

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

انتشار تشحم الكبد غير الكحولي وارتباطه بالإصابة القلبية عند مرضى
الداء السكري من النمط الأول

Prevalence of Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and its association
with Cardiac Disease in patients with Type 1 Diabetes

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الداخلية

إشراف

أ.د. نمير دعبول

برئاسة

أ.د. حسام الدين شبلي

إعداد

د. وسيم أحمد اللقيس

القسم النظري

1- لمحة مختصرة عن الداء السكري .

2- تشحم الكبد غير الكحولي .

الداء السكري

Diabetes Mellitus

يعتبر الداء السكري النمط الثاني مسؤول عن حوالي 80% من حالات الداء السكري في الولايات المتحدة وكندا وأوروبا، بينما يشكل الداء السكري النمط الأول حوالي 5 إلى 10% والباقي يصنف ضمن

الجدول التالي :

Etiologic classification of diabetes mellitus
Type 1 diabetes (beta-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
A. Immune-mediated
B. Idiopathic
Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
Other specific types
A. Genetic defects of beta cell function
1. Chromosome 12, HNF-1-alpha (MODY3)
2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
3. Chromosome- 20, HNF-4-alpha (MODY1)
4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)

5. Chromosome 17, HNF-1-beta (MODY5)
6. Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6)
7. Mitochondrial DNA
8. Others
B. Genetic defects in insulin action
1. Type A insulin resistance
2. Leprechaunism
3. Rabson-Mendenhall syndrome
4. Lipotrophic diabetes
5. Others
C. Diseases of the exocrine pancreas
1. Pancreatitis
2. Trauma/pancreatectomy
3. Neoplasia
4. Cystic fibrosis
5. Hemochromatosis
6. Fibrocalculous pancreatopathy
7. Others

D. Endocrinopathies
1. Acromegaly
2. Cushing's syndrome
3. Glucagonoma
4. Pheochromocytoma
5. Hyperthyroidism
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Others
E. Drug- or chemical-induced
1. Vacor
2. Pentamidine
3. Nicotinic acid
4. Glucocorticoids
5. Thyroid hormone
6. Diazoxide
7. Beta-adrenergic agonists
8. Thiazides
9. Dilantin
10. Alpha-Interferon

11. Others
F. Infections
1. Congenital rubella
2. Cytomegalovirus
3. Others
G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
1. "Stiff man" syndrome
2. Anti-insulin receptor antibodies
3. Others
H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
1. Down's syndrome
2. Klinefelter's syndrome
3. Turner's syndrome
4. Wolfram's syndrome
5. Freiderich's ataxia
6. Huntington's chorea
7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
8. Myotonic dystrophy
9. Porphyria

10. Prader-Willi syndrome
11. Others
Gestational diabetes mellitus (GDM)

حيث تظهر المعلومات الحديثة إلى وجود زيادة في فهم العيوب الجينية للداء السكري، والتي كانت تسمى سابقاً بمتلازمات السكري ذي البدء الشبابي، حالياً أصبح مرتبط بعيوب جينية محددة.

■ الداء السكري من النمط الأول

يعد الداء السكري من النمط الأول واحداً من أشيع الأمراض المزمنة المشاهدة في مرحلة الطفولة ويحدث هذا الداء بسبب نقص الأنسولين نتيجة تخرب خلايا بيتا المفرزة للأنسولين ضمن البنكرياس .

يحدث الداء السكري من النمط الأول غالباً في مرحلة الطفولة ولكن من الممكن أن يحدث في 25% من الحالات عند البالغين .

تُظهر الإحصائيات في الولايات المتحدة الأمريكية أن ثلثي حالات الداء السكري المشخصة بعمر 19 سنة أو أقل كانت من النمط الأول^(64.63.62.61) ويزداد معدل حدوث الداء السكري من النمط الأول سنوياً حول العالم بنسبة 2 إلى 5%^(70.69.68.67.66.65) ويوجد ذروتين لحدوث الداء السكري من النمط الأول حسب العمر: من 4 إلى 6 سنوات ومن 10 إلى 14 سنة من العمر^(74.73.72).

لم يظهر اختلاف في نسبة حدوث الداء السكري من النمط الأول بين الذكور والإناث⁽⁷¹⁾ على الرغم من الآلية المناعية المسببة لحدوث الداء السكري من النمط الأول وعلى الرغم من أن معظم الأمراض المناعية الذاتية هي أكثر شيوعاً لدى الإناث .

يزداد خطر حدوث الداء السكري من النمط الأول عند أقارب المريض⁽⁷⁶⁾.

تقدر نسبة حدوث الداء السكري من النمط الأول بشكل عام بحوالي 0,4% وفي حال إصابة الأم بالداء السكري من النمط الأول فإن هذه النسبة ترتفع لدى الأبناء إلى 2 – 4%

وفي حال إصابة الأب بالداء السكري من النمط الأول فإن هذه النسبة ترتفع لدى الأبناء إلى 5 – 8% وفي حال إصابة كلا الأبوين بالداء السكري من النمط الأول فإن هذه النسبة ترتفع لدى الأبناء إلى 30%

وفي حال إصابة أحد التوأمين مختلفي اللواقح بالداء السكري من النمط الأول فإن نسبة إصابة التوأم الآخر هي 8% وفي حال إصابة أحد التوأمين متماثلي اللواقح بالداء السكري من النمط الأول فإن نسبة إصابة التوأم الآخر هي 50% (79.78.77) .

العوامل البيئية :

يمكن للتعرض لواحد أو أكثر من العوامل البيئية عند الأشخاص المؤهّبين وراثياً أن يحفز الإستجابة المناعية والتي يمكن أن تؤدي إلى تخرب خلايا بيتا في البنكرياس وبالتالي نقص في إفراز الأنسولين وحدوث الداء السكري من النمط الأول .

تتضمن هذه العوامل :

✓ الإصابات الفيروسية

✓ التلقيح

✓ الغذاء وخاصة تناول حليب البقر في مرحلة مبكرة من العمر

✓ نقص فيتامين D

✓ عوامل متعلقة بالولادة مثل : عمر الأم - حدوث ما قبل الإجراج - يرقان ولادي

التظاهرات السريرية:

يمكن أن يتظاهر الداء السكري من النمط الأول من خلال التظاهرات السريرية الكلاسيكية للمرض أو أن يتظاهر بالحماض الخلوني السكري أو أن يبقى صامتاً ويكتشف من خلال الفحوصات المخبرية⁽⁸⁰⁾.

التظاهرات الكلاسيكية تحدث بسبب ارتفاع نسبة السكر في الدم بدون حدوث حماض وتتضمن :

i. **البوال :** ويحدث عند 70% من المرضى⁽⁸²⁾ ويحصل عندما يرتفع تركيز السكر في الدم فوق

180 مغ/دل (والتي تعد العتبة الكلوية للغلوكوز) .

a. ويؤدي إلى ازدياد اطراح السكر في البول (ازدياد الاطراح الحلوي) .

b. يمكن أن يتظاهر البوال ب: بوال ليلي - سلس ليلي - تبليل الفراش - ازدياد عدد مرات

تبديل القوط المبللة بالبول عند الرضع والأطفال غير المدربين على دخول الحمام بعد .

ii. **السهاف :** ويحدث عند 70% من المرضى⁽⁸²⁾ بسبب تحريض منعكس العطش عند المرضى

كنتيجة لارتفاع اوسمولية المصل بسبب فرط سكر الدم ونقص حجم المصل .

- iii. **نقص الوزن :** ويحدث عند 34% من المرضى بسبب نقص الحجم ضمن الأوعية وازدياد معدل الهدم حيث أن نقص الأنسولين عند هؤلاء المرضى يعطل الاستفادة من الجلوكوز في بناء العضلات الهيكلية ويزيد من حدوث تدهم النسيج الشحمي والعضلات مع العلم أن الشهية تزداد عند هؤلاء المرضى في بداية المرض وتنقص الشهية لديهم لاحقاً مع تقدم المرض.
- iv. **التعب والوهن العام :** يحدث عند 16% من المرضى.
- v. **الانتان:** يمكن أن تشاهد إصابة بالمبيضات البيض حول الفرج عند الإناث المصابة⁽⁷⁵⁾.
- vi. **اضطرابات في الرؤية :** تحدث بشكل شائع عند هؤلاء المرضى بسبب تغير في الوسط التناضحي لعدسة العين⁽⁸¹⁾.

الحماض الخلوني السكري :

يمكن أن يتظاهر الداء السكري من النمط الأول بحدوث حماض خلوني سكري عند هؤلاء المرضى بنسبة تتراوح بين 15% و 67%⁽⁸²⁾ وفيه يرتفع سكر الدم لأكثر من 200 مغ/دل.

مع حدوث حماض استقلابي حيث ينخفض PH الدم الوريدي لأقل من 7.3 و/أو بيكربونات البلازما لأقل من 5 ملي مكافئ/ل.

تزداد شدة أعراض البوال والسهاق والتعب عند مرضى الحماض الخلوني السكري بالإضافة إلى حدوث فرط تهوية عند المريض (تنفس Kussmaul) وهو تنفس عميق وسريع يهدف إلى إحداث معاوضة تنفسية للحماض الاستقلابي ويمكن أن يحدث لدى المريض أيضاً آلام بطنية وغثيان وإقياء وتظاهرات عصبية قد تتطور وتصل إلى درجة الإغماء والوفاة .

التظاهر الصامت :

يمكن أن يكون الداء السكري من النمط الأول صامتاً عند بعض المرضى ويكتشف لديهم قبل حدوث الأعراض السريرية وأغلب هؤلاء المرضى يكون لديهم قريب ضمن العائلة مصاب بالداء السكري من النمط الأول حيث يمكن أن يكتشف الداء السكري من النمط الأول لديهم بإجراء مسح لهم بمعايرة الأضداد المناعية البنكرياسية ومعايرة سكر الدم لديهم ولا يشخص لديهم الداء السكري من النمط الأول بإيجابية الأضداد المناعية البنكرياسية فقط دون وجود ارتفاع في قيم سكر الدم .

التشخيص :

الخطوة الأولى في التشخيص هي تشخيص وجود الداء السكري عند المريض والخطوة الثانية هي تحديد نوع الداء السكري .

يشخص الداء السكري حسب معايير الجمعية الأمريكية للداء السكري (ADA) بتحقيق واحد من المعايير الأربعة التالية^(84.83):

✘ سكر دم صيامي (على الأقل 8 ساعات) أكثر من 126 مغ/دل (7mmol/L) لمرتين على الأقل .

✘ وجود أعراض سريرية لارتفاع سكر الدم مع قيمة سكر دم وريدي عشوائية أكثر من 200 مغ/دل (11,1mmol/L) .

