



بررسی ارتباط کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی دیابتی در بیماران دیابتی نوع دو: یک مطالعه مقطعی

زهرا حیدری (MD)^{۱*}، زهرا شرفی (PhD)^۲

^۱ گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

^۲ گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۴/۲۵ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۱۰/۲۱)

چکیده

زمینه: رتینوپاتی دیابتی یک عارضه مزمن شایع دیابت و یکی از دلایل اصلی نابینایی اکتسابی در جهان است. اخیراً، علاوه بر عوامل خطر شناخته شده برخی از عوامل خطر دیگر نظیر کبد چرب غیرالکلی در پاتوفیزیولوژی رتینوپاتی مطرح شده است. این مطالعه در نظر دارد همراهی کبد چرب با رتینوپاتی را در یک گروه از مبتلایان به دیابت نوع دو مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۱۲۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو که از بهمن ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۹ به کلینیک‌های غدد درون‌ریز در زاهدان، مراجعه کرده بودند، انجام شده است. همه افراد از نظر رتینوپاتی و بیماری کبد چرب غیرالکلی مورد بررسی قرار گرفتند. معاینه سیستمیک، معاینه چشم، تست‌های بیوشیمیایی و سونوگرافی کبد برای همه شرکت کنندگان انجام شد. برای ارزیابی تفاوت متغیرهای کمی پیوسته از آزمون *t* مستقل و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شده است. برای برآورد نسبت شانس اجزای مختلف در ایجاد رتینوپاتی از تحلیل رگرسیون لجستیک چندگانه استفاده شد. همه تجزیه و تحلیل‌ها توسط نرم‌افزار STATA ویرایش ۲۲ انجام شده است.

یافته‌ها: در مجموع ۷۱/۸۷ درصد از شرکت کنندگان مبتلا به کبد چرب و ۳۹/۵۶ درصد مبتلا به رتینوپاتی بودند. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره از عوامل خطر نشان داد که کبد چرب و جنس مرد به طور مستقل با حضور رتینوپاتی ارتباط دارند.

نتیجه‌گیری: کبد چرب در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بسیار شایع است و یک عامل خطر برای بروز رتینوپاتی محسوب می‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت نوع دو، کبد چرب غیرالکلی، رتینوپاتی دیابتی، مقاومت به انسولین

*زاهدان، میدان دکتر حسابی، بلوار خلیج فارس، بیمارستان امام علی (ع)، بخش داخلی

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) به عنوان افزایش ذخیره چربی به صورت تری گلیسیرید در کبد (بیش از ۵ درصد از وزن کبد) تعریف می شود که به دلیل مصرف بیش از حد الکل یا سایر علل استئاتوز نباشد. طیف بیماری و یا به عبارتی سیر این اختلال شامل کبد چرب غیرالکلی، استئاتو هپاتیت غیرالکلی (NASH)، سیروز کبدی و سرطان هپاتوسلولار می تواند باشد (۱ و ۲). کبد چرب غیرالکلی و دیابت نوع دو به عنوان دو مشکل رایج در سلامت جهانی مطرح می باشند. کبد چرب غیرالکلی، شایع ترین بیماری کبدی در کشورهای غربی است که حدود ۳۵ درصد از جمعیت عمومی و حدود ۷۵ تا ۹۰ درصد از گروه های خاص مانند افراد چاق و دیابتی را مبتلا می کند (۳ و ۴). طی ۳۰ سال گذشته شیوع کبد چرب غیرالکلی به موازات چاقی در سراسر جهان افزایش یافته است. تخمین زده می شود که یک چهارم جمعیت بزرگسال جهان در حال حاضر از کبد چرب غیرالکلی رنج می برند. در آسیا، در همراهی با اپیدمی چاقی، شیوع کبد چرب غیرالکلی مشابه جمعیت غربی و حتی کمی بیشتر از آن است (۲۷ درصد در آسیا در مقابل ۲۴/۱ درصد در آمریکای شمالی و ۲۳/۲ درصد در اروپا) (۵).

به همین ترتیب، بیش از ۳۸۰ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت مبتلا هستند. فدراسیون بین المللی دیابت تخمین زده است که این میزان در نسل بعدی به ۵۹۲ میلیون نفر برسد. نکته مهم اینکه بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی اغلب از دیابت نوع دو رنج می برند و بالعکس. دیابت نوع دو تقریباً در یک چهارم بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به استئاتو هپاتیت غیرالکلی دیده می شود. در مقابل، کبد چرب غیرالکلی در ۷۵ درصد بیماران مبتلا به دیابت

نوع دو گزارش شده است (۶ و ۷). آنچه که این دو بیماری را به هم مرتبط می کند مقاومت به انسولین است و کبد چرب غیرالکلی به عنوان جزء کبدی سندرم متابولیک شناخته می شود (۸).

اکنون شواهد فزاینده ای وجود دارد که کبد چرب غیرالکلی یک بیماری چند سیستمی است و بر ارگان های خارج کبدی و مسیرهای تنظیم کننده متابولیسم تأثیر می گذارد (۹). در نتیجه، اثرات بیماری کبد چرب غیرالکلی بر ارگان های غیر از کبد، به شکل فزاینده ای نظر محققین را به خود جلب کرده است. اطلاعات فعلی نشان می دهد که همراهی کبد چرب غیرالکلی و دیابت نوع دو می تواند خطر عوارض دیابت نوع دو، به ویژه عوارض عروقی را افزایش دهد (۱۰ و ۱۱). عوارض عروقی دیابت را می توان به دو دسته تقسیم کرد: عوارض ماکروواسکولار و عوارض میکروواسکولار. عوارض ماکروواسکولار شامل بیماری عروق کرونر و بیماری عروق مغزی است (۱۲ و ۱۳) در حالی که عوارض میکروواسکولار شامل رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی می باشد (۱۴).

