

اثر بخشی سالسالات در درمان کبد چرب: کارآزمایی در بیماران دیابتی و پیش دیابتی*

دکتر الهام فقیه ایمانی^۱، دکتر مسعود امینی^۲، دکتر آتوسا ادیبی^۳، دکتر زهره نادری^۴، دکتر پیمان ادیبی^۵

چکیده

مقدمه: نزدیک به دو سوم افرادی که مبتلا به دیابت نوع دو هستند، درجاتی از کبد چرب را نشان می‌دهند که ممکن است باعث ایجاد عوارضی در بیماران شود. در این مطالعه، تأثیر سالسالات بر بهبود علائم کبد چرب و هم‌زمان ارتباط کبد چرب با نشانه‌های سندرم متابولیک در جامعه‌ی دارای اختلال قند بررسی شده است.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده دو سو کور در دو گروه بیماران مبتلا به دیابت تازه تشخیص داده شده و افراد پیش دیابتی انجام شده است. بیماران پس از بررسی اولیه‌ی آزمایشگاهی و سونوگرافی به صورت تصادفی در دو بازوی مطالعه جای‌گذاری شدند. در بازوی اول روزانه سه گرم سالسالات و در بازوی دوم دارونما برای سی روز تجویز گردید.

یافته‌ها: از بین ۴۶ نفر بیمار مبتلا به دیابت، ۳۴ نفر (۷۴ درصد) دچار کبد چرب بودند؛ ابتلا به این عارضه در بین ۱۱۳ نفر فرد پیش دیابتی نیز ۷۵ درصد نمونه‌ها (۸۶ نفر) را شامل می‌شد. فراوانی نسبی درجات کبد چرب بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین AST در افراد با کبد چرب مبتلا به دیابت (23 ± 7 IU/dl) و افراد بدون کبد چرب (18 ± 3 IU/dl) تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). تفاوت تغییر ترانس آمینازها قبل و بعد از مداخله، چه در گروه بیماران پیش دیابت و چه در گروه مبتلا به دیابت، بین دریافت کنندگان دارو و دریافت کنندگان دارونما تفاوتی را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌ها می‌توان حدس زد که اگر دیابت را ادامه‌ی منطقی روند پاتوژنزی بدانیم که قبل از آن پیش دیابت است، به احتمال قوی، کبد چرب قبل از این مرحله شکل گرفته است. این مطالعه نتوانست نشان دهد که تجویز سالسالات با دوز سه گرم روزانه در درمان کبد چرب بیماران پیش دیابت و مبتلا به دیابت اثر دارد.

واژگان کلیدی: دیابت، کبد چرب غیر الکلی، سالسالات.

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease یا NAFLD)، حالت مزمنی در کبد است که تجمع چربی در داخل کبد به همراه مقاومت به انسولین در آن وجود دارد (۱). با توجه به افزایش شیوع چاقی، امروز کبد چرب و متعاقب آن سندرم متابولیک نیز افزایش یافته‌اند. نزدیک به دو سوم افرادی که مبتلا به دیابت نوع دو هستند، در بررسی‌های انجام شده درجاتی از کبد چرب را نشان

می‌دهند (۲).

از سوی دیگر وجود التهاب کبدی همراه با کبد چرب غیر الکلی که به اصطلاح استئاتوهپاتیت (Nonalcoholic steatohepatitis یا NASH) خوانده می‌شود، باعث تشدید عوارض کبدی و خارج کبدی در بیماران می‌شود. حتی گفته شده است که این بیماران تا ۱۰ درصد ممکن است به سیروز مبتلا شوند. بیماران با NAFLD به وضوح اختلالات قند خون، چربی خون، فشار خون و بیماری‌های قلبی

* این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم و دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است.

^۱ فوق تخصص غدد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استاد، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دستیار داخلی، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۵ دانشیار، بخش گوارش، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر پیمان ادیبی

بالا تر از جامعه‌ی طبیعی دارند (۳-۴) و امید به زندگی نیز در این بیماران کاهش می‌یابد (۵).

یکی از مسیرهای احتمالی پاتوژنز سندرم متابولیک از کبد چرب، فعال شدن بیش از حد سیستم ایمنی و التهابی بدن است (۶-۷). مهار کردن سیستم التهابی بدن به عنوان یکی از راه‌های کنترل روند ایجاد سندرم متابولیک تحت بررسی هستند (۸). به تازگی تحقیقاتی در زمینه‌ی کنترل قند خون به انجام رسیده است اما درباره‌ی درمان ضد التهابی در کبد چرب هنوز مطالعه‌ای در دسترس نیست.

هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر داروی سالسالات، که یکی از سالیسیلات‌های استیل‌ه‌نشته است، بر بهبود علائم کبد چرب بوده و همزمان وضعیت ارتباط کبد چرب با سایر نشانه‌های سندرم متابولیک در جامعه دارای اختلال قند نیز بررسی شده است.

