرد (۶). پاتوژنز این بیماری چند عاملی بوده و به نظر می رسد مقاومت به انسولین برای تجمع چربی در هپاتوسیت ها ضروری باشد (۷). این بیماری به عنوان یکی از شایع ترین بیماری های کبدی در کشورهای توسعه یافته غربی شناخته شده به طوری که شیوع آن ۲ تا ۳ برابر بیشتر از هپاتیت B و بیماری های کبدی وابسته به الکل می باشد و اکنون شایع ترین عامل

اختلال آزمون های کبدی به شمار می رود (۸، ۹). مطالعات اخیر که در کشورهای شرقی انجام گرفته است، شیوع این بیماری را به علت تغییر شیوه زندگی (رژیم غذایی پرچرب، فعالیت بدنی کم، چاقی مرکزی و دیابت ملیتوس نوع دو) در حال افزایش عنوان کرده اند، به طوری که تنها شیوع یک شکل از طیف بیماری یعنی استئاتوز کبدی در حدود ۱۶ تا ۳۰ درصد در جمعیت عمومی برآورد شده که این میزان قابل مقایسه با کشورهای غربی است (۱۰). بررسی شیوع NAFLD در کشورهای جهان سوم (منطقه آسیا - اقیانوسیه) محدودیت های خاص خود را دارد. گنجانده نشدن آن در برنامه های غربالگری سیستم بهداشت، بی علامت بودن بیماری، توجه بیشتر به هپاتیت های ویروسی و مسائل مذهبی (عدم اظهار مصرف الکل) منجر به کمبود اطلاعات درباره شیوع این بیماری شده است (۱۰). با رغبت به شهرنشینی، تغییرات رفتاری (کاهش فعالیت بدنی و رژیم غذایی با چربی - انرژی زیاد) و افزایش شیوع دیابت نوع دو، شیوع این بیماری در مناطق آسیائی افزایش پیدا کرده است. طیف شیوع این بیماری از ۷ تا ۴۰ درصد برآورد شده که در کشورهایی مثل ژاپن نسبت به ۲۰ سال گذشته ۳ تا ۲۰ برابر افزایش یافته است (۱۱). اغلب بیماران NAFLD بدون علامت هستند. بسیاری از بیماران به علت افزایش آنزیم های کبدی در جریان تست های روتین آزمایشگاهی و یا در حین بررسی سایر شرایط مثل چاقی، دیابت، هایپرلیپیدمی و یا بیماری پر فشارخون شناخته می - شوند. معمولاً علائم این بیماری غیراختصاصی بوده و بعضی از بیماران ممکن است از خستگی و بی حالی و یا درد شکم شکایت داشته باشند. از طرفی با توجه به نامشخص بودن کلیه شواهد مبنی بر وجود رابطه بین بیماری کبد چرب و دیابت نوع

یافته دال بر سیروز (یافته های بالینی، بیوشیمیایی یا اولتراسونوگرافیک)، هیپاتیت (ویرال، اتوایمیون، دارویی)، سابقه مصرف داروهای هیپاتوتوکسیک و سابقه علل شناخته شده کبد چرب ثانویه (عمل جراحی بای پس ژژنوالبنال، عمل رزکسیون وسیع روده کوچک، عمل جراحی برای چاقی و کاهش دادن شدید و وسیع وزن) شامل می شدند. در این پژوهش برای تعیین شاخص ها و بررسی فرضیه ها از فرم طراحی شده استفاده شد. این فرم شامل مشخصات جمعیت شناختی و بالینی بیماران از جمله جنس، سن، وزن، قد، وضعیت تأهل، دور کمر، دور شکم، دور باسن، سطح سرمی کلسترول تام، LDL، HDL، تری گلیسرید، قند خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، ترانس آمینازهای کبدی و آلکان فسفاتاز بود. روایی فرم مورد استفاده بر اساس مروری بر مقالات تحقیقی گذشته و نیز نظرخواهی از اساتید و صاحب نظران و پزشکان بررسی شد. پژوهشگر بعد از دریافت معرفی نامه و ارائه آن به مدیریت بیمارستان ها، مجوز انجام مطالعه را دریافت و آمار پرونده های بیمارانی که دارای کبد چرب بودند را از مدارک پزشکی کسب نمود، سپس پرونده های بیماران را مورد مطالعه قرار داده و فرم مربوط به هریک از بیماران را تکمیل کرد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و از طریق روش آمار توصیفی و آزمون استنباطی آنالیز واریانس یک طرفه، تی تست و ضریب همبستگی پیرسون انجام شد.

