Journal of Diabetes Nursing
2025; Volume 13 Number 1

pISSN:2345-5020
eISSN:2423-5571

The Role of Insulin Resistance in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Sivandzadeh Gholam Reza [1], Aminisefat Alireza [2], Shahramian Iraj [1], Sharafi Fateme [2], **Tahani Masoud [2*]**

1. Gastroenterohepatology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
2. Pediatric Gastroenterology and Hepatology Research Center, Zabol University of Medical Sciences, Zabol, Iran.

Article information:

Narrative Review

Received: **2025/04/7**

Accepted: **2025/08/10**

JDN 2025; 13(1)

2621-2632

Corresponding Author:
Masoud Tahani, Zabol University of Medical Sciences

Masood.Tahni@gmail.com

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disorder worldwide and one of the leading causes of liver-related mortality. It encompasses a spectrum of hepatic abnormalities, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), advanced fibrosis, and cirrhosis. NAFLD is considered the hepatic manifestation of metabolic syndrome, with insulin resistance as a key pathophysiological feature. Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are the major risk factors for disease progression in NAFLD. Evidence also indicates that NAFLD further aggravates hepatic and systemic insulin resistance, predisposes individuals to atherogenic dyslipidemia, and promotes the systemic release of pro-inflammatory cytokines and hepatokines, which may contribute to the development of T2DM. This narrative review aims to explore the relationship between T2DM, insulin resistance, and NAFLD, with an emphasis on the underlying pathophysiological mechanisms and additional factors involved in the progression of NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Type II diabetes mellitus, Insulin resistance.

Access This Article Online	
Quick Response Code:	Journal homepage: http://jdn.zbmu.ac.ir
	How to site this article: Sivandzadeh G R, Aminisefat A, Iraj S, Fateme S, Tahani M. The Role of Insulin Resistance in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Diabetes Nurs 2025; 13 (1) :2621-2632

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

فصلنامه علمی پژوهشی پرستاری دیابت زابل
سال ۱۳، شماره ۱، زمستان ۱۴۰۳
صفحات: ۲۶۳۲-۲۶۲۱

pISSN:2345-5020
eISSN:2423-5571

بررسی نقش مقاومت به انسولین در پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی: یک مرور روایتی

غلامرضا سیوند زاده[۱]، علیرضا امینی صفت[۲]، ایرج شهرامیان[۱]، فاطمه شرفی[۲]، **مسعود طهانی[۲*]**

۱. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲. مرکز تحقیقات گوارش و کبد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زابل، زابل، ایران

نویسنده مسئول: مسعود طهانی، دانشگاه علوم پزشکی زابل Masood.tahani@gmail.com

چکیده

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) شایع ترین بیماری کبدی در سراسر جهان و یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از کبد است. درواقع NAFLD به طیفی از آسیب های کبدی از استئاتوز ساده تا استئاتوهپاتیت غیر الکلی (Nonalcoholic steatohepatitis))، فیبروز پیشرفته و سیروز اشاره دارد. NAFLD جزء کبدی سندرم متابولیک در نظر گرفته می شود و مقاومت به انسولین نشان دهنده مشخصه پاتوفیزیولوژیک آن است و چاقی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ (Diabetes mellitus II) عوامل خطر رایج برای بیماری پیشرونده کبدی در NAFLD هستند. همچنین شواهد نشان داده است که NAFLD مقاومت به انسولین کبدی و محیطی را تشدید می کند، افراد مبتلا به آن مستعد ابتلا به دیس لیپیدمی آتروژنیک شده و همچنین باعث آزادسازی سیستمیک سیتوکین ها و هپاتوکین های پیش التهابی می شود که می تواند در ایجاد DM II دخیل باشد. لذا در مطالعه مروری حاضر، به بررسی ارتباط میان دیابت نوع دوم (DM II)، مقاومت به انسولین و بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) پرداخته شد. در این مقاله، ضمن تبیین پاتوفیزیولوژی مشترک این اختلالات، سایر عوامل مؤثر در تشدید و پیشرفت NAFLD نیز مورد بحث و بررسی قرار گرفتند.

کلید واژه ها: کبد چرب غیرالکلی، دیابت شیرین نوع دو، مقاومت به انسولین

How to site this article: Sivandzadeh G R, Aminisefat A, Iraj S, Fateme S, Tahani M. The Role of Insulin Resistance in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Diabetes Nurs 2025; 13 (1) :2621-2632

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

مقدمه و هدف

بیماری کبد چرب غیر الکلی[1] (NAFLD) شایع ترین بیماری کبدی در سراسر جهان و به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از کبد شناخته می گردد (۱). این بیماری تقریباً یک نفر از هر چهار نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می دهد و یکی از علل اصلی عوارض و مرگ و میر مرتبط با کبد، از جمله سریع ترین علت رشد سرطان کبد می باشد. چاقی، مقاومت به انسولین (IR[2]) و DM II عوامل خطر رایج برای بیماری پیشرونده کبدی در کبد چرب غیر الکلی می باشند (۲ و ۳).