مطالعاتی در مورد ارتباط بین کبد چرب غیرالکلی و بیماری عروق کرونر در دیابت نوع دو انجام شده است (۱۵ و ۱۶) که نشان داده این بیماری فاکتور مهمی برای پیشرفت بیماری عروق کرونر در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو محسوب می شود (۱۹-۱۷). همچنین، برخی مطالعات رابطه بین کبد چرب غیرالکلی و نفروپاتی دیابتی را در مبتلایان به دیابت نوع دو بررسی کرده اند (۲۰ و ۲۱). رتینوپاتی دیابتی یکی از عوارض شایع دیابت و از دلایل اصلی نابینایی اکتسابی در جهان محسوب می شود که پاتوژنز آن هنوز هم به طور کامل روشن نشده است (۲۲-۲۴). تا به امروز مطالعات محدودی در مورد ارتباط کبد چرب غیرالکلی و

خود ایمنی نهفته در بزرگسالان، دیابت حاملگی یا سایر انواع خاص دیابت، عوارض حاد مرتبط با دیابت، بیماری عفونی، کاهش عملکرد کلیوی (کراتینین سرم بیش از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا میزان فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۶۰ سی‌سی در دقیقه)، بدخیمی، بیماران مبتلا به هیپرتنزیو (سندرم کوشینگ)، آکرومگالی یا اختلال عملکرد تیروئید، سابقه مصرف الکل با هر میزان از مطالعه کنار گذاشته شدند. علاوه بر این، افرادی که در شش ماه گذشته داروهای ضد ویروسی، متوترکسات، ایزونیازید، تاموکسیفن، تتراسایکلین مصرف کرده بودند و همچنین، زنان باردار و شیرده نیز از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۱۲۹۶ نفر بیمار مبتلا به دیابت نوع دو بعد از اعمال معیارهای ورود و خروج وارد مطالعه شدند.

پس از تکمیل فرم، اطلاعاتی توسط مجری طرح، قد، وزن و فشار خون بیماران تحت ارزیابی قرار گرفت. وزن بدن بدون کفش با استفاده از ترازوی دیجیتال و قد در حالت ایستاده با استفاده از استادیومتر اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی با استفاده از این فرمول تعیین شد: وزن بر حسب کیلوگرم تقسیم بر مربع قد بر حسب متر فشارخون سیستولیک و دیاستولیک کلیه شرکت‌کنندگان پس از ۱۵ دقیقه استراحت و قبل از نمونه‌گیری خون در حالت نشسته با فشار سنج جیوه‌ای اندازه‌گیری شد. معاینه چشم توسط یک چشم‌پزشک مجرب که در جریان ارزیابی‌های بالینی بیماران نبود مطابق تعاریف آکادمی چشم پزشکی آمریکا (۳۰) انجام شد. بیماران بدون رتینوپاتی دیابتی کسانی بودند که هیچ تظاهراتی از رتینوپاتی دیابتی مانند میکروآنوریزم، لکه‌های پشم‌پنبه، خونریزی شبکیه یا ادم ماکولا نداشتند. بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی، بیمارانی بودند که تظاهرات رتینوپاتی دیابتی (مانند میکروآنوریزم، لکه‌های پشم

رتینوپاتی دیابتی انجام شده است که نتایج متفاوتی داشته‌اند (۲۷-۲۵). در مطالعه‌ای که توسط آفریده و همکاران در ایران بر روی ۴۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد ارتباط معکوسی بین کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی دیابتی مشاهده شد (۲۵). همچنین در مطالعه دیگری که در چین، توسط زانگ (Zhang) و همکاران بر روی ۴۱۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد، وجود رتینوپاتی دیابتی در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی کمتر گزارش شد (۲۶). در حالی که مطالعه تارگر (Targer) و همکاران در ایتالیا که بر روی ۲۱۰۳ بیمار دیابت نوع دو انجام شد نشان داد که شیوع رتینوپاتی دیابتی در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی بیشتر بود (۲۸).

با توجه به مطالعات محدود انجام شده در این زمینه و نتایج متناقض آن‌ها، مطالعه حاضر به بررسی ارتباط کبد چرب غیرالکلی با افزایش خطر ابتلا به رتینوپاتی دیابتی در یک گروه از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو که از بهمن ۱۳۹۶ تا خرداد ۱۳۹۹ به کلینیک‌های غدد درون‌ریز در زاهدان، مراجعه کرده بودند، انجام شده است. بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با سن حداقل ۳۰ سال با نمونه‌گیری متوالی در مطالعه ثبت‌نام شدند. سپس اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع دیابت، مدت ابتلا به دیابت، بروز سایر بیماری‌ها و داروهای مصرفی ثبت شد. تشخیص دیابت بر اساس معیارهای انجمن دیابت آمریکا انجام شد (۲۹).