یافته ها

از بین ۱۸۰ بیمار مورد بررسی ۶۶/۱ درصد مرد و ۹۱/۱ درصد متأهل بودند. در متغیر سن، ۱۱/۷ درصد کمتر از ۴۰ سال، ۳۱/۱ درصد بین ۴۱ تا ۵۰ سال، ۲۷/۲ درصد بین ۵۱ تا ۶۰ سال و مابقی سن بالای ۶۰ سال را دارا بودند. در متغیر وزن

دو بخصوص در ایران، مطالعه حاضر در جهت تعیین این رابطه صورت گرفت.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر بر اساس اهداف و ماهیت پژوهش، یک پژوهش توصیفی از نوع همبستگی می باشد. جامعه مورد مطالعه را کلیه بیماران مبتلا به کبد چرب مراجعه کننده به بیمارستان های شهدای تجریش، امام حسین(ع)، لقمان و زعیم شهر تهران تشکیل می دادند. با توجه به گستردگی کار و محدودیت های زمانی، بیمارستان های آموزشی به عنوان محیط پژوهش در نظر گرفته شد. بر اساس فرمول تعیین حجم نمونه زیر و داده های مطالعات پیشین شامل انحراف معیار ۰/۴، ضریب اطمینان ۰/۹۵ و درصد خطا ۰/۰۶۵، حجم نمونه مورد نیاز ۱۸۰ تخمین زده شد. سپس نمونه های پژوهش بر اساس نمونه گیری دو مرحله ای (ابتدا نمونه گیری طبقه ای و سپس در درون طبقات به صورت تصادفی ساده) انتخاب و وارد مطالعه شدند. بدین ترتیب که پژوهشگر از زمان آغاز مطالعه بیمارانی را که با تشخیص کبد چرب غیر الکلی به بیمارستان های شهید بهشتی مراجعه می کردند و دارای ملاک های ورود به مطالعه بودند را انتخاب کرده و ضمن ارائه توضیحات لازم در زمینه اهداف پژوهش و چگونگی پاسخ دهی به پرسشنامه و کسب رضایت آگاهانه کتبی از آنان، نسبت به مصاحبه با آنان و تکمیل پرسشنامه تا حد رسیدن به تعداد مورد نظر اقدام نمود. معیارهای ورود بیماران به مطالعه شامل تشخیص کبد چرب غیر الکلی توسط پزشک، وجود سونوگرافی و آزمایش در پرونده پزشکی بیمار، عدم وجود بیماری دیابت نوع دو و کسب رضایت آگاهانه کتبی از واحدهای پژوهش بود. همچنین معیارهای خروج را سابقه مصرف الکل در گذشته یا اخیر، وجود هرگونه

گرفتند. در شاخص FBS اکثریت بیماران مورد بررسی (۳۴/۴ درصد) کمتر از ۸۰، ۳۲/۲ درصد بین ۸۱ تا ۹۰ و مابقی بالای ۹۰ داشتند (جدول ۱). بر اساس آزمون آنالیز واریانس یک طرفه بین شاخص های LDL، تری گلیسرید، کلسترول و ALT رابطه معنی دار آماری با HbA1c مشاهده شد. بر اساس یافته ها میتوان گفت که با افزایش متغیرهای نام برده، میزان HbA1c نیز افزایش داشته است. (جدول ۲). بر اساس آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه بین شاخص های تری گلیسرید و ALP رابطه معنی دار آماری با میزان FBS وجود داشت. با توجه به یافته ها دیده می شود که با افزایش تری گلیسرید و ALP، میزان FBS نیز افزایش داشته است (جدول ۳).

بیماران، ۵/۶ وزنی کمتر از ۷۰ کیلو گرم، ۲۳/۳ درصد بین ۷۰ تا ۸۰ کیلوگرم، ۲۵/۶ درصد بین ۸۱ تا ۹۰ کیلو گرم، ۳۶/۱ درصد بین ۹۱ تا ۱۰۰ و مابقی وزنی بیش از ۱۰۰ کیلوگرم داشتند. از لحاظ متغیر قد، ۳۷/۸ درصد بیماران قدی کمتر از ۱۷۰ سانتی متر، ۴۹/۴ درصد قدی بین ۱۷۱ تا ۱۸۰ سانتی متر و مابقی قدی بیشتر از ۱۸۰ سانتی متر داشتند. در متغیر دور کمر بیماران، ۳۱/۷ درصد بیماران دور کمرشان بین ۶۰ تا ۸۰ سانتی متر، ۵۵ درصد بین ۸۱ تا ۱۰۰ و مابقی بیماران دور کمرشان بیشتر از ۱۰۰ سانتی متر بود. از نظر متغیر دور شکم بیماران، ۳۶/۱ درصد بیماران دور شکمشان بین ۷۰ تا ۹۰ سانتی متر، ۵۵ درصد بین ۹۱ تا ۱۱۰ و مابقی بیماران دور شکمشان بیشتر از ۱۱۰ سانتی متر بود. و در نهایت در متغیر دور باسن بیماران، ۴۸/۹ درصد بیماران دور باسنشان بین ۷۰ تا ۹۰ سانتی متر، ۴۷/۸ درصد بین ۹۱ تا ۱۱۰ و مابقی بیماران دور باسنشان بیشتر از ۱۱۰ سانتی متر بود. نتایج نشان داد در شاخص LDL اکثریت بیماران مورد بررسی یعنی ۷۶/۷ درصد آن ها در خصوص این شاخص با وضعیت مشکوک مواجه بودند و تنها ۲۳/۳ درصد بیماران در وضعیت نرمال قرار داشتند. در شاخص HDL اکثریت بیماران مورد بررسی (۹۲/۸ درصد) دارای وضعیت مشکوک و ۷/۲ درصد آن ها در وضعیت نرمال قرار داشتند. در شاخص تری گلیسرید اکثریت بیماران مورد بررسی (۹۸/۹ درصد) دارای وضعیت نرمال و ۱/۱ درصد آن ها در وضعیت مشکوک قرار داشتند. در شاخص کلسترول اکثریت بیماران مورد بررسی (۸۳/۳ درصد) دارای وضعیت مشکوک و ۱۶/۷ درصد آن ها در وضعیت نرمال قرار داشتند. در شاخص HbA_{1c} اکثریت بیماران مورد بررسی در محدوده ۳ تا ۵ قرار داشتند. همچنین ۸/۹ درصد آن ها در محدوده ۵ تا ۶ قرار