✘ اضطراب في اختبار تحمل السكر الفموي (OGTT) والمعرف بارتفاع في سكر الدم لأكثر من 200 مغ/دل بعد ساعتين من إعطاء الجلوكوز فمويًا بجرعة 1.75 غ/كغ وبعد أقصى 75 غ ✘ الخضاب الجلوكوزي A1c أكثر أو يساوي 6.5% والذي يدل على المعدل الوسطي لسكر الدم خلال الأسابيع 12 السابقة .

(إن وجود قيمة للخضاب الجلوكوزي أقل من 6.5% لا ينفي وجود الداء السكري).

التمييز بين النمط الأول والثاني للداء السكري :

(1) البدانة: يملك مرضى الداء السكري من النمط الثاني معدل كتلة جسم BMI أعلى من الطبيعي

مقارنة مع مرضى الداء السكري من النمط الأول والذي قد يكون لديهم قصة حديثة لنقص الوزن

(2) العمر: يتظاهر الداء السكري من النمط الثاني غالباً بعد عمر البلوغ بينما يتظاهر الداء السكري

من النمط الأول بعمر أبكر حيث يوجد ذروتان لحدوث الداء السكري من النمط الأول

(من 4 إلى 6 سنوات ومن 10 إلى 14 سنة من العمر) .

(3) المقاومة للإنسولين: غالباً ما يكون مرضى الداء السكري من النمط الثاني لديهم مقاومة أكثر

للأنسولين من مرضى الداء السكري من النمط الأول، وتنتشر مقاومة الأنسولين بـ:

❖ الشوك الأسود

❖ ارتفاع التوتر الشرياني

❖ اضطراب شحوم الدم

❖ المبيض متعدد الكيسات

4) **القصة العائلية** : يمكن أن توجد عند كلا النمطين الأول والثاني قصة عائلية للإصابة بالداء السكري .

5) غالباً ما تكون الأضداد المناعية الذاتية البنكرياسية Anti(GAD) إيجابية عند مرضى النمط الأول .

Anti GAD antibodies: Anti Glutamic Acid Decarboxylase antibodies .

إن سلبية هذه الأضداد لا تنفي تشخيص الداء السكري من النمط الأول كما أن 30% من الأشخاص الذين لديهم المظاهر السريرية الكلاسيكية للداء السكري من النمط الثاني تكون هذه الأضداد ايجابية لديهم.

يصنف المرضى الذين لديهم التظاهرات السريرية الكلاسيكية للداء السكري من النمط الأول إلى نوعين :

النمط A: ولديهم Anti GAD ايجابي.

النمط B: ولديهم Anti GAD سلبي.

العلاج :

إن العلاج الأساسي للداء السكري من النمط الأول هو الأنسولين ويوجد عدة أنواع للأنسولين وعدة أنظمة للعلاج تعتمد على نوعية المريض وثقافته وتكلفة العلاج.

يجب تعريف المريض بماهية مرضه وأعراضه واختلاطاته كما يجب تدريبه على أخذ جرعات الأنسولين بنفسه, ويجب تعريف المريض بأعراض نقص السكر وكيفية التصرف السريع في حال حدوث نوبة نقص سكر لديه, وأيضاً يجب تنبيه المريض إلى ضرورة القيام بنفسه بقياس سكر الدم في المنزل وتدريبه على ذلك.

اختلاطات الداء السكري من النمط الأول :

1 - **نقص سكر الدم:** هو الاختلاط الأشيع للداء السكري من النمط الأول ويعرف بأنه هبوط في مستوى غلوكوز الدم لأقل من 70 مغ/دل^(86,85) ومن أهم أعراض نقص سكر الدم مايلي:

- ❖ رعاش وشحوب
- ❖ خفقان
- ❖ تعرق
- ❖ تعب ووهن عام
- ❖ صداع
- ❖ تغيرات سلوكية
- ❖ نعاس
- ❖ تغيم وعي
- ❖ اختلاجات
- ❖ إغماء الذي يمكن أن ينتهي بالوفاة في حال عدم المعالجة⁽⁸⁷⁾.

2 - **فرط سكر الدم** وحدوث الحمض الخلوني السكري .

3 - **نقص في النمو** عند الأطفال المصابين بالداء السكري من النمط الأول غير المضبوط .

4 - **ازدياد خطورة الإصابة بالأمراض المناعية الذاتية:** وعلى الأخص التهاب الدرق المناعي الذاتي و الداء الزلاقي .

5 - **الإكتئاب .**

6 - **تشحم الكبد غير الكحولي .**

7 - **الاختلاطات الوعائية :** تزداد نسبة حدوث الاختلاطات الوعائية عند مرضى الداء السكري من النمط الأول غير المضبوط وتتضمن :

- ❑ اعتلال الكلية السكري (90, 91, 92, 93, 94) .
- ❑ اعتلال الشبكية السكري (91, 92, 97, 98, 99, 100, 101) .
- ❑ اعتلال الأعصاب السكري (102, 92, 103, 104, 105) .
- ❑ ارتفاع التوتر الشرياني (95, 96) .
- ❑ الأمراض القلبية الوعائية.

الاختلالات القلبية الوعائية:

تعد الأمراض القلبية الوعائية السبب الرئيسي للمراضة والوفيات عند البالغين المصابين بالداء السكري من النمط الأول وتزداد خطورة الأمراض القلبية الوعائية عند هؤلاء المرضى في حال عدم ضبط سكر الدم لديهم (88, 106, 107, 108) ويكون المرضى المصابين بالداء السكري من النمط الأول أكثر عرضة للإصابة المبكرة بتصلب الشرايين العصيدي (89, 109, 110, 111) بالمقارنة مع الأشخاص غير المصابين بالسكري .

يكون المرضى المصابين بالداء السكري من النمط الأول أكثر عرضة لحدوث أمراض الشرايين الإكليلية ونقص التروية القلبية (112, 113) بالمقارنة مع الأشخاص غير المصابين بالسكري.

إن خطورة الاختلالات الوعائية عند مرضى الداء السكري من النمط الأول تعتمد على :

- ✓ مدة الإصابة بالداء السكري
- ✓ درجة ضبط السكر
- ✓ الاستعداد الوراثي
- ✓ الجنس
- ✓ نمط الحياة (التدخين، الأكل، ممارسة الرياضة والتي تتوافق مع نسبة حدوث أقل للتصلب العصيدي عند هؤلاء المرضى) (89).
- إن الضبط الجيد للسكر في الداء السكري من النمط الأول يقي من إصابة الأوعية الكبيرة و يفيد في الوقاية من إصابة الأوعية الدقيقة (112-113).

الفيزيولوجيا المرضية لحدوث الاختلالات الوعائية عند مرضى الداء السكري من النمط الأول:

تتضمن مايلي :

- تجمع منتجات تدرك الجلوكوز والتي تساهم في أمراض الأوعية الدقيقة
- تجمع السوربيتول الخلوي والذي يتعارض مع الاستقلاب الخلوي
- استجابة الأعضاء لتفعيل السيوكينات وعناصر الطلائع المليفة
- العوامل المنمية الوعائية وتفعيل البروتين كيناز C

ضبط السكر :

يتحقق الضبط الجيد للسكر ب :

- الخضاب الغلوكوزي HbA1c > 7% .
- سكر الدم الصيامي : 90-130 مغ/دل (5 – 7 mmol/L) .

تشحم الكبد غير الكحولي

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

يحدث تشحم الكبد غير الكحولي عندما تترسب وتتجمع قطرات الشحوم ضمن الخلايا الكبدية لسبب غير الاستعمال المفرط للكحول .

يقسم تشحم الكبد غير الكحولي إلى قسمين :

i. تشحم الكبد غير الكحولي البسيط (simple NAFLD):

يحدث فيه فقط تجمع لقطرات الشحوم ضمن الخلايا الكبدية بدون حدوث التهاب كبد وهو ذو انذار جيد .

ii. التهاب كبد تشحمي غير كحولي (Non Alcoholic Steato Hepatitis (NASH) :

يحدث فيه التهاب كبد وانذاره أسوأ حيث أنه من الممكن أن يتطور إلى تليف كبد وتشحم كبد عند 20% من المرضى خلال 10 - 15 سنة⁽⁸⁾.

الفيزيولوجيا المرضية :

توضح هذه الفرضية لماذا لا يتطور كل تشحم كبد إلى تليف كبد .

يحدث تشحم الكبد غير الكحولي كنتيجة لزيادة دخول وتجمع الشحوم ضمن الخلايا الكبدية ونقص في اخراج الشحوم من الخلايا الكبدية بشكل كامل وهذا ما يسمى بالضربة الأولى First hit

(hepatic steatosis) ويتطور تشحم الكبد غير الكحولي البسيط إلى التهاب كبد فقط عندما تحدث الضربة الثانية Second hit والتي تكون عبارة عن أذية تأكسدية Oxidative injury

وكنتيجة لـ oxidative stressors وهم : نقص في مضادات الأكسدة - الجراثيم المعوية - الحديد الكبدية - Leptin وغيرهم .

أسباب تجمع الشحوم في الخلايا الكبدية :

1-زيادة الوارد من الحموض الدسمة الحرة (FFAs): يمكن أن ينتج إما عن ازدياد نقل الشحوم إلى داخل الكبد (كما يشاهد عند مرضى البدانة والأشخاص الذين يتعرضون لنقص وزن سريع) أو من التحول الزائد للكربوهيدرات والبروتينات إلى شحوم ثلاثية (كما يشاهد عند المرضى الذين يفرطون في تناول الطعام أو الذين يتلقون تغذية وريدية)⁽⁹⁾.

2-تعطل تصنيع و إفراز VLDL (very low density lipoprotein):⁽¹⁰⁾

مما يؤدي إلى إيقاف تصدير الحموض الدسمة الحرة (FFAs) خارج الكبد كما يحدث عند المرضى الذين يتناولون Amiodarone – Tetracycline⁽¹¹⁾.

3-تعطل أكسدة الحموض الدسمة الحرة: يمكن أن يشاهد عند المرضى الذين لديهم نقص في

Vitamin B5 أو عند المرضى الذين لديهم نقص في coenzyme A كما هو الحال في بعض المرضى الذين يتناولون Aspirin – Valproic acid بشكل مزمن⁽¹²⁾.

4-مقاومة الأنسولين: لها دور مهم في تطور التشحم الكبدى و NASH تترافق البدانة والسكري مع مقاومة أنسولين محيطية وتشاهد بشكل كبير لدى مرضى NAFLD^(14,15,16,17,18,19,20), كما لوحظ وجود مقاومة على الأنسولين عند مرضى غير بدنيين وغير سكريين أو سكريين من النمط الأول^(21,22,23).

لايظهر كل المرضى الذين لديهم NASH مقاومة للأنسولين وأن الأساس الوراثي لإرتباط مقاومة الأنسولين مع NASH ليس واضحاً بعد ويترافق زيادة النسيج الشحمي الحشوي والشحوم داخل الكبد مع زيادة اصطناع الجلوكوز من الشحوم وازدياد مستويات FFAs وازدياد مقاومة الأنسولين⁽²⁴⁾.