کبد چرب غیر الکلی به طیفی از آسیب های کبدی از استئاتوز ساده تا Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)، فیبروز پیشرفته و سیروز اشاره دارد. درواقع میتوان گفت که NAFLD جزء کبدی سندرم متابولیک در نظر گرفته می شود و مقاومت به انسولین نشان دهنده مشخصه پاتوفیزیولوژیک آن است. مقاومت به انسولین در کبد چرب غیر الکلی با کاهش حساسیت به انسولین کل بدن، کبد و بافت چربی مشخص می شود. چربی کبد مستقل از چاقی با تمام اجزای سندرم متابولیک ارتباط زیادی دارد و کبد چرب غیر الکلی ممکن است خطر ابتلا به DM II و تصلب شرایین را افزایش دهد. تولید بیش از حد گلوکز، لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار کم، پروتئین واکنش‌گر C و فاکتورهای انعقادی توسط کبد چرب می‌تواند در افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی نقش داشته باشد. مقاومت به انسولین اغلب با التهاب مزمن درجه پایین همراه است؛ به‌این معنا که سطح سایتوکاین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی در بدن، به طور خفیف اما مداوم افزایش می‌یابد، بدون علائم مشخص بالینی. این وضعیت به‌ویژه از سلول‌های ایمنی و سلول‌های چربی (آدیپوسیت‌ها) منشاء گرفته و نقش مهمی در آسیب کبدی و پیشرفت کبد چرب غیر الکلی دارد (۴). درواقع مقاومت به انسولین به عنوان اختلال در پاسخ بیولوژیکی بافت های هدف به تحریک انسولین شناخته می شود. تمام بافت‌های دارای گیرنده‌های انسولین می‌توانند به انسولین مقاوم شوند، اما بافت‌هایی که در درجه اول باعث مقاومت به انسولین می‌شوند شامل کبد، عضلات اسکلتی و بافت چربی هستند. مقاومت به انسولین دفع گلوکز را مختل می کند و در نتیجه باعث افزایش جبرانی تولید انسولین سلول های بتا و هیپرانسولینمی می شود. پیامدهای متابولیکی ناشی از آن هیپرگلیسمی، هایپرتنشن، دیس لیپیدمی، هیپراوریسمی، افزایش نشانگرهای التهابی، اختلال عملکرد اندوتلیال و ایجاد شرایط پروترومبوتیک است. پیشرفت مقاومت به انسولین می تواند منجر به سندرم متابولیک، کبد چرب غیر الکلی و DM II شود (۵). همچنین شواهد نشان داده است که کبد چرب غیر الکلی، مقاومت به انسولین کبدی و محیطی را تشدید می کند، افراد مبتلا به آن مستعد ابتلا به دیس لیپیدمی آتروژنیک شده و باعث آزادسازی سیستمیک سیتوکین ها و هپاتوکین های پیش التهابی می شود که می تواند باعث ایجاد DM II موثر باشد (۶). لذا در مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بین DM II، مقاومت به انسولین و کبد چرب غیر الکلی پرداخته شد و پاتوفیزیولوژی دخیل در آن و سایر عوامل موثر در تشدید کبد چرب غیر الکلی مورد بحث قرار گرفت.

۲. پاتوفیزیولوژی

به طور کلی کبد چرب غیر الکلی را میتوان به دو نوع مجزا تقسیم کرد. نوع اول کبد چرب غیر الکلی ارتباط محدودی با سندرم متابولیک دارد و باورهای فعلی این است که مقاومت به انسولین مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی اولیه است. نوع دوم این بیماری با پاتولوژی های عفونی ارتباط دارد که می تواند منجر به بروز استئاتوز کبدی شود. همچنین انواع داروها و سموم خاص و برخی بیماری ها مانند لیپودیستروفی یا کاشکسی و بای پس روده پس از عمل جراحی نیز مطرح شده اند. همچنین ایجاد و پیشرفت NASH یک فرآیند دو مرحله ای است. اولین مرحله از این فرآیند، رسوب چربی در کبد است که باعث افزایش سطح انسولین می شود. بخش دوم این فرآیند تغییرات سلولی و مولکولی است که شامل استرس اکسیداتیو و اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد به دلیل عوامل مختلف(آسیب به سیتوکین، هیپرانسولینمی، پراکسیداسیون آهن و/یا لیپید کبدی، تغییرات ماتریکس خارج سلولی)، هموستاز انرژی و تغییر در عملکرد سیستم ایمنی بدن می باشد (۷).

[1] Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

[2] Insulin resistance

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

۲-۱. مقاومت به انسولین (IR) و کبد چرب غیر الکلی

انباشت گزارش ها نشان داده است که IR یک اختلال متابولیکی پیچیده با پاتوفیزیولوژی یکپارچه است. علل دقیق IR به طور کامل مشخص نشده است. انسولین یک هورمون پپتیدی غدد درون ریز با ۵۱ اسید آمینه و متشکل از یک زنجیره α و β است که به عنوان یک دایمر توسط دو پل دی سولفیدی به همراه یک پل دی سولفیدی درون زنجیره ای سوم در زنجیره α به هم مرتبط شده اند. انسولین توسط سلول های بتای پانکراس آزاد می شود و برای هموستاز گلوکز و لیپید ضروری است و به گیرنده انسولین (INSR) که بر روی غشای پلاسمایی سلول‌های هدف قرار دارد متصل میشود که این اتصال منجر به جذب/فسفوریلاسیون پروتئین‌های پایین‌دستی می‌شود، که عمدتاً شامل بستر گیرنده انسولین (IRS)، PI3-kinase (PI3K) و ایزوفرم‌های AKT است که تا حد زیادی در بین بافت های هدف انسولین حفظ می‌شوند و پاسخ انسولین را آغاز می کنند .در ایجاد مقاومت به انسولین شرایط مختلفی درگیر می باشند به طوریکه تعدیل کننده های مناسب که در مراحل مختلف مسیر سیگنالینگ عمل می کنند، پاسخ های بیولوژیکی مناسب به انسولین را در بافت های مختلف تضمین می کنند. بنابراین، نقص متنوع در انتقال سیگنال به IR کمک می کند (۸ و ۹).