شرکت‌کنندگان با شواهد سیروز کبدی، هیپاتیت ویروسی یا خود ایمن، بیماری ویلسون، سیروز صفراوی اولیه، هموکروماتوز، دیابت نوع یک، دیابت

تشخیص کبد چرب غیرالکلی بر اساس معیارهای انجمن گوارش آمریکا انجام شد: ۱) استئاتوز کبدی بر اساس تصویربرداری یا بافت‌شناسی؛ ۲) عدم مصرف زیاد الکل؛ ۳) فقدان دلیل دیگری برای استئاتوز کبدی و ۴) عدم وجود دلیل همزمان دیگری برای بیماری مزمن کبد (۳۳)

خونگیری در وضعیت ناشتا برای اندازه‌گیری قندخون، آزمایشات عملکرد کبد و سایر آزمایشات بیوشیمیایی انجام شد. کلیه نمونه‌های خون بین ساعت ۸ تا ۹ صبح و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی جمع‌آوری شد. اندازه‌گیری گلوکز پلاسما با استفاده از روش گلوکز اکسیداز انجام شد. هموگلوبین گلیکوزیله با استفاده از کروماتوگرافی مایع با عملکرد بالا اندازه‌گیری شد. در بیمارانی که افزایش آنزیم‌های کبدی داشتند به منظور رد بیماری‌های مزمن کبدی، سرولوژی هپاتیت B و C انجام شد.

تمام رویه‌های انجام شده در این مطالعه مطابق با استانداردهای اخلاقی کمیته تحقیقات ملی و اعلامیه هلسینکی ۱۹۶۴ و اصلاحات بعدی آن بود. کمیته اخلاق با کد ۱۳۹۹/۰۹۲، مطالعات انسانی دانشگاه زاهدان پروتکل اخلاقی را تأیید کرد. همه شرکت‌کنندگان رضایت‌نامه آگاهانه را ارائه دادند.

تجزیه و تحلیل آماری

متغیرهای کمی پیوسته به شکل میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی به شکل تعداد و درصد ارائه شدند. برای ارزیابی تفاوت متغیرهای کمی پیوسته از آزمون t مستقل و برای متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای استفاده شده است. برای برآورد نسبت شانس و اطمینان ۹۵ درصد اجزای مختلف در ایجاد رتینوپاتی دیابتی از تحلیل رگرسیون لجستیک چندگانه استفاده شد. سطح $p < 0.05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. همه

پنبه، خونریزی شبکیه یا ادم ماکولا) داشتند، این بیماران در دو گروه طبقه‌بندی شدند: بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی غیر تکثیری (نان پرولیفراتیو) که هیچ شواهدی از تشکیل عروق جدید (نئوواسکولاریزاسیون) در دیسک، شبکیه یا عنبیه نداشتند و بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی تکثیری که در آن‌ها وجود نئوواسکولاریزاسیون در دیسک، شبکیه، عنبیه و یا عوارض این نئوواسکولاریزاسیون مثل خونریزی مشاهده شد. رتینوپاتی غیر تکثیری را می‌توان به انواع خفیف، متوسط، شدید و بسیار شدید طبقه‌بندی کرد و رتینوپاتی تکثیری نیز برحسب شدت به انواع اولیه، پرخطر و شدید تقسیم‌بندی شود (۳۱). در صورت اختلاف در شدت درگیری شبکیه در دو چشم، طبقه‌بندی براساس چشم با درگیری بیشتر تعیین شد. سونوگرافی کبد با استفاده از پروب ۳/۵ مگاهرتز در همه افراد پس از ۱۲ ساعت ناشتایی توسط یک متخصص سونوگرافی انجام شد و کبد چرب بر اساس معیارهای استاندارد تعریف شده شامل وضوح کبدی، تفاوت بین اکوژنیسیته کبد و کلیه‌ها و میزان محو شدن عروق خونی تشخیص داده شد. برای ارزیابی میزان رسوب چربی در کبد و شدت آن از درجه‌بندی استئاتوز کبدی بر اساس سونوگرافی به شرح زیر استفاده شده است.

درجه یک: افزایش اکوژنیسیته کبد همراه با اکوژنیسیته قابل مشاهده در اطراف پورت و اکوژنیسته قابل مشاهده دیافراگم،

درجه دو: افزایش اکوژنیسیته کبد همراه با اکوژنیسیته غیرقابل مشاهده در اطراف پورت، بدون محو شدن دیافراگم؛

درجه سه: افزایش اکوژنیسیته کبد همراه با اکوژنیسیته غیرقابل مشاهده در اطراف پورت، با محو شدن دیافراگم (۳۲).

تجزیه و تحلیل‌ها توسط نرم‌افزار STATA ویرایش ۲۲ انجام شده است.

یافته‌ها

نهایتاً ۱۲۹۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در این مطالعه وارد شدند. میانگین سنی در کل شرکت کنندگان ۱۰/۴۵ ± ۵۲/۷ سال بود (دامنه سنی: ۳۰ تا ۷۵ سال). در مجموع ۷۱/۸۷ درصد بیماران مبتلا به کبد چرب الکلی بودند که از این افراد ۵۶ درصد گرید یک، ۳۹ درصد گرید دو و ۵ درصد گرید سه بودند. در کل شرکت کنندگان ۳۹/۵۶ درصد مبتلا به رتینوپاتی بودند. در بین این افراد ۲۴۶ نفر (۴۷/۹۵ درصد) مبتلا به رتینوپاتی پرولیفراتیو و ۲۶۶ نفر (۵۱/۹۵ درصد) مبتلا به رتینوپاتی غیر پرولیفراتیو بوده‌اند (۱۶/۹۱ درصد: خفیف، ۲۶/۳۱ درصد: متوسط و ۵۶/۰۱ درصد: شدید).