تؤدي مقاومة تأثير الأنسولين إلى تغيرات مهمة في استقلاب الدسم وهي تفعيل التحول المحيطي للشحوم و زيادة اصطناع الشحوم الثلاثية و زيادة قبط الحموض الدسمة من قبل الكبد وكل هذه التغيرات من الممكن أن تؤدي إلى ازدياد تجمع الشحوم ضمن الخلايا الكبدية .

أذية الخلية الكبدية :

تحدث نتيجة لتجمع ال FFAs واطلاق جذور حرة مؤذية للخلية الكبدية⁽²⁵⁾.

تؤدي أكسدة الدسم والجذور الحرة إلى استهلاك الأنزيمات المضادة للأكسدة مثل Vitamin E – Vitamin C – Glutathion – Beta carotene^(26,27) وهذا ما يعرض الكبد لأذية تأكسدية .

الحديد : إن زيادة الحديد الكبدي لها أيضاً دور في تطور التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي. تترافق المقاومة على الانسولين مع زيادة مستوى الحديد في الكبد⁽²⁸⁾ ويؤدي ضبط مستوى السكر في الدم إلى تحسن مستوى الفرتين في المصل وانخفاض تركيز الحديد في الكبد⁽²⁹⁾ ويبدو أن زيادة تركيز الحديد في النسيج الكبدي تتناسب مع شدة التليف^(31,30).

إن الآلية الدقيقة التي يساهم من خلالها الحديد الكبدي في إحداث النخر والتليف غير معروفة، ولكن قد تكون ذات صلة في توليد الجذور الأكسجينية الحرة⁽³²⁾.

ليبيتين: الليبتين هو ببتيد يفرز بشكل أساسي من قبل النسيج الشحمي. ويرتبط غياب الليبتين مع السمنة عند الفئران والبشر.

قد يساهم الليبتين في تطور التليف عند مرضى التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي. يحرض الليبتين على نزع الفوسفات من ركيزة مستقبلات الأنسولين 1، مما يجعل خلايا الكبد أكثر مقاومة للأنسولين⁽³³⁾. ترتبط مستويات الليبتين في الدم مع درجة التليف عند مرضى التهاب الكبد المزمن C⁽³⁴⁾.

أديبونكتين: أديبونكتين هو هرمون يفرز بشكل خاص من قبل النسيج الشحمي وينتج عنه تأثيرات مفيدة في استقلاب الدهون، وتعزيز كل من إزالة الدهون من البلازما والأكسدة بيتا في العضلات⁽¹³⁾. كما أن له تأثير مباشر مضاد للالتهاب حيث يثبط إنتاج TNF-alpha من النسيج الكبدي⁽¹³⁾. أظهرت إحدى الدراسات ارتباط انخفاض مستويات أديبونكتين مع NAFLD و التليف الكبدي وشدة المتلازمة الاستقلابية. يبدو أن للأديبونكتين دور في تحويل الحساسية للأنسولين، حيث ترتبط مستوياته في البلازما مع زيادة الحساسية للأنسولين في الكبد⁽³⁵⁾ وعلاوة على ذلك فإن ادخال البيوغليتازون أدى إلى زيادة مستوى الأديبونكتين في الدم، والتي ترافقت مع تحسن التشحم والنخر والالتهاب والتليف الكبدي⁽³⁶⁾.

الريزيستين: الريزيستين هو بروتين مشتق من النسيج الشحمي وقد يكون له دور فيزيولوجي هام في تطور المقاومة على الأنسولين وأدى فرط التعبير للريزيستين عند الفئران إلى عدم تحمل السكر، فرط الأنسولين، وارتفاع مستوى الحموض الدسمة الحرة⁽³⁷⁾.

الصورة السريرية :

إن معظم حالات تشحم الكبد غير الكحولي تكون لا عرضية وعندما يتطور لدى المريض NASH نجد عند هذا المريض ارتفاع في ناقلات الأمين (ALT, AST) ولكن بشكل لا عرضي عند أغلب المرضى بينما يشكو بعض المرضى من تعب و وهن عام مع عدم راحة مبهمة في المراق الأيمن⁽¹⁾.

أحيانا تتظاهر الحالة في مرحلة متقدمة بأحد اختلاطات تشمع الكبد مثل نزف دوالي المري أو سرطان الخلية الكبدية .

الفحص السريري:

يمكن أن نجس ضخامة كبدية عند بعض المرضى⁽¹⁾ وهناك بعض الدراسات تشير إلى ازدياد نسبة الضخامة الكبدية عند المرضى الذين لديهم مراحل متقدمة من NASH .

الموجودات المخبرية :

يمكن أن نجد لدى مرضى تشحم الكبد غير الكحولي ارتفاع بسيط إلى متوسط في مستوى ناقلات الأمين في المصل (ALT , AST) (من ضعفين إلى خمسة أضعاف) على الرغم من أن عدم وجود ارتفاع في مستوى ناقلات الأمين في المصل لا ينفي وجود تشحم الكبد غير الكحولي^(1,2) .

إن النسبة AST/ALT تكون أقل من 1 عند مرضى تشحم الكبد غير الكحولي على عكس تشحم الكبد الكحولي الذي تكون فيه هذه النسبة أكثر من 2^(4,2).

إن نسبة ارتفاع ناقلات الأمين لا تتنبأ بدرجة التهاب الكبد أو درجة تليف الكبد ويمكن أن ترتفع الفوسفاتاز القلوية من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف⁽¹⁾.

يمكن أن يكون الفيريتين واشباع الترانسفيرين مرتفعاً عند مرضى تشحم الكبد غير الكحولي وهناك أدلة على أن ارتفاع فيريتين المصل أكثر من 1.5 من الطبيعي عند مرضى تشحم الكبد غير الكحولي يترافق مع فعالية مرضية أعلى وتليف متقدم .

الموجودات الشعاعية :

يمكن أن يشخص تشحم الكبد غير الكحولي بواسطة تصوير الكبد بالأمواج فوق الصوتية بحساسية تصل إلى 85% ونوعية تصل إلى 94%⁽⁵⁾ ويمكن أن يشخص تشحم الكبد غير الكحولي بواسطة التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي للكبد⁽⁷⁾ .



تشخيص تشحم الكبد غير الكحولي :

يتم برؤية التشحم الكبدي بواسطة إحدى الوسائل التالية:

- ✗ الأمواج فوق الصوتية
- ✗ الطبقي المحوري
- ✗ الرنين المغناطيسي
- ✗ خزعة الكبد⁽⁶⁾

مع نفي وجود قصة استهلاك للكحول

مع سلبية الاختبارات الفيروسية والمناعية الذاتية .

عوامل الخطورة التي يمكن أن ترتبط مع ازدياد في تطور تشحم الكبد غير الكحولي إلى تليف كبد وتشمع كبد^(47.46) :

- العمر أكثر من 50 سنة
- السكري
- ارتفاع في ناقلات الأمين (ALT , AST) أكثر من ضعف الحد الأعلى الطبيعي

- وجود تنكس بالوني و Mallory hyaline أو تليف بخزعة الكبد
- $BMI > 28 \text{ Kg/m}^2$
- ازدياد مؤشر التشحم الحشوي الذي يعتمد على محيط الخصر و BMI و مستوى الشحوم الثلاثية في المصل و HDL

إن ازدياد تناول الكافئين يترافق عادة مع مستوى أقل من خطورة تقدم المرض .

ملاحظة(1) سجلت حالات من عودة تشحم الكبد غير الكحولي بعد زرع الكبد(48.49.50).

ملاحظة(2) تعد الأمراض القلبية الوعائية السبب الأشيع للوفاة عند مرضى تشحم الكبد غير الكحولي .

التدبير والمعالجة:

❖ تخفيض الوزن عند المرضى زائدي الوزن والبدنيين من خلال تغيير نمط الحياة (ممارسة الرياضة وتغيير العادات الغذائية) أو استخدام الجراحات العلاجية للبدانة عند مرضى البدانة المرضية(51.52.53.54) وإن انقاص الوزن بمعدل نصف كيلو إلى كيلو غرام أسبوعياً يعد هدفاً مناسباً ومقبولاً .

يمكن أن نضيف العلاجات الدوائية لتخفيف الوزن عند المرضى الذين لم يتحقق لديهم هذا الهدف.

❖ التمنيع بلقاحي التهاب الكبد A والتهاب الكبد B للمرضى الذين لم يحصلوا على هذه اللقاحات مسبقاً ويعطى أيضاً مصابي المرض الكبدي المزمن لقاح المكورات الرئوية .

❖ علاج وتدبير عوامل الخطورة للأمراض القلبية الوعائية وذلك من خلال :

- ضبط مستوى السكر
- ضبط مستوى الشحوم
- ضبط الضغط الشرياني

❖ استخدام الستاتينات آمن عند مرضى تشحم الكبد غير الكحولي(58.59).

❖ يعطى Vitamin E بجرعة 400 وحدة يومياً (ينقص فعالية التأكسد عند مرضى التليف المتقدم أو المرضى الذين لديهم سكري أو نقص تروية قلبية(55.56)).

❖ عدم تناول الكحول .

❖ إن استخدام الـ Metformin لم يثبت أن له أهمية في علاج الـ NASH (57) ولكن يمكن أن يستخدم في ضبط السكر عند مرضى السكري من النمط الثاني .

❖ Omega 3 fatty acids⁽⁶⁰⁾ .

❖ إن تدبير المرضى الذين يظهر لديهم تشمع كبد كنتيجة لتشحم الكبد غير الكحولي مماثل لتدبير تشمع الكبد الناتج عن الأسباب الأخرى من حيث تدبير ارتفاع توتر وريد الباب والمسح من أجل سرطان الخلية الكبدية مع الوضع بالاعتبار امكانية زرع الكبد .

❖ المتابعة بخزعة الكبد (38.39.40.41.42.43.44.45):

قد يتطلب متابعة بعض المرضى إجراء خزعة كبد لديهم ومن الممكن أن يكون بعض هؤلاء المرضى لم يجرى لهم خزعة كبد من قبل أو قد تكون خزعة الكبد السابقة أظهرت فقط تشحم كبدي دون علامات التهاب وهؤلاء المرضى من الممكن أن نجري لهم خزعة كبد في حال أظهر الفحص السريري والنتائج المخبرية تطور المرض الكبدي لديهم وهي :

✓ علامات قصور الخلية الكبدية المزمن

✓ تضخم الطحال

✓ نقص عناصر الدم

✓ فيريتين المصل أكثر من 1,5 ضعف الحد الأعلى الطبيعي

✓ العمر أكثر من 45 سنة مع بدانة أو سكري

يمكن أن تعاد خزعة الكبد عند المرضى الذين أجريت لهم خزعة كبد سابقة وأظهرت وجود NASH في هذه الحالة تعاد الخزعة بعد 5 - 7 سنوات في حال استقرار المريض من الناحية المخبرية والسريرية وذلك لتقييم تطور المرض .