۲-۱-۱. بررسی مسیر سیگنال‌دهی گیرنده انسولین در بخش پروگزیمال و نقش آن در مقاومت به انسولین[3]

انسولین اثرات بیولوژیکی خود را با اتصال به گیرنده‌های سطح سلولی خود اعمال می‌کند و در نتیجه پروتئین‌های آداپتور خاص، مانند پروتئین‌های بستر گیرنده انسولین (IRS) و پروتئین های Src-homology 2 و protein-tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) در نهایت باعث ارتقاء سیگنالینگ انسولین پایین دستی و هموستاز گلوکز میگردد. لذا تغییرات در بیان گیرنده انسولین، اتصال لیگاند، حالات فسفوریلاسیون و/یا فعالیت کیناز بسیاری از فنوتیپ های IR را تشکیل می دهند (۴ و ۱۰).

۲-۱-۲. بررسی مسیرهای سیگنال‌دهی پایین‌دست (دیستال) گیرنده انسولین و نقش آن در مقاومت به انسولین[4]

به طور کلی پذیرفته شده است که اهداف مختلف پایین دست فعال سازی Akt منجر به سیگنال دهی دیستال متفاوت در پاسخ بافت های هدف به انسولین می شود. درواقع بیش از ۱۰۰ بستر Akt وجود دارد که عمدتا شامل GLUT4، FOXO1، GSK3، mTORC1، SREBP-1c، TSC1/2، PRAS40، ABHD15، PDE3B می گردد. ماهیچه ها و سلول های چربی سفید بعد از تحریک انسولین با اختلال در جابجایی وزیکول های ذخیره سازی GLUT4 باعث کاهش جذب گلوکز تحریک شده توسط انسولین شده که با IR در بافت عضلانی و چربی مرتبط میباشد (۱۱).

IR به عنوان یک عامل کلیدی در پاتوژنز کبد چرب غیر الکلی شناخته می شود. درواقع IR، که در درجه اول منجر به لیپولیز در بافت چربی می شود، بنابراین FFAs را به کبد ارائه می دهد. علاوه بر این، IR لیپوژنز کبدی را ترویج می‌کند و منجر به تجمع بیشتر اسیدهای چرب در کبد می‌شود علاوه بر این، IR ارتباط نزدیکی با مقاومت به لپتین، که معمولاً در افراد چاق با آن مواجه می‌شود و انفیلتراسیون کبدی ماکروفاژهایی که سیتوکین‌ها را تولید می‌کنند، دارد، بنابراین IR با التهاب کبدی ارتباط متقابل دارد (۴ و ۱۱). بافت چربی نقش مهمی در IR ایفا می کند، زیرا آدیپوکین هایی مانند لپتین، رزیستین و آدیپونکتین ترشح می کند. لپتین تأثیر قابل توجهی بر دفسفوریلاسیون IRS 1 دارد، اما اعتقاد بر این است که نقش آن توسط سیستم عصبی مرکزی به جای محیطی انجام می شود. علاوه بر این، لپتین از طریق تبدیل فاکتور رشد بتا ۱ تأثیر قابل توجهی بر فیبروز کبدی دارد. نشان داده شد که سطوح آدیپونکتین به طور مثبت با حساسیت به انسولین همبستگی دارد، اما از سوی دیگر، تأثیر منفی بر نشانگرهای التهابی و TNF-alpha که باعث القای IR می‌شود، دارد، بنابراین سطوح پایین آدیپونکتین می‌تواند به طور بالقوه عامل مهمی برای IR باشد و منجر به کبد چرب غیر الکلی شود (۱۴-۱۲). در حالی که مشخص شده است که سیگنال

[3] Proximal Insulin Receptor Signaling Pathway and Insulin Resistance

[4] Distal Downstream Insulin Signaling Pathways and Insulin Resistance

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

دهی انسولین با تجمع چربی کبدی همبستگی مثبت دارد، تصور می شود سیگنال دهی انسولین کبدی در کبد چرب غیر الکلی مختل می شود. سندرم متابولیک یک اختلال متابولیک است که با فشار خون بالا، دیس لیپیدمی، اختلال تحمل گلوکز و چاقی شکمی مشخص می شود. اختلال در عملکرد انسولین یا مقاومت به انسولین باعث شروع سندرم متابولیک می شود. مقاومت به انسولین علاوه بر التهاب مزمن با درجه پایین منجر به متابولیسم معیوب کربوهیدرات ها و لیپیدها می شود. مقاومت به انسولین با سندرم متابولیک مرتبط است که یک عامل خطر برای تعدادی از شرایط پاتولوژیک است، مانند DM II، بیماری قلبی عروقی ، کبد چرب غیر الکلی و سندرم تخمدان پلی کیستیک (۱۵). شواهد گزارش شده نشان داده است که بروز کبد چرب غیر الکلی در هماهنگی با افزایش نرخ سندرم متابولیک در حال افزایش است. در واقع بیان شده است که با افزایش تعداد معیارهای سندرم متابولیک بروز کبد چرب غیر الکلی نیز افزایش می یابد (۱۸-۱۶).