پارامترهای تن‌سنجی و متابولیک همه افراد و مقایسه بین گروه‌های مبتلا و غیرمبتلا به رتینوپاتی دیابتی در جدول ۱ ارائه شده است. سن و درصد مردان، طول مدت ابتلاء به دیابت، سابقه فامیلی دیابت و فشار خون بالا و هموگلوبین گلیکوزیله در گروه مبتلایان به رتینوپاتی در مقایسه با گروه غیر مبتلا به رتینوپاتی به شکل معناداری بالاتر بود. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، شیوع کبد چرب الکلی به ترتیب در گروه‌های مبتلا به رتینوپاتی و غیر مبتلا به رتینوپاتی ۷۹/۸۸ و ۶۶/۶۲ درصد بود. شیوع کبد چرب الکلی در گروه مبتلا به رتینوپاتی در مقایسه با گروه غیر مبتلا به‌طور قابل توجهی بالاتر بود ($P < 0.001$). سایر متغیرها تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشتند.

جدول ۱) خصوصیات بالینی و پاراکلینیک بیماران مبتلا و غیر مبتلا به رتینوپاتی دیابتی

P	بدون رتینوپاتی (۷۸۲ نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	با رتینوپاتی (۵۱۲ نفر) (انحراف معیار ± میانگین)	متغیر
۰/۰۲۲	۵۲/۲۹ ± ۱۰/۰۶	۵۳/۶۲ ± ۱۰/۷۰	سن (سال)
۰/۰۰۶	۲۹۷ (۳۷/۹۷)	۱۵۹ (۳۱/۰۵)	جنس مرد (درصد)
۰/۰۱۵	۹/۰۵ ± ۴/۲۳	۹/۶۳ ± ۴/۱۸	مدت ابتلا به دیابت (سال)
۰/۰۵۱	۵۲۸ (۶۷/۵۱)	۳۷۰ (۷۲/۲۶)	سابقه فامیلی دیابت (درصد)
۰/۳۸۸	۲۶/۹۵ ± ۲/۹۴	۲۸/۱۰ ± ۲/۹۴	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۰۰۲	۱۳۲/۷۴ ± ۱۰/۵۵	۱۳۴/۰۱ ± ۱۱/۳۰	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۸	۸۱/۲۶ ± ۹/۲۹	۸۲/۲۰ ± ۹/۵۲	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۴	۴۲ (۵/۳۷)	۴۰ (۷/۸۱)	افراد مبتلا به فشار خون (درصد)
۰/۷۰۲	۱۸۵/۹۴ ± ۴۵/۷۲	۱۸۶/۹۵ ± ۴۷/۶۴	توتال کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۳۴۵	۱۱۹/۷۵ ± ۴۳/۰۳	۱۲۲/۱۲ ± ۴۵/۹۸	کلسترول-LDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۴۴۵	۴۵/۱۱ ± ۹/۹۵	۴۴/۶۸ ± ۹/۶۹	کلسترول-HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۹۴۳	۱۱۹/۹۲ ± ۶۳/۷۶	۱۲۰/۱۸ ± ۶۳/۴۲	تری‌گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۷۳۹	۱۴/۶۰ ± ۳/۵۰	۱۴/۶۶ ± ۳/۴۸	اوره (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۹۱	۱/۱۰ ± ۰/۱۷	۱/۱۰ ± ۰/۱۷	کراتینین (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۴۹	۳۱/۶۴ ± ۱۳/۰۲	۳۲/۱۴ ± ۱۲/۳۴	آسپاراتات آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)
۰/۷۱۵	۳۵/۲۳ ± ۱۳/۷۳	۳۵/۵۱ ± ۱۲/۷۷	آلانین آمینوترانسفراز (واحد در لیتر)
۰/۴۸	۱۰۸/۳۱ ± ۲۱/۴۹	۱۰۷/۴۳ ± ۲۲/۱۱	آلکالن فسفاتاز (واحد در لیتر)
۰/۰۰۳	۸/۲۷ ± ۰/۹۳	۸/۴۲ ± ۰/۹۳	هموگلوبین گلیکوزیله
<۰/۰۰۱	۵۲۱ (۶۶/۶۲)	۴۰۹ (۷۹/۸۸)	مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی (درصد)

داده‌ها به صورت میانگین (انحراف معیار) و یا تعداد (درصد) نشان داده شده است. برای مقایسه میانگین متغیرها در دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شده است با سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو استفاده شد و مقدار معنی‌داری آزمون دقیق فیشر گزارش شد.

کبد تنها کبد چرب غیرالکلی ($P < 0/001$) و جنس مرد ($P < 0/01$) به طور مستقل با حضور رتینوپاتی دیابتی ارتباط دارند. میزان بروز رتینوپاتی دیابتی در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی $1/8$ برابر بیماران غیر مبتلا بود (جدول ۳).