القسم العملي

(1) هدف البحث وأهميته

(2) المواد والطرق ومكان الدراسة

(3) نتائج الدراسة

(4) المناقشة

هدف البحث :

تحديد نسبة انتشار تشحم الكبد غير الكحولي عند مرضى الداء السكري من النمط الأول وتحديد نسبة الإصابة القلبية عند مرضى تشحم الكبد بالمقارنة مع المرضى من دون تشحم الكبد.

خلفية البحث وأهميته :

يصيب تشحم الكبد غير الكحولي حوالي 20 – 35 % من البالغين في البلاد الغربية^(114.115.116.117). وينتشر بنسبة 70 – 90 % عند الأشخاص المصابين بالسكري من النمط الثاني أو الأشخاص البدنيين .

إن زيادة معرفتنا بأهمية تشحم الكبد غير الكحولي وعلاقته القوية مع مقاومة الأنسولين والمكونات الأخرى للمتلازمة الاستقلابية يحفزنا على أن نهتم بدور تشحم الكبد غير الكحولي في تطور وتقدم الإصابة القلبية الوعائية^(114.115.116.117).

حالياً يعد تشحم الكبد غير الكحولي التظاهر الكبدي للمتلازمة الاستقلابية^(114.115.116.117).

يوجد حالياً أدلة قوية على ارتباط تشحم الكبد غير الكحولي بازدياد نسبة الوفيات ونسبة المراضة بالأمراض القلبية الوعائية بغض النظر عن عوامل الخطورة التقليدية الأخرى ومكونات المتلازمة الاستقلابية سواء عند مرضى السكري من النمط الثاني أو المرضى غير السكريين^(117.118.119).

حالياً يوجد نقص في المعلومات المتاحة عن انتشار تشحم الكبد غير الكحولي وعلاقته بالإصابة القلبية عند مرضى الداء السكري من النمط الأول وعلاوة على ذلك فإننا نعتقد بأن هناك أسباباً عديدة تجعلنا نبحث عن انتشار تشحم الكبد غير الكحولي عند مرضى الداء السكري من النمط الأول وتتضمن هذه الأسباب:

- البداية المبكرة عند الأطفال للداء السكري من النمط الأول
- نقص مدروج الأنسولين البابي المحيطي
- انخفاض مقاومة الأنسولين عند مرضى الداء السكري من النمط الأول بالمقارنة مع النمط الثاني وأكثر من ذلك فإن بعض الباحثين سجلوا بأن مرضى السكري من النمط الأول يمكن أن يطوروا بشكل تدريجي مظاهر الداء السكري من النمط الثاني

إن تشارك نقص الأنسولين المناعي الذاتي مع مقاومة الأنسولين الوراثية أو المكتسبة يعد بذلك داء سكري مضاعف^(120.121) وإن مضاعفات هذا التشارك من المحتمل أنها تؤدي إلى ازدياد خطورة ظهور تشحم الكبد غير الكحولي والأمراض القلبية الوعائية.

المواد والطرق ومكان الدراسة:

تصميم الدراسة Design : دراسة مقطعية مستعرضة cross sectional study .

مكان الدراسة Setting :مستشفى المواساة الجامعي ومستشفى الأسد الجامعي بدمشق.

زمن الدراسة :سنة واحدة .

طرق الدراسة :

سيتم مشاهدة مرضى الداء السكري من النمط الأول المقبولين في أقسام الاسعاف وشعب الغدد الصم والشعب الهضمية والعنايات المتوسطة والعامة في مستشفى المواساة والأسد الجامعيين حيث تؤخذ موافقة المريض المستتيرة على الدخول بالدراسة وتسجل البيانات الواردة في الاستبيان المرفق.

سيتم تشخيص الداء السكري من النمط الأول بناءً على :

- الاعتماد الكلي على الأنسولين من أجل البقاء.

سيتم أثناء القبول تحديد كل مما يلي :

- حساب مؤشر كتلة الجسم BMI .
- عمر المريض وعمر الداء السكري لديه .
- قياس الضغط الشرياني.
- تحديد فيما إذا كان المريض مدخناً أو كحولياً أو كليهما.
- إجراء تحاليل مخبرية: Glucose – TG – GGT – ALT – AST – HDL .
- إجراء ايكو للكبد لجميع المرضى وتشخيص تشحم الكبد غير الكحولي NAFLD حسب التعريف

التالي:

وجود زيادة صدوية كبدية منتشرة بالمقارنة مع الكلية وتخفيف للحزمة الصدوية عبر الكبد ورؤية ضعيفة لحواف الأوعية داخل الكبدية والحجاب^(114,116).

تشخص الإصابة القلبية عند المريض بوجود ألم صدري خنقي وصفي مع علامات وصفية لنقص التروية القلبية على تخطيط القلب الكهربائي (ECG) أو باختبار جهد إيجابي عند مريض لديه ألم صدري خنقي وصفي دون تبدلات تخطيطية .

حجم العينة: 100 مريض.

معايير الدخول: المرضى الذين لديهم داء سكري من النمط الأول .

معايير الاستبعاد :

- ❖ المرضى الكحوليين.
- ❖ المرضى الذين لديهم قصة التهاب كبد مزمن مشخص سواء كان فيروسياً أو مناعياً
- ❖ رفض المريض الدخول في الدراسة.

التحليل الإحصائي أو الدراسة الإحصائية :

P value .

نتائج الدراسة :

تم ادخال 100 مريض في هذه الدراسة وهؤلاء المرضى مشخص لديهم الداء السكري من النمط الأول ومعتمدين بشكل كلي على الأنسولين .

➤ العمر الوسطي للمرضى الداخلين في الدراسة هو 25.13 عام مع انحراف معياري يقدر ب 10.5 (الشكل 2) .

➤ نسبة المرضى الرجال إلى النساء 2 إلى 3 أي 40% ذكور و 60% إناث.

➤ العمر الوسطي للداء السكري لدى المرضى هو 10 سنوات تقريبا مع انحراف معياري يقدر ب 8.7 (الشكل 3) .

➤ متوسط BMI للمرضى هو 21.17 كغ/م² مع انحراف معياري يقدر ب 4.1 (الشكل 1) .

➤ نسبة المرضى الذين لديهم تشحم كبد غير كحولي مشخص بالإيكو هي 29%

➤ متوسط قيمة ناقلات الأمين (ALT) لدى المرضى الذين شخص لديهم تشحم كبد هي 48.8 وحدة دولية /ل وأما متوسط قيمة ناقلات الأمين (ALT) لدى المرضى الذين ليس لديهم تشحم كبد هي 21.7 وحدة دولية/ل.

➤ نسبة المرضى الذين لديهم متلازمة استقلابية هي 33 %.

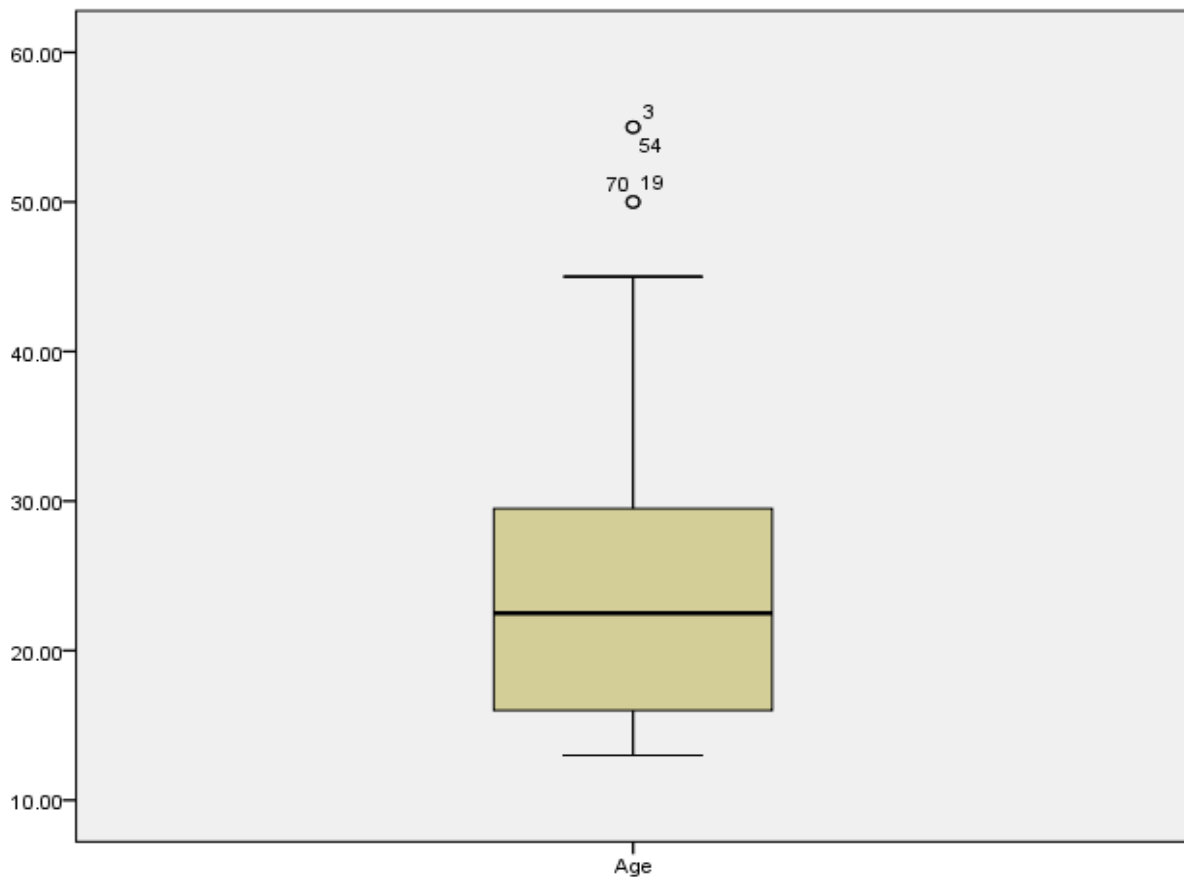
➤ نسبة المرضى الذين لديهم اصابة قلبية اكليلية هي 6.8% من المرضى الذين لديهم تشحم كبد غير كحولي بالمقارنة مع 11.2% من المرضى الذين ليس لديهم تشحم كبد غير كحولي .