۳. شیوع

شیوع کلی کبد چرب غیر الکلی به میزان ۳۲/۴ درصد گزارش شده است بااین حال این شیوع به مرور رو به افزایش می باشد به طوریکه تا قبل از سال ۲۰۰۵ این میزان حدود ۲۵/۵ درصد گزارش شده بود (۱). مطالعات نشان داده اند که شیوع کبد چرب غیر الکلی در کشورهای غربی بین ۱۵-۴۰ درصد و در کشورهای آسیایی بین ۹-۴۰ درصد متغیر می باشد (۱۹). درواقع شواهد حاکی از آن می باشد که امروزه این میزان در آسیا حدود ۲۹/۶ درصد می باشد که از کشورهای غربی فراتر رفته است (۲۰). برخی مطالعات نیز بیشترین شیوع کبد چرب غیر الکلی را در خاورمیانه و آمریکای جنوبی و کمترین میزان آن را در آفریقا نشان داده اند (۲۱). آنچه که مشخص است شیوع کبد چرب غیر الکلی در سراسر جهان به طور قابل توجهی بالاتر از تخمین قبلی است و با سرعت نگران کننده ای در حال افزایش می باشد. این میزان شیوع و بروز موارد جدید کبد چرب غیر الکلی در بین مردان به طور قابل توجهی بیشتر از زنان است به طوریکه بروز کلی کبد چرب غیر الکلی در مردان ۷۰/۸ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال گزارش شده است درحالی که این میزان در زنان حدود ۲۹/۶ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در سال تعیین شده است (۱). اجمیرا و همکاران (۲) در مطالعه خود نشان دادند که در بیماران بالای ۵۰ سال مبتلا به DM II شیوع کبد چرب غیر الکلی حدود ۶۵ درصد بود و به دنبال آن بیماری های کبدی از جمله فیبروز کبدی و سیروز به ترتیب ۱۴ و ۶ درصد فراوانی داشتند.

۴. عوامل خطر

نابی و همکاران (۲۲) در مطالعه خود گزارش دادند که دیابت شیرین خطر ابتلا به کبد چرب غیر الکلی را تا شش برابر و خطر فیبروز پیشرفته در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی را تا حدود ۳/۷۶ برابر افزایش میدهد. لذا وجود همزمان کبد چرب غیر الکلی و DM II با افزایش خطر حوادث شدید مرتب با کبد، بیماری های قلبی- عروقی و مرگ و میر همراه می باشد. شواهد نشان داده اند که ارتباط میان کبد چرب غیر الکلی و DM II مهم و پیچیده می باشد به طوریکه DM II یکی از قوی ترین عوامل خطر برای پیشرفت سریع کبد چرب غیر الکلی به استئاتوهپاتیت غیر الکلی، فیبروز پیشرفته یا سیروز می باشد. همچنین کبد چرب غیر الکلی بدون توجه به چاقی و سایر عوامل خطر متابولیک رایج، با خطر تقریبی دو برابر بیشتر ابتلا به DM II مطرح شده است. به طوری که بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته تر فیبروز کبدی در معرض افزایش خطر ابتلا به DM II قرار دارند. علاوه بر این، بهبود یا رفع کبد چرب غیر الکلی (در سونوگرافی) با کاهش خطر ابتلا به DM II مرتبط می باشد (۶). سومالوار و همکاران (۲۳) نیز در مطالعه خود نشان دادند که BMI، HbA1c (۷/۸۶) و آنزیم های کبدی بالا به طور قابل توجهی با DM II مبتلا به کبد چرب در مقایسه با افراد دارای کبد طبیعی مرتبط می باشند. درواقع فاکتورهای خطر مانند BMI > ۲۴/۵، HbA1c > ۷ و ALT > ۴۰ می توانند کبد چرب غیر الکلی را در بیماران DM II با دقت ۹۶,۸ درصد پیش بینی کنند . در این مطالعه چاقی، HbA1c بالا، چربی بالا و ALT افزایش یافته از مهمترین فاکتورهای خطر برای تشدید کبد چرب غیر الکلی در بیماران مبتلا به DM II نشان داده شده اند (۲۴). از یافته های فوق می توان به این مطلب اشاره کرد که چاقی، هیپرتریگلیسریدمی و DM II که از مهمترین فاکتورهای خطر کبد چرب غیر الکلی محسوب می شوند، در ارتباط با مقاومت به انسولین به عنوان بخشی از سندرم متابولیک هستند. لذا ارتباط کبد چرب غیر الکلی با مقاومت به انسولین به شدت مطرح

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

میگردد. متاآنالیز انجام شده توسط نسرین و همکاران (۲۵) نیز فراوانی بالای BMI بالا ۲۹ درصد را در بیماران DM II مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نشان داد. دراین مطالعه BMI در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ۲۸/۲۷ درصد به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل ۲۶/۱۹ درصد بدون کبد چرب بود. بیماران DM II و چاق بیشتر مستعد ابتلا به کبد چرب غیر الکلی هستند، این موضوع اهمیت گنجاندن مدیریت وزن را در هر استراتژی که اپیدمی کبد چرب غیر الکلی را هدف قرار می دهد، برجسته می کند. لذا تشخیص زودهنگام سونوگرافی در بیماران پرخطر و مداخلاتی مانند اصلاح سبک زندگی، حفظ وزن سالم، پیشگیری از چاقی، درمان دیس‌لیپیدمی و کنترل خوب قند خون باید در این افراد انجام شود و می‌تواند از کبد چرب غیر الکلی جلوگیری کند.