کبد چرب غیرالکلی، سن، جنس مرد، مدت زمان دیابت، سابقه فامیلی دیابت، فشار خون سیستولیک و هموگلوبین گلیکوزیله در آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره به شکل معناداری با رتینوپاتی دیابتی همراهی داشتند (جدول ۲). در حالی که تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره از عوامل خطر نشان داد

جدول ۲) آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره رتینوپاتی دیابتی در شرکت کنندگان		
مقدار P	نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان)	متغیر
<0/001	1/98 (1/53 - 2/58)	کبد چرب غیرالکلی
0/022	0/98 (0/97 - 0/99)	سن
0/01	0/73 (0/58 - 0/93)	جنس
0/01	0/96 (0/94 - 0/99)	مدت ابتلا به دیابت
0/007	0/79 (0/62 - 1/01)	سابقه فامیلی دیابت
0/38	0/98 (0/94 - 1/02)	نمایه توده بدنی
0/04	0/98 (0/97 - 1)	فشار خون سیستولیک
0/08	0/98 (0/97 - 1/001)	فشار خون دیاستولیک
0/08	0/67 (0/42 - 1/04)	فشار خون
0/003	0/83 (0/74 - 0/94)	هموگلوبین گلیکوزیله
0/70	1 (0/99 - 1/002)	توتال کلسترول
0/94	1 (0/99 - 1/00)	تری گلیسرید
0/34	0/99 (0/99 - 1/00)	کلسترول-LDL
0/49	0/99 (0/99 - 1/00)	کلسترول-HDL
0/73	0/99 (0/96 - 1/02)	اوره
0/91	1/03 (0/54 - 1/97)	کراتینین
0/49	0/99 (0/99 - 1/00)	آسپاراتات آمینوترانسفراز
0/71	0/99 (0/99 - 1/00)	آلانین آمینوترانسفراز
0/47	1/00 (0/99 - 1/00)	آلکالن فسفاتاز

جدول ۳) آزمون رگرسیون لجستیک چند متغیره رتینوپاتی دیابتی در شرکت کنندگان		
متغیر	نسبت شانس (۹۵٪ فاصله اطمینان)	مقدار p
کبد چرب غیرالکلی	۱/۸۵ (۱/۳۲ - ۲/۶۱)	<۰/۰۰۱
سن	۰/۹۹ (۰/۹۸ - ۱/۰۰)	۰/۱۵
جنس	۰/۷۳ (۰/۵۸ - ۰/۹۴)	۰/۰۱
مدت ابتلا به دیابت	۱/۰۰ (۰/۹۷ - ۱/۰۳)	۰/۷۶
سابقه فامیلی دیابت	۰/۹۰ (۰/۶۹ - ۱/۱۷)	۰/۴۴
فشار خون سیستولیک	۰/۹۹ (۰/۹۸ - ۱)	۰/۰۶
هموگلوبین گلیکوزیله	۰/۹۸ (۰/۸۵ - ۱/۱۲)	۰/۸۰

بحث

این مطالعه مقطعی ارتباط بین کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی دیابتی را در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ارزیابی کرد. در این بیماران همراهی بین کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی دیابتی یافت شد. مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی کبد چرب غیرالکلی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو ۷۱/۸۷ درصد می‌باشد که این شیوع بالا مشابه برخی مطالعات قبلی می‌باشد (۳، ۳۴ و ۳۵).

با افزایش شیوع جهانی دیابت، تخمین زده شده است که تعداد بیماران مبتلا به رتینوپاتی دیابتی تا سال ۲۰۳۰ به ۱۹۱/۰ میلیون نفر برسد (۳۶) و دیابت به دلیل اصلی کاهش بینایی و نابینایی در بزرگسالان در سن کار تبدیل خواهد شد (۳۶ و ۳۷). شناسایی عوامل خطر مرتبط با ایجاد رتینوپاتی دیابتی برای توسعه استراتژی‌های پیشگیرانه ضروری است. کبد چرب غیرالکلی معمولاً با دیابت نوع دو همراهی دارد و یک عامل خطر شناخته شده برای ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی در مبتلایان به دیابت نوع دو محسوب می‌شود (۱۰).

در نتیجه، حدس زده می‌شود که کبد چرب غیرالکلی ممکن است یک عامل خطر برای رتینوپاتی دیابتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو باشد. ارتباط بین کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی دیابتی در دیابت نوع ۲

به‌طور کامل مشخص نشده است. سه مطالعه قبلی ارتباط بین کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی را در دیابت نوع دو بررسی کرده‌اند، اما این مطالعات نتایج متفاوتی ارائه داده‌اند. یک مطالعه توسط تارگر (Targher) و همکاران، (۲۸) نشان داد که کبد چرب غیرالکلی با افزایش شیوع رتینوپاتی ارتباط دارد و یک فاکتور مستقل برای افزایش شیوع رتینوپاتی پرولیفراتیو در بیماران ایتالیایی مبتلا به دیابت نوع دو محسوب می‌شود. با این حال، مطالعه دیگری از کره توسط کیم (Kim) و همکاران (۳۸) نشان داد که کبد چرب غیرالکلی ارتباط معکوسی با رتینوپاتی دیابتی در بیماران کره‌ای مبتلا به دیابت نوع دو دارد. همچنین یک مطالعه از چین گزارش کرد که ارتباط معکوسی بین شیوع کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی دیابتی در مبتلایان به دیابت نوع دو وجود دارد (۳۹).