		NAFLD	
		NAFLD	non NAFLD
		Count	Count
CAD		2	8
CAD non CAD		27	63

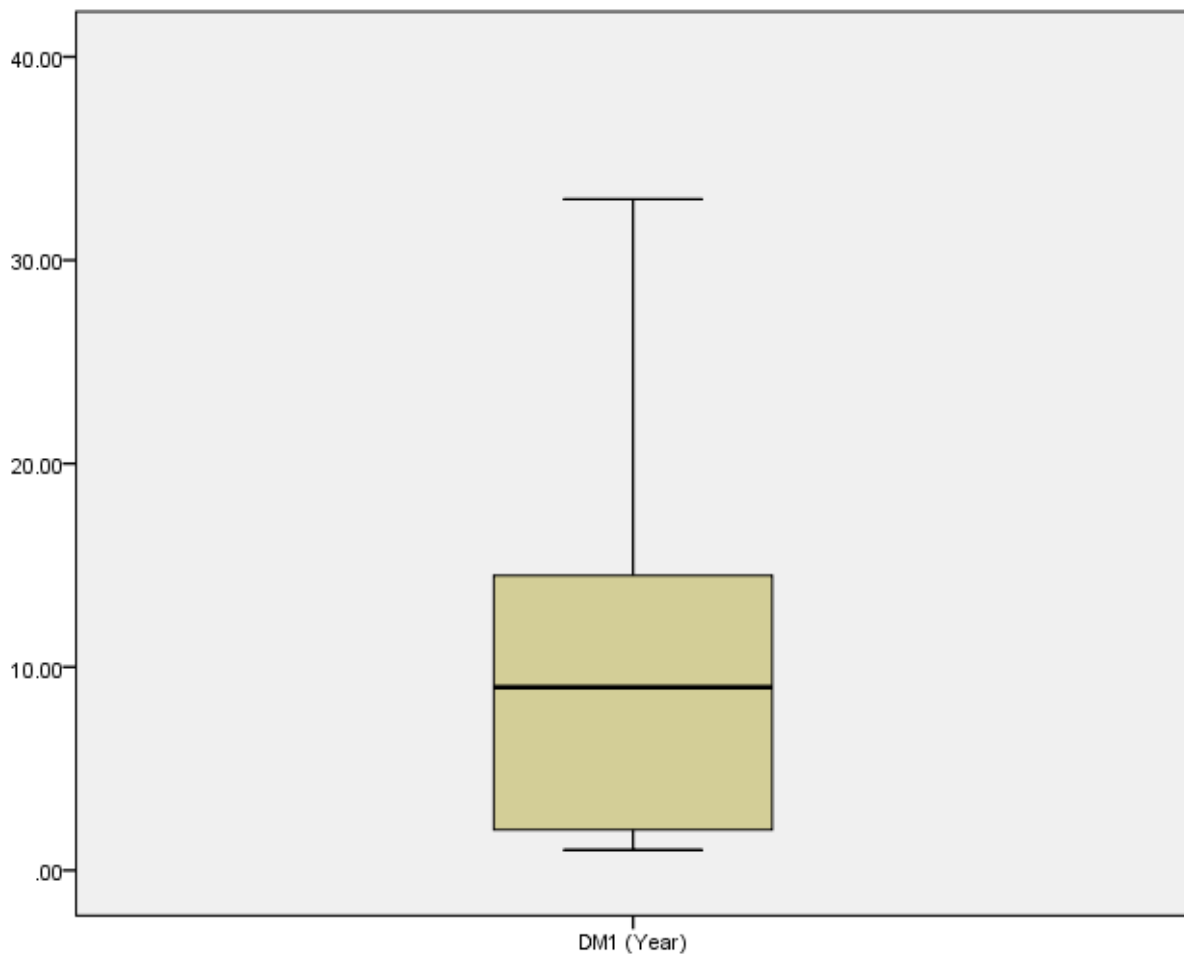
-



الشكل 1



الشكل 2



الشكل 3

تم الاعتماد على برنامج الإحصاء الرياضي SPSS Statistic 20 في تصميم الدراسة الاحصائية والجداول والمخططات البيانية.

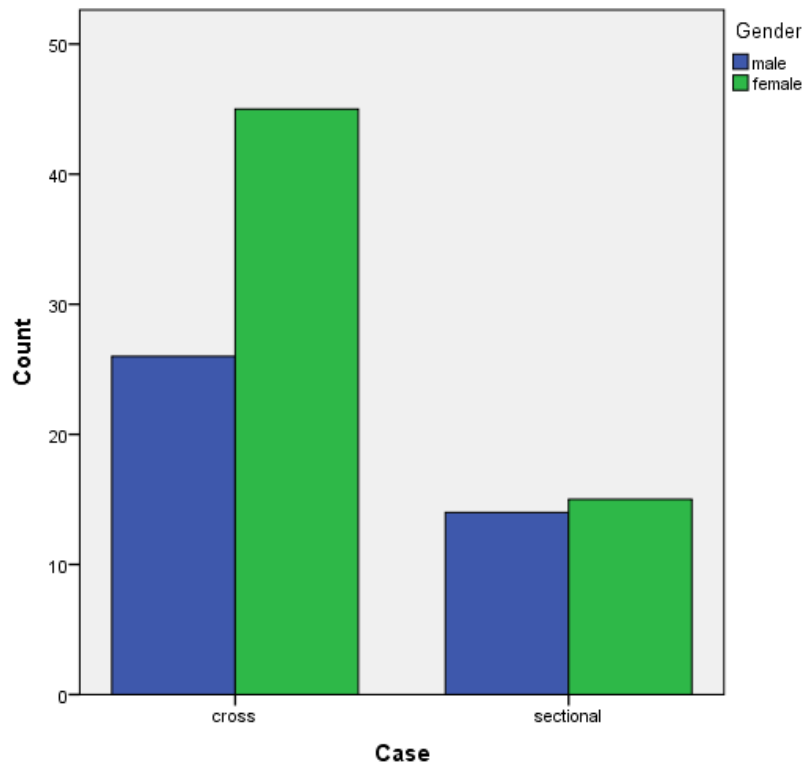
ضمت الدراسة 100 مريض مصاب بالداء السكري من النمط الأول مقسمين إلى مجموعتين مجموعة cross وتضم غير المصابين بتشحم الكبد غير الكحولي وتضم 71 مريض ومجموعة الـ sectional وتضم 29 مريض مصاب بتشحم الكبد الغير كحولي.

Case	
cross	sectional
Count	Count
71	29

	Frequency	Percent
Cross	71	71.0
Valid Sectional	29	29.0
Total	100	100.0

في المجموعة الأولى توزعت العينة بين الذكور والإناث (26 مقابل 45 على الترتيب)، وفي المجموعة الثانية (14 مقابل 15).

		Case	
		Cross	sectional
		Count	Count
Gender	Male	26	14
	female	45	15

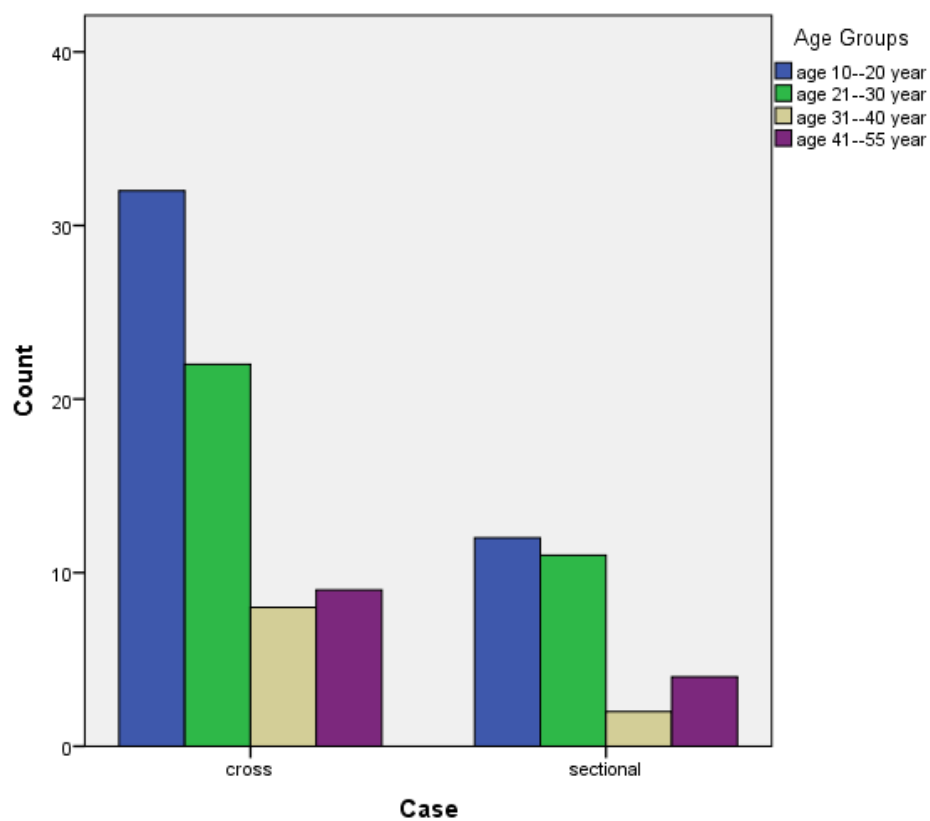


يقدر متوسط أعمار المجموعة الأولى بـ 25.03 عام مع انحراف معياري 11.03، ويقدر متوسط أعمار المجموعة الثانية بـ 25.37 عام مع انحراف معياري 9.4.

Report

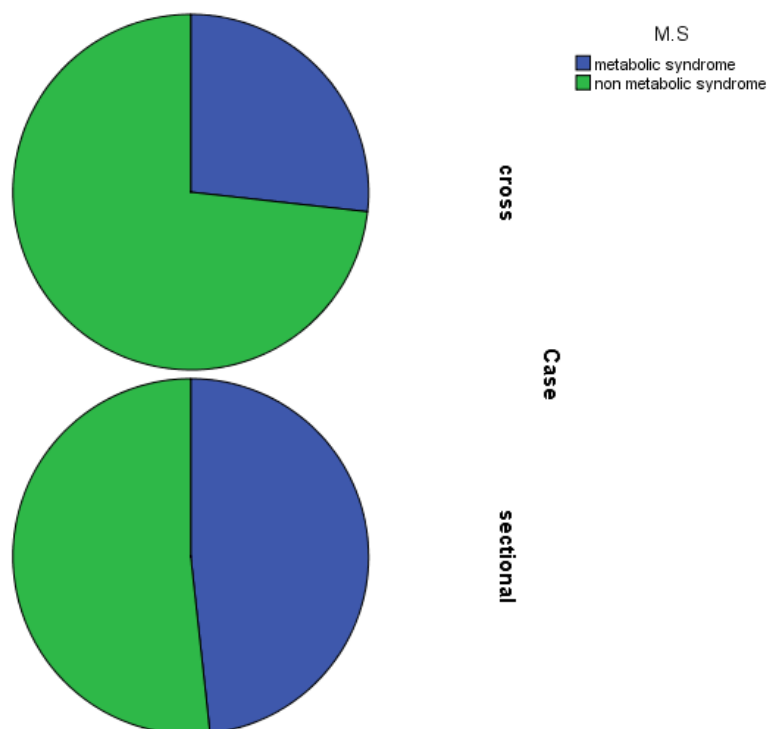
Age

Case	Mean	N	Std. Deviation
cross	25.0282	71	11.02979
sectional	25.3793	29	9.40522
Total	25.1300	100	10.53868