۵. روش های تشخیصی

در حال حاضر، بیوپسی کبد تکنیک استاندارد طلایی برای تشخیص جامع کبد چرب غیر الکلی است، زیرا امکان شناسایی التهاب و طبقه بندی مراحل فیبروز F0-4 را فراهم می کند (۲۶). با این وجود، ماهیت تهاجمی و عوارض احتمالی ناشی از آن، استفاده گسترده از آن را محدود می کند. بااین حال بیوپسی کبد دارای کاستی هایی نیز می باشد به طوریکه دسترسی به حجم کمی از کبد و طبقه بندی های مختلف کبد چرب غیر الکلی از آن موارد می باشد (۲۶). سونوگرافی از راه شکم باید به عنوان تصویربرداری اولیه در بیماران مشکوک به کبد چرب غیر الکلی استفاده شود، اما استئاتوز کبدی را رد نمی کند و بین کبد چرب غیر الکلی و NASH تفاوت قائل نمی شود (۲۷). سونوگرافی یک روش به طور گسترده در دسترس، مقرون به صرفه و بدون تشعشع است که امکان تشخیص بیماری کبد چرب را در زمانی که پارانشیم کبد با افزایش اکوژنیسیته ظاهر می شود، می دهد بنابراین به عنوان یک روش غربالگری برای تعیین بیماری کبد چرب مناسب است. روش های مبتنی بر تشدید مغناطیسی را می‌توان برای اندازه‌گیری کمی چربی در کبد انجام داد. توموگرافی نباید در تشخیص اولیه کبد چرب غیر الکلی به دلیل قرار گرفتن در معرض اشعه آن استفاده شود (۲۸). اما از نظر روش، سی تی اسکن یک روش تصویربرداری بسیار تکرارپذیر و عینی برای نمایش محتوای چربی کبد است.

روش های مبتنی بر تشدید مغناطیسی بالاترین حساسیت و ویژگی را در بین تمام روش‌های غیرتهاجمی برای تشخیص استئاتوز کبدی نشان داده اند (۲۹) و در حال حاضر روشی است که می‌تواند به صورت غیرتهاجمی قابل اعتماد میزان استئاتوز را در کبد چرب غیر الکلی تعیین کند. لازم به ذکر است که اطلاعات بر اساس محتوای نسبی تری گلیسیرید است، اما نمی تواند هیچ اطلاعاتی در مورد توزیع بافتی ارائه دهد (۲۹). با توجه به دقت تشخیصی، به نظر می رسد روش های مبتنی بر تشدید مغناطیسی به عنوان استاندارد مرجع برای مطالعات تشخیصی و مداخله ای مناسب باشند (۳۰). با این حال، اهمیت بالینی در حال حاضر به دلیل در دسترس بودن کم و نیاز به سخت افزار و نرم افزار محدود به مراکز خاصی است.

۶. مدیریت و درمان

۶-۱. مداخلات سبک زندگی

مداخلات سبک زندگی تاثیر مثبتی بر کبد چرب غیر الکلی حتی در غیاب کاهش وزن دارد این مداخلات شامل ترکیبی از محدودیت کالری و ورزش، تاثیر زیادی بر کاهش چربی کبد دارند. همچنین ورزش استئاتوز کبدی، آنزیم های کبدی، گلوکز خون و انسولین را کاهش می دهد و پروفایل لیپیدی را با یا بدون مداخلات غذایی بهبود می بخشد (۳۱-۳۳). اکنون مشخص شده است که کاهش ۵ درصدی وزن با کاهش چربی کبد و بهبود آسیب کبدی همراه است. ورزش سنتز و اکسیداسیون FA، بیوانرژیک میتوکندری و ساختار کبد را تعدیل کرده و از طریق تنظیم مجدد اکسیداسیون FA، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش آنزیم های آنتی اکسیدان و کاهش التهاب، چربی کبد را کاهش می دهد. لذا مشخص شده است که ترکیبی از رژیم کم کالری و ورزش با شدت متوسط احتمالاً به کاهش وزن پایدار در طول زمان منجر می شود. کاهش وزن بدن ۳ تا ۵ درصد استئاتوز را بهبود می بخشد به طوریکه ۷ تا ۱۰ درصد کاهش وزن بدن برای بهبود فیبروز کبدی مورد نیاز است (۳۴).

۶-۲. جراحی Bariatric

در حال حاضر جراحی Bariatric به عنوان یک رویکرد موثر برای درمان چاقی شدید بالینی و عوارض آن توصیه می شود. بر اساس بیوپسی کبد، جراحی در بیماران با چاقی

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

شدید، استئاتوز، NASH و فیبروز کبدی را تا ۳۰ درصد بهبود می بخشد. با این حال، علی رغم مزایای قابل توجه جراحی Bariatric برای رفع NASH، با توجه به عوارض و خطر این جراحی ها در حال حاضر استفاده از آنها را به عنوان درمان خط اول برای بیماران کبد چرب غیر الکلی و NASH حذف می کند (۳۵-۳۷).