جدول ۱: فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار شاخص های بالینی بیماران

متغیر	شاخص	وضعیت	فراوانی	درصد
شاخص های مرتبط با کبد چرب	LDL	کمتر از ۱۳۰ (نرمال)	۴۲	۲۳.۳
		بیشتر از ۱۳۰ (مشکوک)	۱۳۸	۷۶.۷
		میانگین و انحراف معیار	۱۳۸.۵۷±۱۴.۰۳	
	HDL	کمتر از ۳۵ (نرمال)	۱۳	۷.۲
		بیشتر از ۳۵ (مشکوک)	۱۶۷	۹۲.۸
		میانگین و انحراف معیار	۴۳.۸۷±۶.۳۳	
تری گلیسرید	کمتر از ۲۰۰ (نرمال)	۱۷۸	۹۸.۹	
	بیشتر از ۲۰۰ (مشکوک)	۲	۱.۱	
	میانگین و انحراف معیار	۱۷۱.۵۲±۲۱.۱۶		
کلسترول	کمتر از ۲۰۰ (نرمال)	۳۰	۱۶.۷	
	بیشتر از ۲۰۰ (مشکوک)	۱۵۰	۸۳.۳	
	میانگین و انحراف معیار	۲۳۴.۹۷±۲۳.۲۷		
شاخص های مرتبط با دیابت	HbA1c	۳-۴	۸۵	۴۷.۲
		۴-۵	۷۹	۴۳.۹
		۵-۶	۱۶	۸.۹
	میانگین و انحراف معیار	۴.۱۰±۰.۶۷		
	FBS	۷۰-۸۰	۶۲	۳۴.۴
		۸۱-۹۰	۵۸	۳۲.۲
۹۱-۱۰۰		۶۰	۳۳.۳	
میانگین و انحراف معیار		۸۵.۳۵±۸.۸۴		

جدول ۲: بررسی رابطه بین HDL، LDL، تری گلیسرید، کلسترول، ALT و ALP بیماران با شاخص HbA1c

متغیر	HbA1c	میانگین	انحراف معیار	آزمون	مقدار آزمون	سطح معنی داری
LDL	۳-۴	۱۳۹.۷۸	۱.۵۴	آنالیز واریانس یک طرفه	۴.۶۱	۰.۰۱۱
	۴-۵	۱۳۹.۲۶	۱.۳۱			
	۵-۶	۱۲۸.۶۲	۴.۸۷			
HDL	۳-۴	۴۴.۰۱	۶.۱۸	آنالیز واریانس یک طرفه	۰.۷۷	۰.۰۴۶
	۴-۵	۴۳.۳۹	۵.۸۹			
	۵-۶	۴۵.۵۰	۸.۹۴			
تری گلیسرید	۳-۴	۱۷۱.۶۱	۱۹.۹۵	آنالیز واریانس یک طرفه	۵.۰۰۴	۰.۰۰۸
	۴-۵	۱۶۸.۴۱	۱۹.۷۱			
	۵-۶	۱۸۶.۳۷	۲۸.۴۳			
کلسترول	۳-۴	۲۳۸.۱۴	۲۲.۸۴	آنالیز واریانس یک طرفه	۱۸.۵۲	۰.۰۰۱
	۴-۵	۲۳۷.۸۱	۱۸.۷۰			
	۵-۶	۲۰۴.۰۶	۲۴.۵۰			
ALT	۳-۴	۶۶.۴۸	۱۷.۰۵	آنالیز واریانس یک طرفه	۱۰.۵۸	۰.۰۰۱
	۴-۵	۶۸.۰۰	۱۳.۲۲			
	۵-۶	۴۷.۸۱	۲۳.۹۴			
ALP	۳-۴	۵۶.۰۳	۷.۶۶	آنالیز واریانس یک طرفه	۰.۴۸۰	۰.۰۶۱
	۴-۵	۵۶.۲۴	۶.۵۸			
	۵-۶	۵۴.۳۱	۷.۷۶			

جدول ۳: بررسی رابطه بین LDL، HDL، تری گلیسرید، کلسترول، ALT و ALP بیماران با شاخص FBS