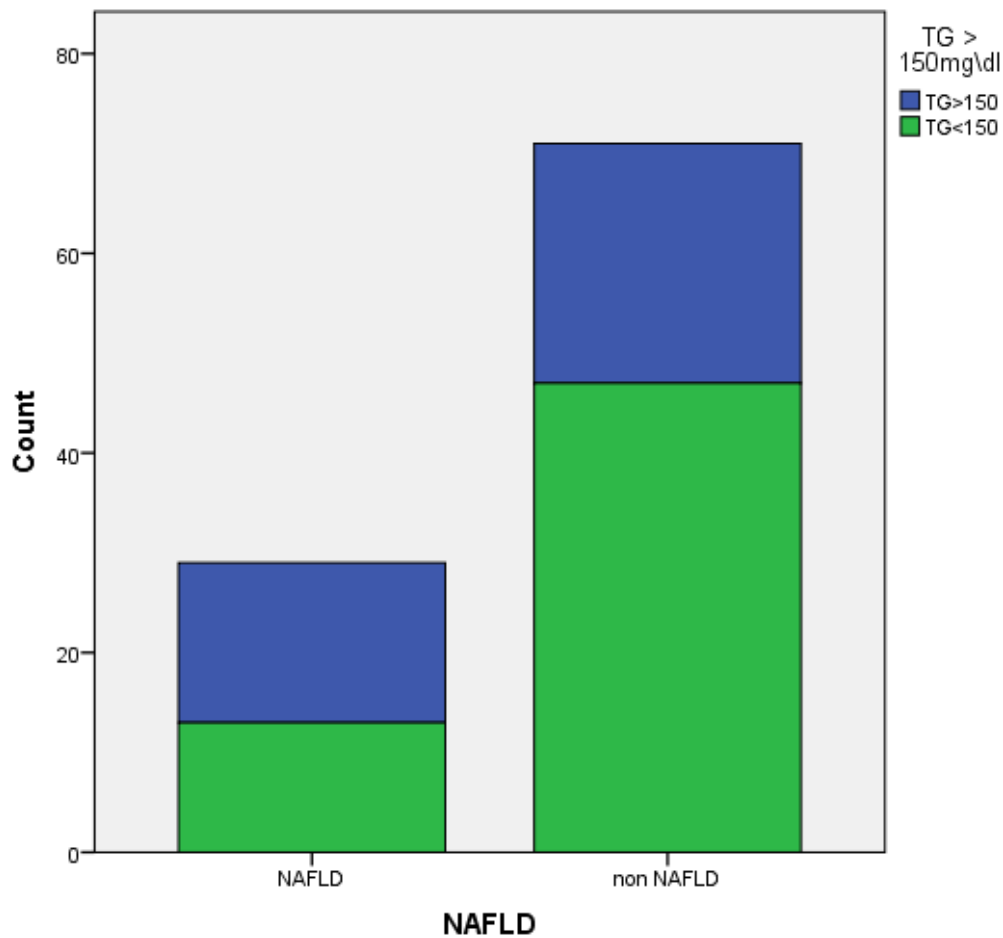
توزع وجود المتلازمة الاستقلابية على مجموعتي العينة وفق الجدول التالي:

		Case	
		cross	Sectional
		Count	Count
M.S	Metabolic syndrome	19	14
	Non metabolic syndrome	52	15



كما ويظهر لدينا مدى ارتفاع مستويات الـ TG عن المستوى الطبيعي لدى عينة الدراسة وتوزعها لدى المرضى في كلا المجموعتين كما في الجدول التالي:

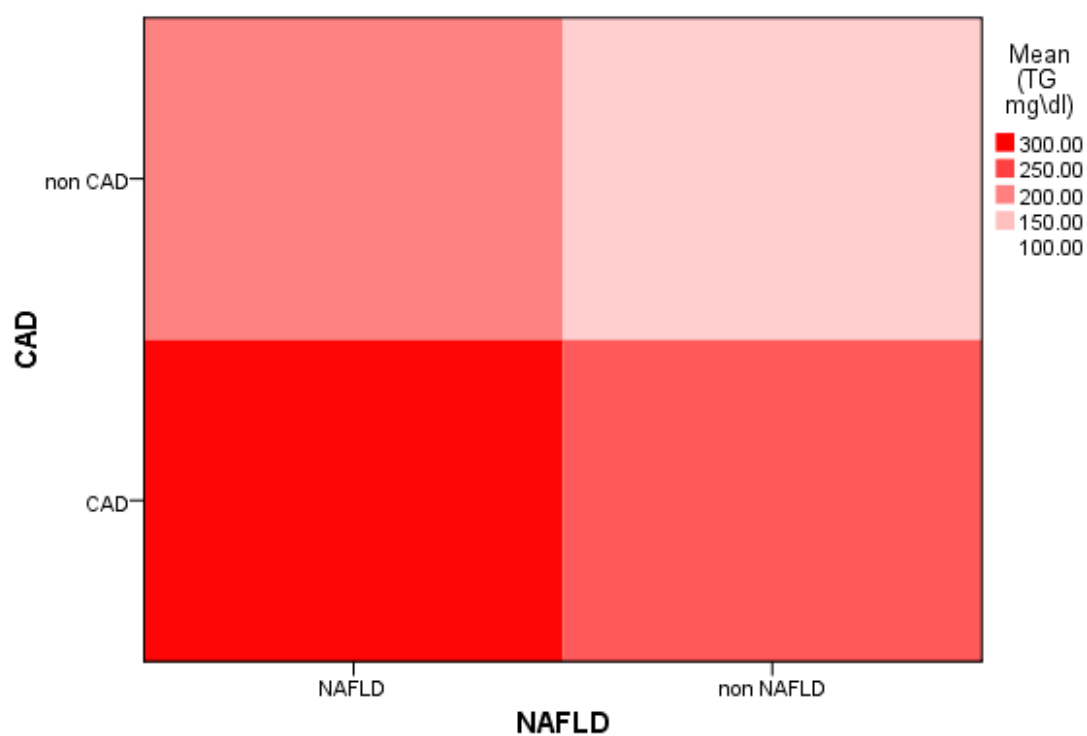
		Case	
		cross	Sectional
		Count	Count
TG	TG>150	24	16
	TG<150	47	13



وقد تبين بالدراسة الإحصائية للمتغيرين (تشحم الكبد وارتفاع مستوى الـ TG) وفق قانون كاي مربع وجود ارتباط احصائي بين ارتفاع مستوى الـ TG وحصول تشحم الكبد لدى عينة الدراسة حيث كان القيمة المتوقعة (P value) 4% وهي أقل من 5%

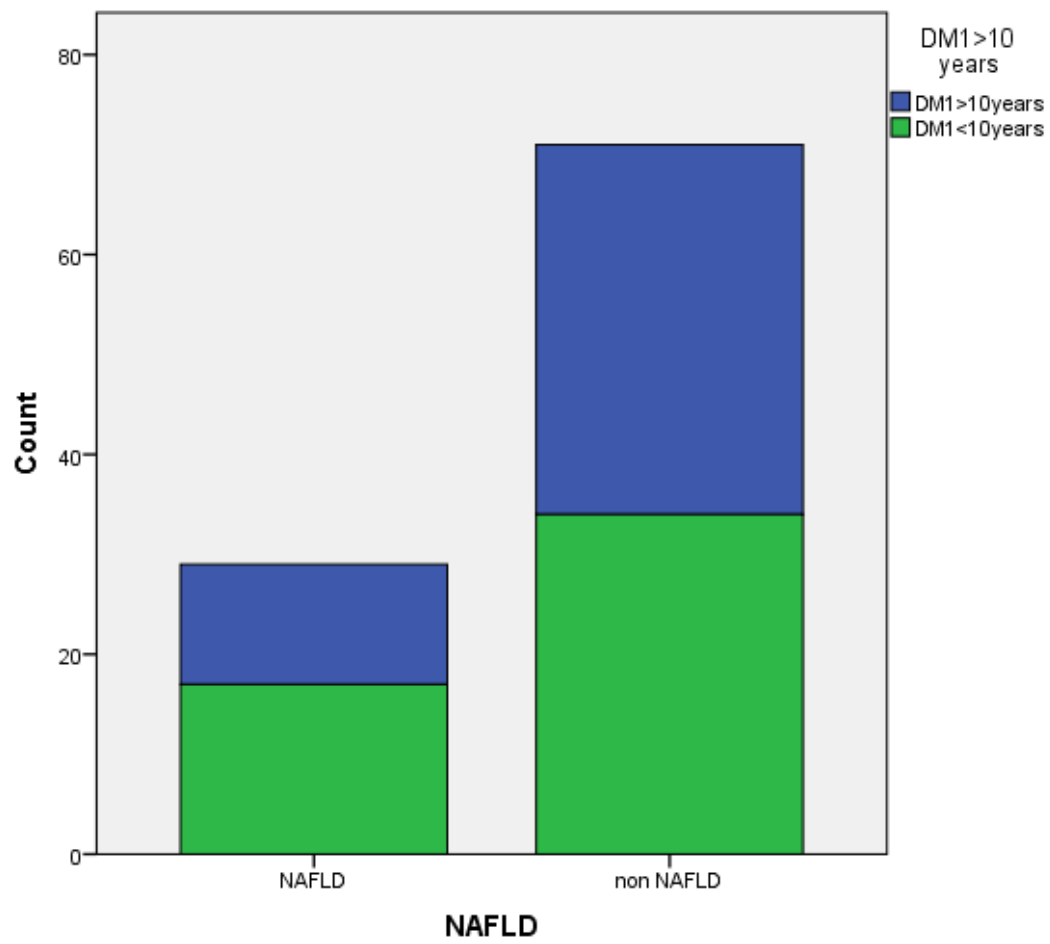
Chi-Square Tests

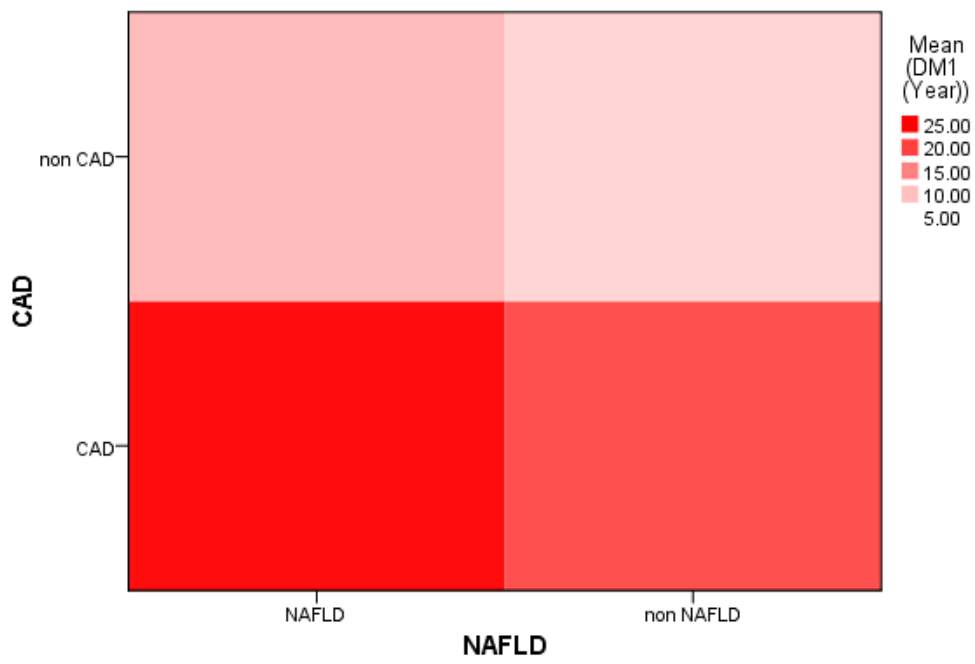
	Value	df	Asymp. Sig. P value (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.918 ^a	1	.048		