۶-۳. رویکرد فارماکولوژیک

در دهه های گذشته چندین دسته دارویی جهت درمان یا بهبود درمانی بیماران کبد چرب غیر الکلی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته اند که از مهمترین موارد می توان به داروهای کاهش دهنده گلوکز (مانند متفورمین، پیوگلیتازون، آگونیست های گیرنده GLP-1 و ... مهارکننده های سدیم-گلوکز (SGLT-2) ، استاتین ها و سایر درمان های کاهش دهنده چربی، داروهای ضد فشار خون و مواردی دیگر اشاره کرد (۳۸).

۶-۳-۱. بیگوانید ها

متفورمین یک بیگوانید است که به طور گسترده به عنوان دارو درمانی اولیه در اکثر بیماران مبتلا به DM II در زمان تشخیص توصیه می شود. به طور تجربی، متفورمین با مکانیسم‌هایی که شامل بهبود متابولیسم گلوکز کبدی وابسته به AMP فعال شده (AMP-activated protein kinase) و افزایش جذب گلوکز به سلول‌های عضلانی است، سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد همچنین می تواند خطر حوادث قلبی عروقی و مرگ را در بیماران DM II که دارای اضافه وزن یا چاق هستند کاهش دهد (۳۹ و ۴۰). بااین حال شواهد نشان می دهد که علی رغم اثرات مفید آن بر روی آنزیم های کبدی و سطح HbA1c، متفورمین اثرات مفید کمی بر استئاتوز یا التهاب کبد داشته و تاثیر قابل توجهی بر رفع NASH و فیبروز کبدی دیده نشده است. همچنین مطالعه ای مطرح کرده است که متفورمین نمیتواند اثر مفیدی بر ویژگی‌های مختلف بافت‌شناسی کبد داشته باشد (۴۱). حال آنکه، به نظر می رسد مزایای احتمالی متفورمین در بیماری مزمن کبدی به اثر بالقوه آن در کاهش خطر سیروز و HCC محدود می شود (۴۲-۴۵).

۶-۳-۲. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors

SGLT2i نوع جدیدی از داروی ضد دیابت خوراکی است که می تواند بازجذب گلوکز توسط کلیه ها را مهار کند و در نتیجه سطح گلوکز خون را کاهش دهد. یک تجزیه و تحلیل گذشته نگر نشان داد که SGLT2i می تواند استئاتوز و فیبروز را در بیماران مبتلا به DM II بهبود بخشد، بنابراین، می تواند برای بیماران کبد چرب غیر الکلی مفید باشد (۴۶). همچنین مطالعه دیگری با پیگیری پنج ساله بر روی شش بیمار مبتلا به DMII و کبد چرب غیر الکلی نشان داد که سه بیمار پس از درمان SGLT2i دچار بهبود وضعیت بافت شناسی کبد شدند (۴۷). بااین حال این مطالعه دارای حجم نمونه کمی بود. همچنین ارزیابی انجام شده دیگری نشان داد که افزودن SGLT2i به درمان رایج دیابت در بیماران DM II می تواند محتوای چربی را بهتر کاهش دهد و وضعیت آنزیم های کبدی را بهبود بخشد (۴۸). همچنین مطالعات نسبتا کمی در مورد تجویز کاناگلیفلوزین وجود دارد. تجویز خوراکی کاناگلیفلوزین با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۲۴ هفته می تواند عملکرد کبد را بهبود بخشد و چربی احشایی را کاهش دهد، در نتیجه پتانسیل درمانی را برای بیماران DM II مبتلا به کبد چرب غیر الکلی نشان داده است (۴۹ و ۵۰). لذا آنچه مشخص است استفاده اکثر داروهای SGLT2i در بیماران DM II و کبد چرب غیر الکلی مورد تایید قرار گرفته است.

۶-۳-۳. داروهای کاهنده چربی

استاتین ها، داروهای رایج کاهش دهنده چربی بالینی، می توانند سنتز کلسترول را با مسدود کردن ۳-هیدروکسی-۳- متیل گلوتاریل کوآنزیم A (HMG-CoA) ردوکتاز مهار کنند. دیس لیپیدمی در بیماران کبد چرب غیر الکلی معمولاً با افزایش تری گلیسیرید و LDL-C و کاهش HDL-C مشخص می شود و رسوب کلسترول کبدی نیز به پیشرفت کبد چرب غیر الکلی کمک می کند (۵۱ و ۵۲). مطالعات انجام شده مختلفی نشان داده اند که استاتین ها می توانند خطر مرگ و میر را در بیماران مبتلا به سیروز کاهش دهند، در حالی که در بیماران غیر سیروزی، استاتین ها به طور قابل توجهی با خطر ابتلا به سیروز یا پیشرفت فیبروز مرتبط نیستند. با این حال، برخی دیدگاه ها نیز پیشنهاد کرده اند که درمان با استاتین ممکن است در کاهش استئاتوز و بهبود استئاتوهپاتیت و فیبروز نقش

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

داشته باشد (۵۳-۵۵). لذا تایید این موارد نیازمند انجام مطالعات بیشتری در این زمینه می باشد.