متغیر	FBS	میانگین	انحراف معیار	آزمون	مقدار آزمون	سطح معنی داری
LDL	۷۰-۸۰	۱۳۸.۰۰	۱۳.۶۷	آنالیز واریانس یک طرف	۱.۵۲	۰.۲۲
	۸۱-۹۰	۱۳۶.۶۳	۱۲.۹۰			
	۹۱-۱۰۰	۱۴۱.۰۱	۱۵.۲۷			
HDL	۷۰-۸۰	۴۴.۰۴	۵.۸۶	آنالیز واریانس یک طرف	۰.۱۵	۰.۸۵
	۸۱-۹۰	۴۴.۰۶	۴.۹۱			
	۹۱-۱۰۰	۴۳.۵۰	۷.۹۰			
تری گلیسرید	۷۰-۸۰	۱۶۵.۰۸	۲۱.۱۴	آنالیز واریانس یک طرف	۴.۸۴	۰.۰۰۹
	۸۱-۹۰	۱۷۶.۳۴	۲۰.۶۰			
	۹۱-۱۰۰	۱۷۳.۵۱	۲۰.۳۹			
کلسترول	۷۰-۸۰	۲۴۰.۰۱	۲۰.۷۲	آنالیز واریانس یک طرف	۲.۳۹	۰.۰۹
	۸۱-۹۰	۲۳۳.۴۱	۲۵.۴۱			
	۹۱-۱۰۰	۲۳۱.۲۵	۲۳.۰۵			
ALT	۷۰-۸۰	۶۷.۳۵	۱۷.۷۰	آنالیز واریانس یک طرف	۱.۳۷	۰.۲۵
	۸۱-۹۰	۶۲.۴۸	۱۴.۷۲			
	۹۱-۱۰۰	۶۶.۴۶	۱۸.۳۹			
ALP	۷۰-۸۰	۵۴.۰۰	۵.۸۸	آنالیز واریانس یک طرف	۴.۹۱	۰.۰۰۸
	۸۱-۹۰	۵۶.۰۳	۷.۸۱			
	۹۱-۱۰۰	۵۸.۰۱	۷.۳۶			

بحث و نتیجه گیری

خون منجر به کاهش روند تخریب سلولهای کبدی در بیماری

کبد چرب می گردد. در مطالعه حاضر به تائید مطالعات

گذشته، ارتباط معنی داری بین افزایش مقادیر تری گلیسرید،

افزایش چربی خون از اجزاء سندروم متابولیک است که با

بیماری کبد چرب ارتباط دارد و درمان مناسب افزایش چربی

به انسولین می گردد (۱۸). به نظر می رسد افزایش چربی شکمی که به چاقی مرکزی معروف است، نسبت به چاقی کل بدن، شاخص مهمتری برای بروز بیماری کبد چرب می باشد (۱۵). افزایش چربی شکمی از طریق افزایش رها سازی گلیسرول و اسید های چرب آزاد باعث عوارض متابولیک فراوانی در بدن می شود که مقاومت به انسولین و تجمع چربی در کبد یکی از این عوارض است (۱۹). در این مطالعه نیز نتایج نشان می دهد که ارتباط معنی داری بین شاخص های دور کمر و دور باسن و کبد چرب وجود دارد. از طرفی در بسیاری از مطالعات انجام شده تغییر شیوه زندگی و به خصوص کاهش وزن و افزایش فعالیت تاثیر بسیار واضحی بر بهبود وضعیت کبد و پسرقت کبد چرب داشته است (۲۰). مطالعه Giovanni و همکاران نیز ارتباط معنی دار بین NAFLD و چاقی مرکزی را تأیید می کند (۲۱). همچنین Patell و همکاران در سال ۲۰۱۴ گزارش کردند که چاقی مرکزی خطر ابتلا به کبد چرب را افزایش می دهد (۲۲). در تحقیق حاضر مشخص شد که ارتباط معنی داری بین چاقی و اضافه وزن و کبد چرب وجود دارد. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ توسط دکتر بهرامی و همکاران بر روی ۵۳ بیمار مبتال به NAFLD صورت گرفت، متوسط وزن بیماران بیشتر از وزن گروه کنترل بوده و اکثر بیماران دارای BMI بالا و وزن بیشتر از ۱۱ درصد وزن ایده آل خود بودند (۲۳). در مطالعه دیگری که بر روی اهداکنندگان خون دارای سطوح بالای آمینوترانسفرازها در تهران صورت گرفت ۳۰ درصد بیماران مبتال به NAFLD، اضافه وزن داشتند و ۵۷/۵ درصد آنها چاق بودند (۲۴). در سال ۲۰۰۸ نیز Allard و همکاران، BMI بالا، چاقی مرکزی و درصد چربی بیشتری را در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی گزارش