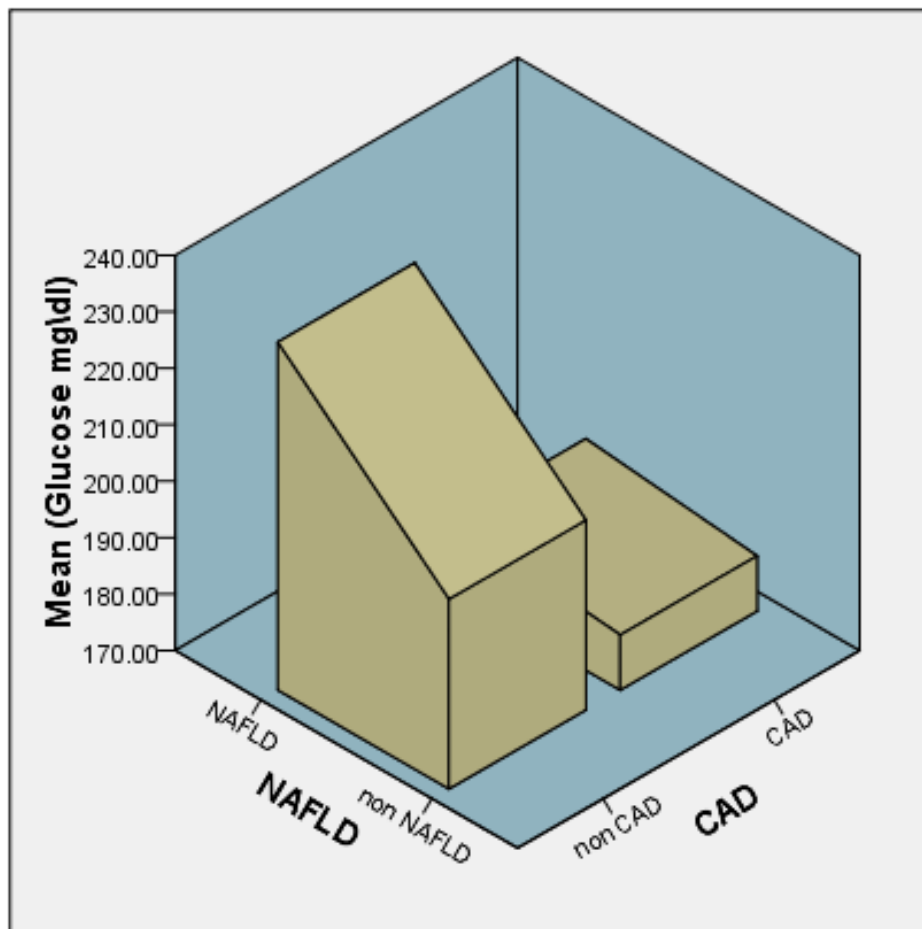


وإن نسبة مدة الإصابة بالداء السكري والتي تزيد عن 10 سنوات تقدر بـ 49% وتوزعت كالاتي :

		Case	
		cross	Sectional
		Count	Count
DM1	DM1>10years	37	12
	DM1<10years	34	17



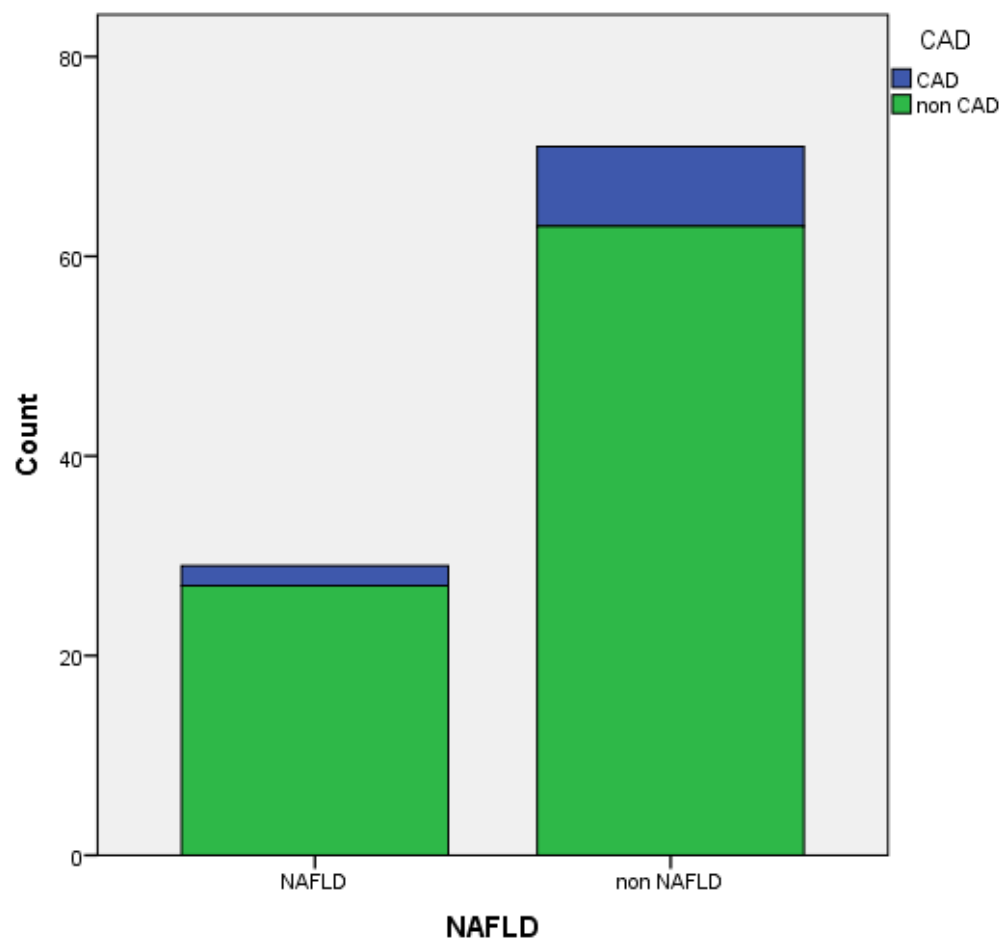




ومن خلال قانون كاي مربع لدراسة وجود تشحم الكبد غير الكحولي لدى مرضى الداء السكري النمط الأول في عينة الدراسة وعلاقته بالإصابة القلبية تبين عدم وجود ارتباط بينهما حيث كانت القيمة المتوقعة (P value) 50% وهي أعلى من 5% كما في الجدول التالي:

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. P value (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.437 ^a	1	.509		



المناقشة :

في دراسة (West et al.)⁽¹²²⁾ تم تقييم نسبة ارتفاع ALT كمشعر لتشحم الكبد غير الكحولي عند 1353 مريض سكري (38% منهم لديهم داء سكري من النمط الأول) حيث وجد أن :

10% من مرضى النمط الأول لديهم في ارتفاع ALT أكثر من 50U/L

و 12 % من مرضى النمط الثاني لديه ارتفاع ALT أكثر من 50U/L .

في دراسة (Leeds et al.)⁽¹²³⁾ تم اثبات بأن ارتفاع ALT (المعروف بأنه أكثر من 30U/L عند الرجال وأكثر من 19U/L عند النساء) منتشر بشكل شائع عند مرضى الداء السكري من النمط الأول حيث وصلت النسبة إلى 35% من المرضى الذين بلغ عددهم في هذه الدراسة 917 مريض .

وأيضاً هناك أدلة غير مباشرة على نسبة عالية لانتشار تشحم الكبد غير الكحولي عند مرضى الداء السكري من النمط الأول وهذه الأدلة مستسقة من دراسات وبائية عديدة أفادت بوجود نسبة انتشار عالية للمتلازمة الاستقلابية عند مرضى الداء السكري من النمط الأول بالمقارنة مع الأشخاص غير السكريين (121 - 124 - 125) .

في دراسة (Giovanni et al)⁽¹²⁶⁾ سنة 2010 وهي أول دراسة في العالم قيمت نسبة انتشار تشحم الكبد غير الكحولي عند مرضى الداء السكري من النمط الأول وذلك بالاعتماد على دراسة الكبد بالأمواج فوق الصوتية (الإيكو) وقيمت أيضاً علاقة تشحم الكبد غير الكحولي بالاصابة القلبية .

في تلك الدراسة تم مسح 250 مريض سكري من النمط الأول حيث كان العمر الوسطي للسكري لديهم 18,5 سنة ومتوسط BMI لديهم 24,8Kg/m2 حيث وجد في هذه الدراسة أن نسبة انتشار تشحم الكبد غير الكحولي عند مرضى الداء السكري من النمط الأول كانت 44,4% وان نسبة الاصابة القلبية الوعائية كانت 10,8% من المرضى الذين لديهم تشحم كبد غير كحولي بالمقارنة مع 1,1% من المرضى الذين ليس لديهم تشحم كبد .

في دراستنا المجراة سنة 2013 تم ادخال 100 مريض فيها وهؤلاء المرضى مشخص لديهم الداء السكري من النمط الأول ومعتمدين بشكل كلي على الأنسولين .