مطالعات همچنین نشان داد که استاتین با کاهش قابل توجهی در مرگ و میر ناشی از سرطان در بیماران کبد چرب غیر الکلی مرتبط است. بیماران NAFLD/NASH اغلب خطر بیماری قلبی بالایی دارند لذا استفاده از استاتین ها می تواند به طور قابل توجهی خطر بیماری قلبی را در بیماران NAFLD/NASH کاهش دهد(۵۶). استاتین می‌تواند سطوح کلسترول کل و سطوح LDL-C را کاهش دهد به طوریکه اثر نامطلوبی از استاتین ها بر سطح آنزیم های کبدی گزارش نکرد. بنابراین می توان از آن ها در بیماران DM II مبتلا به بیماری قلبی استفاده کرد. سوی دیگر، برخی شواهد نشان داده اند که استاتین ها با خطر کمی ازهیپرگلیسمی مرتبط هستند و استفاده از آنها باید در بیماران مبتلا به پیش دیابت یا در معرض خطر دیابت محدود شود (۵۷ و ۵۸).

نتیجه گیری

نتایج نهایی این مطالعه حاکی از آن می باشد که بیماری قلبی در مبتلایان به DM II شیوع بالایی دارد و IR به عنوان یک عامل کلیدی در پاتوژنز بیماری قلبی شناخته می شود و نقش قابل توجهی در التهاب کبدی دارد. درواقع اختلال در عملکرد انسولین یا مقاومت به انسولین باعث شروع سندرم متابولیک می شود که از شرایط پاتولوژیک مهم دخیل در ایجاد بیماری قلبی می باشد. لذا ارزیابی اولیه بیماری قلبی و اهمیت مدیریت و درمان آن در DM II دارای اهمیت می باشد. همچنین تعیین نقش بیماری قلبی در پاتوژنز انواع عوارض مرتبط با DM II در بیماران مبتلا به DM II و بیماری قلبی به صورت مطالعات آینده نگر توصیه میگردد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

سهم نویسندگان

سهم تمامی نویسندگان برابراست.

حمایت مالی

این پژوهش تحت حمایت مالی نبوده است .

References

1. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. The lancet gastroenterology & hepatology. 2022 ;7(9):851-61.

2. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. Journal of hepatology. 2023;78(3):471-8.

3. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. Journal of hepatology. 2015;62(5):1148-55.

4. Bugianesi E, Moscatiello SI, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Current pharmaceutical design. 2010;16(17):1941-51.

5. The gold standard for measurement of insulin resistance is the hyperinsulinemic-

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

euglycemic glucose clamp technique. This research technique has limited clinical applicability; however, several clinically useful surrogate measures of insulin resistance include HOMA-IR, HOMA2, QUICKI, serum triglyceride, and triglyceride/HDL ratio.

6. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus—mechanisms and treatments. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2021;18(9):599-612.

7. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. BMC endocrine disorders. 2022;22(1):63.

8. Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. Am. J. Physiol. 266, C319–C334 (1994).

9. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. Nature reviews Molecular cell biology. 2018;19(1):31-44.

10. De Meyts P. The insulin receptor: a prototype for dimeric, allosteric membrane receptors?. Trends in biochemical sciences. 2008 ;33(8):376-84.

11. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. Diabetes research and clinical practice. 2011;93:S52-9.

12. Tahani M, Goodarzi M T, Ahmadi AA, Hasani MH, Farrahi A, Mehrzad Selakjani A. Single-Nucleotide Polymorphism of rs11061971 (+219 A>T) in Adiponectin Receptor 2 (AdipoR2) Gene and its Association with Risk of Type 2 Diabetes among Iranian Population. J Adv Med Biomed Res. 2023; 31 (145) :117-124.

13. Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, Dobrzyn P, Ueki K, Fayzikhodjaeva G,et al. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. The Journal of clinical investigation. 2004 ;113(3):414-24.

14. Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. Journal of hepatology. 2002;37(2):206-13.

15. Elfaki I, Mir R, Elnageeb ME, Hamadi A, Alharbi ZM, Bedaiwi RI, et al. Identification of Interactive Genetic Loci Linked to Insulin Resistance in Metabolic Syndrome—An Update. Medicina. 2025;61(1):83.

16. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. Clin Liver Dis. 2016;20:225–243

17. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. Dig Liver Dis. 2015;47:997–1006.

18. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. J Hepatol. 2014;60:1040–1045.

19. Bellentani S, Scaglioni F. Epidemiology of NAFLD. Dig Dis. 2010; 28(1):155–161.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

20. Wong S, Chan W. Epidemiology of NAFLD in Asia. Indian J Gastroenterol. 2020;39(1):1–8.

21. Zobair M Younossi, Aaron B Koenig. Global epidemiology of NAFLD-meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84.

22. Nabi O, Boursier J, Lapidus N, Mathurin P, de Ledinghen V, Petit JM, et al. The burden of NAFLD in type 2 diabetic subjects from the general population: a Nationwide population-based follow-up study (NASHCO). Liver International. 2022;42(3):595-606.

23. Somalwar AM, Rant AD. Study of association of NAFLD with micro and macrovascular complications of Type-2 diabetes Mellitus. Int J Res Med Sci. 2014;2:493–7.

24. Ali A, Amin MJ, Ahmed MU, Taj A, Aasim M, Tabrez E. Frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its associated risk factors among Type-2 diabetics. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2022 ;38(1):28.

25. Nasrin AD, Mehdi K, Morteza M. Type2 Diabetes and NAFLD:A systematic review and meta-analysis. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2017;10(Suppl1):S1–S7.

26. Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes–from mechanisms to clinical trials. Metabolism. 2020;111:154299.

27. Ballestri S, Nascimbeni F, Lugari S, Lonardo A, Francica G. A critical appraisal of the use of ultrasound in hepatic steatosis. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2019;13(7):667-81.

28. Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, Bashir MR, Hamilton G, Hernando D, et al. Linearity, bias, and precision of hepatic proton density fat fraction measurements by using MR imaging: a meta-analysis. Radiology. 2018;286(2):486-98.

29. Choi SJ, Kim SM, Kim YS, Kwon OS, Shin SK, Kim KK, et al. Magnetic resonance-based assessments better capture pathophysiologic profiles and progression in nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes & Metabolism Journal. 2021;45(5):739-52.

30. Caussy C, Johansson L. Magnetic resonance-based biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Endocrinology, Diabetes & Metabolism. 2020 ;3(4):e00134.

31. Banitalebi E, Faramarzi M, Nasiri S, Mardaniyan M, Rabiee V. Effects of different exercise modalities on novel hepatic steatosis indices in overweight women with type 2 diabetes. Clin. Mol. Hepatol. 2019; 25(3):294–304.

32. Oh S, Tsujimoto T, Kim B, Uchida F, Suzuki H, Iizumi S, et al. Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD. JHEP Rep. 2021; 3(3):100253.

33. O'Gorman P, Naimimohasses S, Monaghan A, Kennedy M, Melo AM, Ní Fhloinn D, et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020; 52(8):1387–98.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

34. Thyfault JP, Rector RS. Exercise Combats Hepatic Steatosis: Potential Mechanisms and Clinical Implications. Diabetes. 2020; 69(4): 517–24.

35. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. N. Engl. J. Med. 2017; 377(21): 2063–72.

36. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G,Verkindt H, Ningarhari M, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression offibrosis. *Gastroenterology* .2020;*159(4)*: 1290–301.e1295.

37. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvom JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: A contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes. Relat Dis.* **2019**; *15(3*: 502–11.

38. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: state of art. International journal of molecular sciences. 2021;22(5):2350.

39. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*.2019;*42*(1): 90–102.

40. Raschi E, Mazzotti A, Poluzzi E, De Ponti F, Marchesini G. Pharmacotherapy of type 2 diabetes in patients with chronic liver disease: Focus on nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; *19*(17):1903–14.

41. Mantovani A, Byrne C, Scorletti E, Mantzoros C, Targher G. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2020; *46*(6):427–41.

42. Kaplan DE, Serper M, John BV, Tessiatore KM, Lerer R, Mehta R, et al. Effects of Metformin Exposure on Survival in a Large National Cohort of Patients with Diabetes and Cirrhosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021; 19(10):2148-60.

43. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Desai AP, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, et al. Long-term metformin use may improve clinical outcomes in diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis and bridging fibrosis or compensated cirrhosis. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019; 50(3):317–28.

44. Zhou J, Ke Y, Lei X, Wu T, Li Y, Bao T, et al. Meta-analysis: The efficacy of metformin and other anti-hyperglycemic agents in prolonging the survival of hepatocellular carcinoma patients with type 2 diabetes. Ann Hepatol. 2020; 19(3): 320–8.

45. Schulte L, Scheiner B, Voigtländer T, Koch S, Schweitzer N, Marhenke S, et al. Treatment with metformin is associated with a prolonged survival in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2019; 39(4): 714–26.

46. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Annals of Internal Medicine. 2016;165(5):305-15.

47. Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, Saito S, Muraishi N, Sezaki H, et al. Favorable impact of long-term SGLT2 inhibitor for NAFLD complicated by diabetes mellitus: A 5-year follow-up study.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]

Hepatology Communications. 2022;6(9):2286-97.

48. Colosimo S, Ravaioli F, Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Barbanti FA, et al. Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: a real-world data analysis. Liver International. 2021;41(4):731-42.

49. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: preliminary prospective study based on serial liver biopsies. Hepatology communications. 2017;1(1):46-52.

50. Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, et al. Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Frontiers in endocrinology. 2023;13:1087260.

51. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacological research. 2014;88:3-11.

52. Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic fatty liver disease: dyslipidemia, risk for cardiovascular complications, and treatment strategy. Journal of clinical and translational hepatology. 2015;3(1):78.

53. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: an update. Metabolism. 2016;65(8):1109-23.

54. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology. 2017 ;15(10):1521-30.

55. Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, Anagnostis P, Imprialos KP, Doumas M, et al. Statins: an under-appreciated asset for the prevention and the treatment of NAFLD or NASH and the related cardiovascular risk. Current Vascular Pharmacology. 2018;16(3):246-53.

56. Doumas M, Imprialos K, Dimakopoulou A, Stavropoulos K, Binas A, Athyros VG. The role of statins in the management of nonalcoholic fatty liver disease. Current pharmaceutical design. 2018 ;24(38):4587-92.

57. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Hecht J, Tio F, et al. Liver safety of statins in prediabetes or T2DM and nonalcoholic steatohepatitis: post hoc analysis of a randomized trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017;102(8):2950-61.

58. Casula M, Mozzanica F, Scotti L, Tragni E, Pirillo A, Corrao G, et al. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases. 2017;27(5):396-406.

[Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2025-12-07]