کلیسترو ل و LDL و همچنین کاهش HDL با بیماری کبد چرب غیرالکلی به دست آمد. در مطالعه ای که توسط دکتر آنجلیکو و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر روی ۲۸۲ بیمار دارای شواهد سونوگرافیک کبد چرب غیر الکلی در ایتالیا انجام شد، هایپرتری گلیسیریدی و کاهش HDL، اصلی ترین اختلال در پروفایل چربی بیماران مبتلا به کبد چرب گزارش شد (۱۲). افزایش آنزیم های کبدی بیش از ۲ برابر حد طبیعی و میزان تری گلیسیرید خون بیش از ۲۵۰ میلی گرم در دسی لیتر نیز از معیارهای آزمایشگاهی نشانه شدت بیماری کبد چرب می باشند (۱۳). نتایج نشان داد در خصوص شاخص های مرتبط با چاقی، رابطه معنی داری بین دور باسن بیماران با شاخص LDL، وزن با شاخص تری گلیسیرید، دور کمر، دور باسن و دور شکم با شاخص کلیسترو ل و وزن با شاخص تری گلیسیرید وجود دارد. میزان شیوع کبد چرب در جامعه با شیوع چاقی ارتباط دارد (۱۴). چاقی از مهم ترین بیماری های همراه با کبد چرب است. البته افزایش میزان چربی شکمی که با شاخص اندازه دور کمر به دور باسن اندازه گیری می شود، نسبت به چاقی کل بدن شاخص مهمتری برای بروز بیماری کبد چرب است (۱۵). بیماری کبد چرب غیرالکلی از شایع ترین بیماری های کبدی در دنیاست. امروزه با افزایش روز افزون میزان چاقی در جوامع مختلف شیوع آن به سرعت رو به افزایش است (۱۶). شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی در افراد چاق و دارای اضافه وزن به طور مشخص افزایش می یابد و مراحل پیشرفته تر این بیماری در افرادی با چاقی مرضی تقریباً همیشه دیده می شود (۱۷). در افراد چاق بافت چربی به عمل انسولین غیرحساس میشود. در نتیجه تجزیه بیشتر تری گلیسیرید و بیش از حد بودن گردش اسید های چرب آزاد در چاقی مفرط منجر به توسعه مقاومت

نمودند (۲۵). مطالعه ای نیز در سال ۲۰۱۳ بر روی ۳۱۷ کودک چاق در ایران انجام شد که نتایج نشان داد بیش از نیمی از کودکان چاق، مبتلا به کبد چرب غیرالکلی هستند (۲۶). به علاوه، در مطالعه ای که در ایتالیا انجام شد وجود کبد چرب در ۴۲ درصد افرادی که شاخص توده بدنی بالا داشتند، مشاهده شد (۲۷). نتایج حاصل از این مطالعه نیز نشان داد که ارتباط معنی داری بین چاقی و اضافه وزن و بیماری کبد چرب وجود دارد. چنین به نظر می رسد که چربی احشایی با آزادسازی اسیدهای چرب آزاد و انواع ادیپوکینها موجب تجمع چربی در کبد می گردد. مطالعات صورت گرفته پیرامون اندازه دور کمر و دور باسن جهت تخمین توده چربی شکمی، تأیید می کنند که ارتباط مستقیمی بین چربی شکمی و میزان چربی کبد وجود دارد (۲۸). بر اساس آزمون های تی مستقل بین متغیر جنسیت با شاخص LDL رابطه معنی داری مشاهده شد و میانگین زنان بیشتر از مردان بود. همچنین بین متغیر جنسیت با شاخص تری گلیسرید رابطه معنی داری مشاهده شد. بر اساس آزمون های تی مستقل بین متغیر جنسیت، دور کمر با شاخص کلسترول و تری گلیسرید نیز رابطه معنی داری مشاهده شد. در این شاخص ها میانگین کسب شده برای مردان به صورت معنی داری بیشتر از زنان بود. اگرچه برخی مطالعات شیوع کبد چرب را در مرد و زن یکسان می دانند (۲۹)، با این حال کبد چرب قبلاً در زنان بیشتر گزارش می شد ولی در مطالعات اخیر درصد بیشتر ابتلا در مردان گزارش شده است. مطالعات جمعیتی اخیر در این خصوص به نتایج ضد و نقیض منجر شده است (۲۳). در این مطالعه اختلاف معنی داری در جنسیت بیماران که به صورت پی در پی انتخاب شده بودند دیده شد. در مطالعه ای که بر روی بالغین در شانگهای انجام شد، بیماری