این نتایج ناهمگن ممکن است به دلیل تنوع قومی و نژادی جمعیت مورد مطالعه و توزیع سنی مختلف این جمعیت‌ها باشد. در حالی که جمعیت مورد مطالعه تارگر همکاران (۲۸) شامل شرکت کنندگانی بود که به‌طور منظم در یک کلینیک سرپایی در ایتالیا ویزیت می‌شدند، مطالعه لین (Lin) و همکاران (۲۷) بر روی حجم نمونه‌ای که نماینده ملی از مردان و زنان ایالات متحده بودند، انجام شده است. در مطالعه حاضر ۳۱/۶۰ درصد از بیماران، همزمان کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی داشتند. این میزان در مطالعه تارگر ۴۰ درصد و در مطالعه لین و همکاران ۱۹/۱ درصد گزارش شده بود.

در بسیاری از مطالعات عوامل خطر برای ایجاد رتینوپاتی توصیف شده است. ساسونکو (Sasongko) و همکاران (۴۰) دریافتند که مدت زمان دیابت، سطح گلوکز ناشتا و فشار خون بالا به‌طور مستقل با وجود رتینوپاتی دیابتی در اندونزیایی‌های مبتلا به دیابت نوع

دو ارتباط دارند. تینگ (Ting) و همکاران (۳۶) دریافتند که هایپرگلیسمی، فشار خون بالا، چربی خون و چاقی عوامل خطر قابل تغییر هستند، در حالی که مدت زمان دیابت، بلوغ و بارداری از عوامل خطر غیرقابل اصلاح برای ایجاد و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی محسوب می‌شوند. در یک مطالعه کوهورت آینده نگر، یون (Yun) همکاران (۴۱) نشان دادند که قندخون، مدت زمان دیابت، سن و آلبومینوری از عوامل خطر مهم برای پیشرفت رتینوپاتی هستند، اما بین رتینوپاتی و سطح لیپیدهای سرمی، وجود فشار خون بالا و نمایه توده بدنی رابطه معناداری وجود ندارد. در یک مطالعه مقطعی گذشته‌نگر در چین (۴۲) محققین دریافتند که غلظت گلوکز سرم ناشتا، سطح هموگلوبین گلیکوزیله، مدت زمان دیابت و درمان با انسولین از عوامل خطر بالقوه رتینوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو محسوب می‌شوند. در یک مطالعه آینده‌نگر بین رتینوپاتی دیابتی و مدت دیابت، وجود نوروپاتی، کلاسترول و کراتینین ارتباط معنی‌داری وجود داشت، اما بین رتینوپاتی دیابتی و سن، جنس، گلوکز پلازما ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، فشارخون سیستولیک یا دیاستولیک تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۴۳).

در مطالعه حاضر، نشان داده شد که کبد چرب غیرالکلی، سن، جنس مرد، مدت زمان دیابت، سابقه خانوادگی دیابت، فشار خون سیستولیک و هموگلوبین گلیکوزیله از عوامل خطر ابتلا به تینوپاتی هستند، اما نمایه توده بدنی، چربی خون، کراتینین و فشار خون دیاستولیک با رتینوپاتی ارتباط ندارد. واسطه‌های مولکولی احتمالی که می‌توانند کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی دیابتی را به هم پیوند دهند ترشح برخی مدیاتورهای پاتوژنیک از کبد می‌باشد که عبارتند از: محصولات گلیکوزیله نهایی پیشرفته

رادیکال‌های آزاد اکسیژن، افزایش CRP، اینترلوکین-۶، مهار کننده فعالگر پلازمینوژن-۱ (plasminogen activator-inhibitor-1)، فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) و سایر سیتوکین‌های التهابی. نکته قابل توجه اینکه چندین مطالعه نشان داده‌اند که این مدیاتورها که توانایی ایجاد آسیب عروقی را دارند مشخصاً در سرم افراد دیابتی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در مقایسه با گروه کنترل غیر مبتلا به کبد چرب غیرالکلی افزایش یافته‌اند (۴۴ و ۴۵). به این ترتیب التهاب کبد که در کبد چرب غیرالکلی مشاهده می‌شود می‌تواند نقش مستقیمی در ایجاد و پیشرفت رتینوپاتی دیابتی داشته باشد. از طرفی التهاب کبد در کبد چرب غیرالکلی می‌تواند سبب بدتر شدن مقاومت به انسولین و تشدید هایپر گلیسمی در آن بیماران شود که به نوبه خود سبب پیشرفت رتینوپاتی خواهد شد (۴۶).

مطالعه حاضر چندین محدودیت داشت. اول اینکه، این مطالعه یک مطالعه مقطعی بود، از این رو نمی‌تواند ارتباط علت و معلولی بین کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی نشان دهد. محدودیت دوم عدم نمونه‌برداری از کبد است. نمونه‌برداری از کبد روش استاندارد طلایی برای تشخیص کبد چرب غیرالکلی و تمایز آن از استئو هپاتیت غیرالکلی است. با توجه به تهاجمی بودن بیوپسی کبد، در این مطالعه، مانند اکثر مطالعات قبلی، از سونوگرافی برای تشخیص کبد چرب غیرالکلی استفاده شده است. حساسیت سونوگرافی در تشخیص استئاتوز بین ۶۰ تا ۹۴ درصد متغیر است که به درجه استئاتوز بستگی دارد. نقطه قوت این مطالعه درجه‌بندی دقیق سونوگرافی کبد چرب توسط اپراتور منفرد متخصص، حذف سایر دلایل بیماری کبد، انجام معاینه چشم توسط یک چشم پزشک، حجم نمونه نسبتاً کافی

سپاس و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و سپاس خود را از همه شرکت کنندگان در این مطالعه ابراز می‌دارند. این مطالعه توسط دانشگاه علوم پزشکی زاهدان پشتیبانی شده است.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان مقاله بیان نشده است.