✓ العمر الوسطي للمرضى الداخليين في الدراسة هو 25.13 عام مع انحراف معياري يقدر

ب 10.5

✓ نسبة المرضى الرجال إلى النساء 2 إلى 3 أي 40 % ذكور و 60 % إناث

✓ العمر الوسطي للداء السكري لدى المرضى هو 10 سنوات تقريبا مع انحراف معياري يقدر بـ 8.7

✓ متوسط BMI للمرضى هو 21.17 كغ/م² مع انحراف معياري يقدر بـ 4.1

✓ نسبة المرضى الذين لديهم تشحم كبد غير كحولي مشخص بالإيكو هي 29%

✓ متوسط قيمة ناقلات الأمين (ALT) لدى المرضى الذين شخص لديهم تشحم كبد هي 48.8 وحدة دولية /ل وأما متوسط قيمة ناقلات الأمين (ALT) لدى المرضى الذين ليس لديهم تشحم كبد هي 21.7 وحدة دولية/ل

✓ نسبة المرضى الذين لديهم متلازمة استقلابية هي 33%

✓ نسبة المرضى الذين لديهم إصابة قلبية اكليلية هي 6.8 % من المرضى الذين لديهم تشحم كبد غير كحولي بالمقارنة مع 11.2 % من المرضى الذين ليس لديهم تشحم كبد غير كحولي

وقد تبين من دراستنا هذه أن تشحم الكبد الكحولي يعد شائعا عند مرضى الداء السكري من النمط الأول حيث تصل نسبة انتشاره إلى 29% عند هؤلاء المرضى .

وتبين أيضا عدم وجود علاقة بين عمر الداء السكري وتشحم الكبد غير الكحولي .

ولوحظ وجود علاقة بين ارتفاع مستوى الشحوم الثلاثية في الدم فوق المستوى الطبيعي 150 (mg/dl) وبين وجود تشحم الكبد غير الكحولي .

وعلى الرغم من أن متوسط مستوى ناقلات الأمين في الدم (ALT) كان أعلى عند مرضى تشحم الكبد غير الكحولي بالمقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم تشحم كبد إلا أنها ليست ذات قيمة تشخيصية يعتمد عليها لتشخيص تشحم الكبد غير الكحولي .

لوحظ أيضا عدم وجود علاقة بين تشحم الكبد غير الكحولي وبين الإصابة القلبية عند مرضى الداء السكري من النمط الأول .

الخلاصة :

يعد تشحم الكبد غير الكحولي شائعا عند مرضى الداء السكري من النمط الأول ولا يوجد علاقة بين وجود تشحم الكبد غير الكحولي وبين الإصابة القلبية عند هؤلاء المرضى .

المراجع

1. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103.
2. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr* 2007; 26:409.
3. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24:835.
4. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1018.
5. Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? *Am J Gastroenterol* 1995; 90:2072.
6. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011.
7. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16:16.
8. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413.

9. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115:1343.
10. Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; 37:909.
11. Lett  ron P, Sutton A, Mansouri A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology* 2003; 38:133.
12. Ip E, Farrell GC, Robertson G, et al. Central role of PPAR  -dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2003; 38:123.
13. Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112:91.
14. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126:137.
15. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183.
16. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373.
17. Willner IR, Waters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2957.

18. Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35:367.
19. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107:450.
20. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722.
21. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358:893.
22. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E, et al. Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5674.
23. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004; 164:2169.
24. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007; 133:496.
25. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346:1221.
26. Sastre J, Pallardó FV, Llopis J, et al. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci* 1989; 45:183.
27. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136:727.

- 28.**Mendler MH, Turlin B, Moirand R, et al. Insulin resistance–associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999; 117:1155.
- 29.**Viganò M, Vergani A, Trombini P, et al. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology* 2000; 118:986.
- 30.**Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; 138:905.
- 31.**George DK, Goldwurm S, MacDonald GA, et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998; 114:311.
- 32.**Woods JR Jr, Plessinger MA, Fantel A. An introduction to reactive oxygen species and their possible roles in substance abuse. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25:219.
- 33.**Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274:1185.
- 34.**Crespo J, Rivero M, Fábrega E, et al. Plasma leptin and TNF–alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Dig Dis Sci* 2002; 47:1604.
- 35.**Gastaldelli A, Harrison S, Belfort–Aguiar R, et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:769.
- 36.**Leclercq IA, Lebrun VA, Stärkel P, Horsmans YJ. Intrahepatic insulin resistance in a murine model of steatohepatitis: effect of PPARgamma agonist pioglitazone. *Lab Invest* 2007; 87:56.

37. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114:224.
38. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42:132.
39. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865.
40. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:371.
41. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20:594.
42. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107:1103.
43. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11:74.
44. Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40:820.
45. Evans CD, Oien KA, MacSween RN, Mills PR. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? *J Clin Pathol* 2002; 55:689.

46. Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1224.
47. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413.
48. Carson K, Washington MK, Treem WR, et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis in a liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:174.
49. Molloy RM, Komorowski R, Varma RR. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:177.
50. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, et al. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1802.
51. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53:413.
52. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39:1647.
53. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:603.
54. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:121.

- 55.**Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1107.
- 56.**Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485.
- 57.**Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:537.
- 58.**Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57:1711.
- 59.**Georgescu EF, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16:39.
- 60.**Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids – a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:679.
- 61.**Lipton RB, Drum M, Burnet D, et al. Obesity at the onset of diabetes in an ethnically diverse population of children: what does it mean for epidemiologists and clinicians? *Pediatrics* 2005; 115:e553.
- 62.**Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136:664.

- 63.**Duncan GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160:523.
- 64.**SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D'Agostino RB Jr, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics 2006; 118:1510.
- 65.**Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, et al. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990–2001. Acta Paediatr 2003; 92:737.
- 66.**Karvonen M, Pitkäniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. Diabetes Care 1999; 22:1066.
- 67.**Scott CR, Smith JM, Cradock MM, Pihoker C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. Pediatrics 1997; 100:84.
- 68.**Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. Diabetologia 2001; 44:3.
- 69.**Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complications. N Engl J Med 1987; 317:1390.

70. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373:2027.
71. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297:2716.
72. Felner EI, Klitz W, Ham M, et al. Genetic interaction among three genomic regions creates distinct contributions to early- and late-onset type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:213.
73. Durruty P, Ruiz F, García de los Ríos M. Age at diagnosis and seasonal variation in the onset of insulin-dependent diabetes in Chile (Southern hemisphere). *Diabetologia* 1979; 17:357.
74. Elamin A, Omer MI, Zein K, Tuvemo T. Epidemiology of childhood type I diabetes in Sudan, 1987–1990. *Diabetes Care* 1992; 15:1556.
75. Quinn M, Fleischman A, Rosner B, et al. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr* 2006; 148:366.
76. Tillil H, Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36:93.

77. Guo SW, Tuomilehto J. Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? *Genet Epidemiol* 2002; 23:323.
78. Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia* 1995; 38:975.
79. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31:747.
80. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553.
81. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A, et al. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea* 2005; 24:531.
82. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:75.
83. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28:186.

- 84.**American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 1:S11.
- 85.**Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005; 28:1245.
- 86.**Clarke W, Jones T, Rewers A, et al. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes 2008; 9:165.
- 87.**DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287:E32.
- 88.**Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. J Pediatr 2010; 156:731.
- 89.**Trigona B, Aggoun Y, Maggio A, et al. Preclinical noninvasive markers of atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes are influenced by physical activity. J Pediatr 2010; 157:533.
- 90.**Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Prospective Study Group. Diabetes Care 1999; 22:495.

- 91.** Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care* 2004; 27:955.
- 92.** Boggetti E, Calori G, Meschi F, et al. Prevalence and correlations of early microvascular complications in young type I diabetic patients: role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:587.
- 93.** Roe TF, Costin G, Kaufman FR, Carlson ME. Blood glucose control and albuminuria in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 1991; 119:178.
- 94.** Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care* 1999; 22:1555.
- 95.** Theochari MA, Vyssoulis GP, Toutouzas PK, Bartsocas CS. Arterial blood pressure changes in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1996; 129:667.
- 96.** Guntche Z, Saraví FD, Reynals EA, et al. Parental hypertension and 24 h-blood pressure in children prior to diabetic nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:157.
- 97.** Danne T, Kordonouri O, Hövener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabet Med* 1997; 14:1012.

- 98.** Olsen BS, Johannesen J, Sjølie AK, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 1999; 16:79.
- 99.** Holl RW, Lang GE, Grabert M, et al. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-1 diabetes: effect of diabetes duration, prepubertal and pubertal onset of diabetes, and metabolic control. *J Pediatr* 1998; 132:790.
- 100.** Danne T, Kordonouri O, Enders I, et al. Factors modifying the effect of hyperglycemia on the development of retinopathy in adolescents with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Horm Res* 1998; 50 Suppl 1:28.
- 101.** Danne T, Kordonouri O, Enders I, Hövener G. Monitoring for retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425:35.
- 102.** Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:411.
- 103.** Karavanaki K, Baum JD. Coexistence of impaired indices of autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in a cohort of children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:79.
- 104.** Verrotti A, Chiarelli F, Blasetti A, Morgese G. Autonomic neuropathy in diabetic children. *J Paediatr Child Health* 1995; 31:545.

- 105.** Massin MM, Derkenne B, Tallsund M, et al. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care* 1999; 22:1845.
- 106.** Maahs DM, Maniatis AK, Nadeau K, et al. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147:544.
- 107.** Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, et al. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. *Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. Diabet Med* 1999; 16:598.
- 108.** Maahs DM, Wadwa RP, McFann K, et al. Longitudinal lipid screening and use of lipid-lowering medications in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 150:146.
- 109.** Parikh A, Sochett EB, McCrindle BW, et al. Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2000; 137:465.
- 110.** Järvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:493.
- 111.** Harrington J, Peña AS, Gent R, et al. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2010; 156:237.

- 112.** Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643.
- 113.** Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 1997; 46:1829.
- 114.** Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005;172:899–905.
-
- 115.** Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:S74–S80.
-
- 116.** de Alwis NMW, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008;48:S104–S112.
-
- 117.** Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:27–38.
-
- 118.** Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon ? . *Diabetologia*. 2008;51:1947–1953.
-
- 119.** Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:50–55.
-
- 120.** Erbey JR, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population. *Diabetes Care*. 1998;21:610–614.
-

- 121.** Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: “double diabetes” in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007;30:707–712.
-
- 122.** West J, Brouil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A, et al. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes. *QJM*. 2006;99:871–876.
-
- 123.** Leeds JS, Forman EM, Morley S, Scott AR, Tesfaye S, Sanders DS. Abnormal liver function tests in patients with type 1 diabetes mellitus: prevalence, clinical correlations and underlying pathologies. *Diabet Med*. 2009;26:1235–1241.
-
- 124.** Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson–Fernholm K, Saraheimo M, et al. FinnDiane Study Group Metabolic syndrome in type 1 diabetes. Association with diabetic nephropathy and glycemic control (the FinnDiane study). *Diabetes Care*. 2005;28:2019–2024.
-
- 125.** Pambianco G, Costacou T, Orchard TJ. The prediction of major outcomes of type 1 diabetes: a 12–year prospective evaluation of three separate definitions of the metabolic syndrome and their components and estimated glucose disposal rate. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Experience. *Diabetes Care*. 2007;30:1248–1254.
-
- 126.** Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non– alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *J Hepatol* 2010;53:713–718.