کبد چرب غیرالکلی به طور معنی داری در مردان میانسال بیشتر از زنان بود و در این مطالعه، فقط ۱۰ درصد از مبتلایان کبد چرب را زنان تشکیل می دادند (۳۰). در مطالعه دکتر فان و همکاران نیز مانند مطالعه فوق ۷۷ درصد از بیماران کبد چرب را مردان تشکیل می دادند (۳۱). در شاخص سن نتایج رابطه معنی داری بین شاخص های مرتبط با کبد چرب و سن بیماران نشان نداد. با این حال با افزایش سن در بیماران، میزان شاخص های مرتبط با چربی نیز افزایش داشته است. در مطالعه ای که در استان گلستان در سال ۱۳۸۵ انجام شد، میزان بیماری کبد چرب ۲ درصد در جمعیت عمومی بالاتر از ۱۸ سال گزارش شد (۱۴). سن بالاتر از ۵۰ سال، چاقی، بیماری قند و پر فشاری خون از معیارهای بالینی نشانه شدت بیماری کبد چرب می باشند (۳۲). نتایج نشان می دهد در شاخص AST اکثریت بیماران مورد بررسی یعنی ۸۸.۹ درصد آن ها در خصوص این شاخص با وضعیت مشکوک مواجه بودند و تنها ۱۱.۱ درصد بیماران در وضعیت نرمال قرار داشتند. نتایج نشان می دهد در شاخص ALT اکثریت بیماران مورد بررسی (۸۸.۹ درصد) دارای وضعیت مشکوک و ۱۱.۱ درصد آن ها در وضعیت نرمال قرار داشتند. همچنین در شاخص ALP اکثریت بیماران مورد بررسی (۹۹.۴ درصد) دارای وضعیت مشکوک و ۰.۶ درصد آن ها در وضعیت نرمال قرار داشتند. آنزیم های کبدی در سلولهای کبدی موجود بوده و با تخریب سلول کبدی در سرم بیماران وارد می شوند. افزایش آنها نشانه تخریب سلول کبدی است (۱۴). افزایش میزان آنزیم های کبدی با شدت بیماری ارتباط مستقیم نداشته و در ۵۰ درصد مبتلایان به کبد چرب مشاهده می شود. در مطالعه ای که بر اساس بیوپسی کبدی انجام شد، ۵۸ درصد از بیماران با شواهد بافت شناسی

میکروآلبومینوری (۳۷). در مطالعه دکتر عبداللهی (۳۸) نیز مردان دیابتی با بیش از ۵ سال ابتلا، در معرض خطر جدی برای رتینوپاتی بودند؛ ضمن آن که مهم ترین عامل بروز عوارض شبکیه ای، افزایش مدت ابتلا به دیابت گزارش شده است. در مطالعه دکتر اشتری (۳۹) نیز از سن، مدت زمان ابتلا به دیابت و میزان ازت اوره خون به عنوان عوامل خطر ساز یاد شده است. در مطالعه انجام شده در امارات متحده عربی، به سن، جنس و HTN مرد، نوع و مدت ابتلا به دیابت و وجود میکروآلبومینوری، به عنوان عوامل خطر ساز اشاره شده است (۴۰). در بعضی موارد، مدت زمان ابتلا به دیابت به عنوان بازتابی از نحوه کنترل قند خون و بقیه عوامل خطر سازی که فرد مبتلا به دیابت در دوره بیماری در معرض آن ها بوده، تلقی شده است (۴۱). با وجود بهبود مراقبت های سلامت در بیماری های مزمن نظیر دیابت شیرین، متأسفانه عوارض این بیماری در حال حاضر تبدیل به یکی از مهم ترین معضلات سلامت در جامعه شده است. بر اساس آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه بین شاخص های LDL، تری گلیسرید، کلسترول و ALT با میزان HbA1c رابطه معنی داری مشاهده شد به گونه ای که با افزایش تر گلیسرید، میزان HbA1c نیز افزایش داشته است. از طرفی با کاهش HDL نیز شاخص HbA1c افزایش یافته بود. بر اساس آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه بین شاخص های تری گلیسرید و ALP رابطه معنی داری مشاهده شد به گونه ای که با افزایش تر گلیسرید و ALP، میزان FBS نیز افزایش داشته است. مقاومت به انسولین که مقدمه ای در ایجاد بیماری قند (دیابت) است، اساس ایجاد سندروم متابولیک بوده و حتی قبل از بروز دیابت آشکار می تواند بر سلول های کبدی آثار سوء بگذارد. سندروم متابولیک مجموعه ای از بیماری های

استثناوز کبدی دارای مقادیر نرمال ALT و ۷۶ درصد از بیماران دارای مقادیر نرمال AST بودند (۳۳). در مطالعه دکتر یانجون و همکاران که در سال ۲۰۰۱ در چین صورت گرفت، شایع ترین اختلال تست های کبدی افزایش میزان ALT و AST گزارش شده بود (۳۴). وسترباکا و همکاران در مطالعه خود بر روی ۳۲ فرد غیر دیابتی ارتباط مثبت معنی دار سطوح ALT و AST سرم را با میزان چربی کبد اندازه گیری شده با روش پروتون اسپکتروسکوپی نشان داد (۳۵). برای مثال مطالعه ای بر روی ۱۰۵ بیمار با سطح بالای آنزیم های کبدی درجه اکوزنیسیته کبدی با سطوح ALT و AST ارتباط مثبت معنی دار نشان داد. در این مطالعه ALT نه تنها با شدت تجمع چربی در کبد ارتباط داشت بلکه ALT همراهی افزایش با شدت تجمع چربی احشایی، حاکی از نقش چربی احشایی به عنوان پیشگوی کننده سطوح بالاتر این آنزیم در بیماران کبدی می باشد (۳۶). در این مطالعه جهت بررسی شاخص های مرتبط با دیابت از دو شاخص HbA1c و FBS استفاده شد. نتایج نشان می دهد در شاخص HbA1c اکثریت بیماران مورد بررسی در محدوده ۳ تا ۵ قرار داشتند. همچنین ۸.۹ درصد آن ها در محدوده ۵ تا ۶ قرار گرفتند. در شاخص FBS اکثریت بیماران مورد بررسی (۳۴.۴ درصد) کمتر از ۸۰، ۳۲.۲ درصد بین ۸۱ تا ۹۰ و مابقی بالای ۹۰ داشتند. بر اساس آزمون های آنالیز واریانس یک طرفه و تی مستقل نیز بین متغیر سن با شاخص HbA1c و متغیر وضعیت تاهل، دور شکم و دور کمر با شاخص FBS رابطه معنی داری مشاهده شد. عوامل متعددی بر پیش رفت دیابتی موثرند؛ از جمله نوع دیابت و مدت ابتلا به آن، سن بیمار، جنس، وضعیت کنترل قند خون، فشار خون بالا، مصرف سیگار، بالا بودن چربی های سرم و وجود