برای ارزیابی همراهی کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو می‌باشد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که کبد چرب غیرالکلی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو بسیار شایع است و در این بیماران همراهی بین کبد چرب غیرالکلی و رتینوپاتی وجود دارد. برای تعیین نقش این عامل خطر در پاتوژنز رتینوپاتی، مطالعات بزرگ و آینده‌نگر بر روی گروه‌های متفاوت از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مورد نیاز می‌باشد.

References:

1. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, et al. Current Guidelines For The Management Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review With Comparative Analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24(30): 3361-73.
2. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working Party On Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Guidelines 2017-Part 1: Definition, Risk Factors And Assessment. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(1): 70-85.
3. Rinella ME. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *JAMA* 2015; 313(22): 2263-73.
4. Rhee EJ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: An Epidemiological Perspective. *Endocrinol Metab* 2019; 34(3): 226-33.
5. NCD Risk Factor Collaboration. Trends In Adult Body-Mass Index In 200 Countries From 1975 To 2014: A Pooled Analysis Of 1698 Population-Based Measurement Studies With 19.2 Million Participants. *Lancet* 2016; 387(10026): 1377-96.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment Of Prevalence, Incidence, And Outcomes. *Hepatology* 2016; 64(1): 73-84.
7. Heidari Z, Gharebaghi A. Prevalence of Non Alcoholic Fatty Liver Disease and its Association with Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(5): OC04-OC07.
8. Arslan MS, Turhan S, Dincer I, et al. A Potential Link Between Endothelial Function, Cardiovascular Risk, And Metabolic Syndrome In Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 109.
9. Song JU, Jang Y, Lim SY, et al. Decreased Lung Function Is Associated With Risk Of Developing Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Longitudinal Cohort Study. *PLoS One* 2019; 14(1): e0208736.
10. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Diabetes. *Metabolism* 2016; 65(8): 1096-108.
11. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical Epidemiology And Disease Burden Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23(47): 8263-76.
12. Alkagiet S, Papagiannis A, Tziomalos K. Associations Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease And Ischemic Stroke. *World J Hepatol* 2018; 10(7): 474-8.

13. Abdeldyem SM, Goda T, Khodeir SA, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease In Patients With Acute Ischemic Stroke Is Associated With More Severe Stroke And Worse Outcome. *J Clin Lipidol* 2017; 11(4): 915-9.
14. Mima A. Incretin-Based Therapy for Prevention of Diabetic Vascular Complications. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 1379274.
15. Idilman IS, Akata D, Hazirolan T, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Significant Coronary Artery Disease In Type 2 Diabetic Patients: A Computed Tomography Angiography Study 2. *J Diabetes* 2015; 7(2): 279-86.
16. Yan LH, Mu B, Guan Y, et al. Assessment Of The Relationship Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Diabetic Complications. *J Diabetes Investig* 2016; 7(6): 889-94.
17. Mikolasevic I, Milic S, Wensveen T, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease - a Multisystem Disease? *World J Gastroenterol* 2016; 21 (43):9488-505.
18. Chang Y, Ryu S, Sung KC, et al. Alcoholic And Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Associations With Coronary Artery Calcification: Evidence From The Kangbuk Samsung Health Study. *Gut* 2019; 68(9): 1667-75.
19. Duseja A, Singh SP, Saraswat VA, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease And Metabolic Syndrome-Position Paper Of The Indian National Association For The Study Of The Liver, Endocrine Society Of India, Indian College Of Cardiology And Indian Society Of Gastroenterology. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(1): 51-68.
20. Zhan YT, Zhang C, Li L, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Not Related To The Incidence Of Diabetic Nephropathy In Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2012; 13(11): 14698-706.
21. Targher G, Byrne CD. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driving Force In Chronic Kidney Disease. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(5): 297-310.
22. Campos EJ, Campos A, Martins J, et al. Opening Eyes To Nanomedicine: Where We Are, Challenges And Expectations On Nanotherapy For Diabetic Retinopathy. *Nanomedicine* 2017; 13(6): 2101-13.
23. Zhang X, Zhao L, Hambly B, et al. Diabetic Retinopathy: Reversibility Of Epigenetic Modifications And New Therapeutic Targets. *Cell Biosci* 2017; 7: 42.
24. Ashraf H, Afarid M, Shahrzad S. Medical Follow-ups of Patients with Diabetic Retinopathy. *Iran South Med J* 2010; 13(4): 280-6. (Persian)
25. Afarideh M, Aryan Z, Ghajar A, et al. Association Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Microvascular Complications Of Type 2 Diabetes. *Prim Care Diabetes* 2019; 13(6): 505-14.
26. Zhang M, Li L, Chen J, et al. Presence Of Diabetic Retinopathy Is Lower In Type 2 Diabetic Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine* 2019; 98(18): e15362.
27. Lin TY, Chen YJ, Chen WL, et al. The Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Retinopathy in NHANES III. *PLoS One* 2016; 11(11): e0165970.
28. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated With An Increased Prevalence Of Chronic Kidney Disease And Proliferative/ Laser-Treated Retinopathy In Type 2 Diabetic Patients. *Diabetologia* 2008; 51(3): 444-50.
29. Petersmann A, Muller-Wieland D, Muller UA, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019; 127(S 01): S1-S7.
30. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy And Diabetic Macular Edema

- Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110(9): 1677-82.
31. Aiello LM. Perspectives On Diabetic Retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136(1): 122-35.
32. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, et al. Sonography Of Diffuse Liver Disease. *J Ultrasound Med* 2002; 21(9): 1023-32.
33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis And Management Of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline By The American Association For The Study Of Liver Diseases, American College Of Gastroenterology, And The American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(6): 811-26.
34. Cusi K. Role Of Obesity And Lipotoxicity In The Development Of Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology And Clinical Implications. *Gastroenterology* 2012; 142(4): 711-25.e6.
35. Dai W, Ye L, Liu A, et al. Prevalence Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Medicine* 2017; 96(39): e8179.
36. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic Retinopathy: Global Prevalence, Major Risk Factors, Screening Practices And Public Health Challenges: A Review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44(4): 260-77.
37. Dal Canto E, Ceriello A, Ryden L, et al. Diabetes As A Cardiovascular Risk Factor: An Overview Of Global Trends Of Macro And Micro Vascular Complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26(2_suppl): 25-32.
38. Kim BY, Jung CH, Mok JO, et al. Prevalences Of Diabetic Retinopathy And Nephropathy Are Lower In Korean Type 2 Diabetic Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Diabetes Investig* 2014; 5(2): 170-5.
39. Lv WS, Sun RX, Gao YY, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease And Microvascular Complications In Type 2 Diabetes. *World J Gastroenterol* 2013; 19(20): 3134-42.
40. Sasongko MB, Widyaputri F, Agni AN, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Blindness in Indonesian Adults With Type 2 Diabetes. *Am J Ophthalmol* 2017; 181: 79-87.
41. Yun JS, Lim TS, Cha SA, et al. Clinical Course and Risk Factors of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. *Diabetes Metab J* 2016; 40(6): 482-93.
42. Yan ZP, Ma JX. Risk Factors For Diabetic Retinopathy In Northern Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(8): 1194-9.
43. Abougambou SS, Abougambou AS. Risk Factors Associated With Diabetic Retinopathy Among Type 2 Diabetes Patients At Teaching Hospital In Malaysia. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 9(2): 98-103.
44. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Plasma PAI-1 Levels Are Increased In Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Care* 2007; 30(5): e31-2.
45. Abiru S, Migita K, Maeda Y, et al. Serum Cytokine And Soluble Cytokine Receptor Levels In Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Liver Int* 2006; 26(1): 39-45.
46. Groop PH, Forsblom C, Thomas MC. Mechanisms Of Disease: Pathway-Selective Insulin Resistance And Microvascular Complications Of Diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1(2): 100-10.

Original Article

Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Cross-Sectional Study

Z. Heidari (MD) ^{1*}, Z. Sharafi (PhD) ²

¹Department of Internal Medicine, Medical School, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

²Department of Epidemiology and Biostatistics, Health School, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

(Received 24 Sep, 2021

Accepted 11 Jan, 2022)

Abstract

Background: Diabetic retinopathy is a common chronic complication of diabetes and one of the leading causes of acquired blindness in the world. There is growing evidence that traditional risk factors do not fully justify the onset and progression of diabetic retinopathy. Therefore, some other risk factors such as non-alcoholic fatty liver disease may be involved in the pathophysiology of diabetic retinopathy. This study aims to investigate the association of non-alcoholic fatty liver disease with diabetic retinopathy in a group of patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods: This cross-sectional study enrolled 1294 patients with type 2 diabetes mellitus. All participants were evaluated for retinopathy and non-alcoholic fatty liver disease. Systemic examination, eye examination, biochemical tests, and liver ultrasound were performed for all participants. Independent t-test was used to evaluate the differences between continuous variables and chi-square test was used for qualitative variables. Multiple logistic regression analysis was used to estimate the odds ratio of different components in the development of diabetic retinopathy. All analyses were performed in STATA software version 22.

Results: Of the participants, 71.87% had non-alcoholic fatty liver disease, and 39.56% had retinopathy. Multivariate logistic regression analysis of risk factors showed that non-alcoholic fatty liver disease and male sex were independently associated with diabetic retinopathy.

Conclusion: This study showed that non-alcoholic fatty liver disease is very common in patients with type 2 diabetes. In these patients, non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for diabetic retinopathy.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Diabetic Retinopathy; Insulin Resistance.

©Iran South Med J.All right sreserved

Cite this article as: Heidari Z, Sharafi Z. Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Cross-Sectional Study. Iran South Med J 2022; 25(1): 30-41

Copyright © 2022 Heidari, et al This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

*Address for correspondence: Department of Internal Medicine, Medical School, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran. Email: z.heidari10@yahoo.com

*ORCID: 0000-0002-2744-1143

Website: <http://bpums.ac.ir>
Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>