پرفشاری خون، افزایش چربی خون، چاقی و دیابت است و مطالعات اخیر حاکی از آن هستند که با افزایش تعداد بیماری های تشکیل دهنده این سندروم، شدت بیماری کبد چرب نیز افزایش می یابد. افراد مبتلا به بیماری قند و یا چاقی، دارای مقاومت به انسولین هستند که این امر خود باعث افزایش اسیدهای چرب موجود در کبد می شود. انباشته شدن این مواد در سلول کبدی مخرب می باشد و می تواند منجر به مرگ سلول کبدی شود (۴۲). بیماری کبدچرب غیرالکلی یکی از شایع ترین بیماری های کبدی در کشورهای توسعه یافته غربی و همچنین منطقه آسیا شناخته شده است و اکنون به عنوان شایع ترین عامل اختلال آزمون های کبدی به شمار می رود. درسالهای اخیر به علت تغییرشیوه زندگی (رژیم غذایی پرچرب، فعالیت بدنی کم و چاقی) شیوع این بیماری درحال افزایش می باشد (۴۳). با توجه به تاثیرات قابل توجه چاقی و دیابت نوع ۲ در افزایش ریسک ابتلا به بیماری کبدچرب غیر الکلی، فعالیت های بدنی و ورزش منظم متناسب با سن، رژیم غذای کم چرب، کاهش وزن و همچنین انواع روشهای درمانی کنترل دیابت و هیپرتانسیون جهت کاهش احتمال ابتلا به بیماری کبدچرب غیرالکلی توصیه می شود. بیماران مبتلا به کبد چرب خصوصا آنهایی که دارای آنزیم های کبدی بالائی هستند در معرض جدی ایجاد و پیشرفت بیماری استئاتوز کبدی می باشند که این روند نهایتا به فیبروز خواهد انجامید.

Evaluation of the relationship between fatty liver disease and diabetes in patients referred to hospitals affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Salehi M¹, Islamivaghar M^{2*}, Nasrabadi T³

1. MSCN, Faculty of Nursing and Midwifery, Medical Sciences Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Faculty of Nursing and Midwifery, Medical Sciences Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran
3. Assistant Professor of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Medical Sciences Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran

*Corresponding author: Islamivaghar M , E-mail: : drislamivaghar@yahoo.com

Abstract

Introduction: Fatty liver disease is recognized as the most common chronic liver disease in industrialized Western countries. Evidence suggests a relationship between diabetes and the risk factors for fatty liver disease. The present study was performed to determine the relationship between fatty liver disease and diabetes in patients referred to hospitals affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Methodology: This descriptive, correlational study was performed on 180 patients, admitted to hospitals affiliated to Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. The data collection tools included the demographic and clinical form, consisting of information on the liver index and serum cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglyceride, and hemoglobin levels. For data analysis, t-test and Chi-square test were performed using SPSS.

Results: According to the ANOVA test results, LDL, triglyceride, cholesterol, and alanine aminotransferase (ALT) levels were correlated. In fact, an increase in triglyceride level resulted in a rise in hemoglobin A1c (HbA1c) level ($P<0.05$). On the other hand, a decline in HDL level caused an increase in HbA1c. In addition, triglyceride and alkaline phosphatase (ALP) level were significantly correlated. In fact, an increase in triglyceride and ALP level resulted in a rise in fasting blood sugar ($P<0.05$).

Conclusion: The present results indicated the major positive impact of training based on Roy's adaptation model on type II diabetic patients. In fact, given the changing condition of diabetes, improvement of different aspects of psychosocial adaptation can result in the management of maladaptive behaviors and improvement of patient adaptation. Regarding the cost-effective and non-invasive design of Roy's adaptation model, it can be incorporated as an effective tool for the analysis of type II diabetic patients.

Keywords: Type II diabetes, Diabetes, Roy's adaptation model, Training program

Received: 11 April 2016 Accepted: 22 June 2016

References

1. Molina E, Schiff E. Benign solid lesions of the liver. Schiff's diseases of the liver. 8th ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.1245-67.
2. Alba L, Lindor K. Non-alcoholic fatty liver disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2003; 17(8): 977-86
3. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology. 2003; 37(6): 1286-92.
4. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. Science. 2011; 332(6037): 1519-23.
5. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. World journal of gastroenterology. 2008; 14(2): 185-92.
6. Fasti D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda R, Machesini G. Hepatic steatosis in obese patients. Obes Rev. 2004; 5(1): 27-42.
7. 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): 373-9.
8. Clouston A, Powell E. Nonalcoholic fatty liver disease: is all the fat bad? Internal medicine journal. 2004; 34(4): 187-91.
9. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. Journal of gastroenterology and hepatology. 2002; 17(11): 1136-43.
10. Chitturi S, Farrell GC, George J. Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: Future shock?. Journal of gastroenterology and hepatology. 2004; 19(4): 368-74.
11. Das SK, Mukherjee S, Vasudevan D. Non-alcoholic fatty liver disease: an under-recognized cause with emerging importance. CURRENT SCIENCE. 2006; 90(5):659-65.
12. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Maccioni D, et al. Non-alcoholic fatty liver syndrome: A hepatic consequence of common metabolic diseases. Journal of gastroenterology and hepatology. 2003; 18(5): 588-94.
13. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver International. 2009; 29(1): 113-9.
14. Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Bahram Kalhori A, et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. World J Gastroenterol. 2008; 14(18): 2867-71.
15. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E, Russell M, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: A population-based study. Hepatology. 2004; 39(3): 754-63.
16. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. Nutrition. 2007; 23(1): 46-52.
17. Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, Ide Y, Yasutake T, Iwakiri R, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. Journal of gastroenterology. 2006; 41(5): 462-9.
18. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. The Lancet. 2005; 365(9468): 1415-28.
19. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J, Group IETFC. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. The Lancet. 2005; 366(9491): 1059-62.

20. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *Journal of hepatology*. 1997; 27(1): 103-7.
21. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: Further expression of the metabolic syndrome. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007; 22(3): 293-303.
22. Patell R, Dosi R, Joshi H, Sheth S, Shah P, Jasdanwala S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obesity. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2014; 8(1):62-6.
23. Bahrami H, Daryani NE, Mirmomen S, Kamangar F, Haghpanah B, Djalili M. Clinical and histological features of nonalcoholic steatohepatitis in Iranian patients. *BMC gastroenterology*. 2003; 3(1): 1-6.
24. Pourshams A, Malekzadeh R, Monavvari A, Akbari MR, Mohamadkhani A, Yarahmadi S, et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005; 20(2): 229-33.
25. Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, Raman M, Avand G, Arendt BM, et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *Journal of hepatology*. 2008; 48(2): 300-7.
26. Shiasi AK, Haghshenas M, Talari H, Akbari H, Hami K, Taghavi AA, et al. Prevalence of fatty liver disease in obese children and adolescents who referred to pediatric clinic of kashan university of medical sciences, iran (2012-2013). *J Babol Univ Med Sci*. 2013; 15(5): 77-83. [Persian]
27. Guzzaloni G, Grugni G, Minocci A, Moro D, Morabito F. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to an oral glucose tolerance test. *International journal of obesity*. 2000; 24(6): 772-6.
28. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho F, Siqueira A, Braga H, Freitas L. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2005; 18(5): 365-70.
29. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 129(1): 113-21.
30. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver International*. 2006; 26(7): 856-63.
31. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007; 22(7): 1086-91.
32. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001; 121(1): 91-100.
33. Ong JP, Younossi ZM. Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*. 2005; 9(4): 617-34.
34. Ni Y, Liu H, Hu D, Zhe W, Li M. Clinicopathological analysis of non-alcoholic steatohepatitis. *Chinese Journal of Digestive Diseases*. 2001; 2(4):184-7.
35. Westerbacka J, Corner A, Tiikkainen M, Tamminen M, Vehkavaara S, Häkkinen AM, et al. Women and men have similar amounts of liver and intra-abdominal fat, despite more subcutaneous fat in women: implications for sex differences in markers of cardiovascular risk. *Diabetologia*. 2004; 47(8): 1360-9.

36. Khosravi S, Alavian S, Daryani NE, Zare A, Fereshtehnejad SM, Taba S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with histopathologic findings. *Hepat Mon.* 2011; 11(6): 452-8.
37. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012; 344: e1369.
38. Faghihi T, Radfar M, Barmal M, Amini P, Qorbani M, Abdollahi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther.* 2014; 21(6): 491-5.
39. Fazel F, Ghanbari H, Saghaee S. Comparing the Axial Length of Eyes in Patients with Proliferative and Non-proliferative Diabetic Retinopathy. *Journal of Isfahan Medical School.* 2011; 28(115): 1-6.
40. Al-Maskari F, El-Sadig M. Prevalence of diabetic retinopathy in the United Arab Emirates: a cross-sectional survey. *BMC ophthalmology.* 2007; 7(11):1-8.
41. Soedamah-Muthu SS, Vergouwe Y, Costacou T, Miller RG, Zgibor J, Chaturvedi N, et al. Predicting major outcomes in type 1 diabetes: a model development and validation study. *Diabetologia.* 2014; 57(11): 2304-14.
42. Schmitz-Peiffer C. Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cellular signalling.* 2000; 12(9): 583-94.
43. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asia-Pacific region?. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2003; 18(2): 124-38.