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی دو سو کور انجام شد (شکل ۱). برای اجرای این مطالعه دو گروه بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. گروه اول، بیماران مبتلا به دیابت تازه تشخیصی که هنوز مورد درمان دارویی قرار نگرفته بودند و دارای هیپرگلیسمی شدید (بیشتر از ۱۲۵ mg/dl) و هموگلوبین A1c بین ۶ تا ۹ درصد بودند. گروه دوم، افراد مبتلا به پیش دیابت که حداقل یکی از شاخص‌های قند خون ناشتای بالای ۱۰۰ mg/d یا قند خون ۲ ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز بالای ۱۴۰ را داشتند. تعاریف انجمن دیابت آمریکا در موارد دیابت و پیش دیابت در این موارد به کار گرفته شد (۹).

همه‌ی افراد در دسترس در یک برنامه‌ی غربال‌گری مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان از طریق تلفن وارد مطالعه شدند. مطالعه‌ی حاضر، یک زیر مطالعه از کارآزمایی اثر سالسالات خوراکی بر شاخص‌های متابولیک بیماران بود. در این مطالعه، پس از یک جلسه‌ی حضوری توجیهی راجع به روند بیماری‌زایی در دیابت و برنامه‌ی عملیاتی کارآزمایی، یک فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی در اختیار بیماران قرار می‌گرفت تا در صورت تمایل با تکمیل آن وارد مطالعه شوند. افرادی وارد مطالعه شدند که علاوه بر داشتن معیارهای ذکر شده‌ی دیابت و پیش دیابت، فاقد موارد منع مصرف دارو بودند. موارد عمده‌ی منع مصرف شامل سابقه‌ی حساسیت به ضد التهاب‌های غیر استروئیدی، آسم، نارسایی قلبی در کلاس ۳ و ۴، نارسایی کبدی به صورت سیروز جبران نشده، مصرف مدارم استروئید، لوکوپنی و ترمبوسیتوپنی بود.

افراد واجد شرایط در هر یک از دو زیر گروه دیابت و پیش دیابت به صورت تصادفی، در دو بازوی مطالعه جای‌گذاری شدند. در بازوی اول، هر ۱۲ ساعت ۲ عدد قرص ۷۵۰ میلی‌گرمی سالسالات (Caraco Pharmaceuticals, USA) و در بازوی دوم، هر ۱۲ ساعت ۲ عدد قرص دارونما با رنگ و شکل مشابه تجویز گردید. تجویز قرص برای سی روز از زمان ورود به مطالعه ادامه یافت.

در شروع مطالعه همه‌ی بیماران توسط یک سونوگرافست واحد تحت بررسی اولتراسوند کبد قرار گرفتند و وجود و شدت کبد چرب در آن‌ها مطالعه شد. کبد چرب سونوگرافیک بر اساس تقسیم‌بندی به صورت فقدان کبد چرب، کبد چرب کانونی یا فوکال، کبد چرب درجه ۱، درجه ۲ و درجه

۳ گزارش گردید (۱۰).

خون (مبتلا بودن به دیابت یا پیش دیابت) از جدول توافق با آزمون Spearman استفاده شد. از نظر آماری در تمام موارد $P < 0.05$ اختلاف معنی‌دار تعبیر گردید.

یافته‌ها

از بین ۴۶ نفر بیمار مبتلا به دیابت و ۱۱۳ نفر بیمار مبتلا به پیش دیابت که اطلاعات سونوگرافی آن‌ها در دسترس بود، به ترتیب ۳۴ نفر (۷۴ درصد) و ۸۶ نفر (۷۵ درصد) دچار درجاتی از کبد چرب بودند. فراوانی نسبی کبد چرب بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. اطلاعات درجه بندی کبد چرب در سونوگرافی، بین گروه‌های مختلف بررسی شده به تفکیک در جدول ۱ ذکر شده است. جدول توافق با آزمون Spearman از نظر تفاوت توزیع فراوانی، اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد.

در گروه مبتلا به پیش دیابت، میانگین ALT افراد مبتلا به کبد چرب (12 ± 26 IU/dl) با افراد بدون کبد چرب (12 ± 25 IU/dl) مقایسه شد و تفاوت معنی‌داری به دست نیامد. همچنین سطح AST در افراد مبتلا به پیش دیابت با کبد چرب ($8 \pm$ IU/dl) و بدون کبد چرب (5 ± 22 IU/dl) اختلافی نداشت. از نظر علائم سندرم متابولیک در افراد مبتلا به پیش دیابت دارای کبد چرب تنها مقادیر

تمام افراد حاضر در مطالعه، قبل و بعد از مداخله از نظر قد، وزن، قند خون ناشتا، کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول پر چگال (HDL)، کلسترول کم چگال (LDL)، سطح ترانس آمینازهای کبدی آلانین ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات ترانسفراز (AST) بررسی شدند. سنجش‌های آزمایشگاهی با روش خودکار در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم به انجام رسید.

تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS_{۱۴} (Version 14, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. قبل از تحلیل، داده‌ها به صورت دستی و رایانه‌ای کنترل کیفی شد. برای تحلیل تأثیر دارو، تفاضل مقادیر ترانس آمیناز بعد از مداخله با قبل از مداخله محاسبه گردید و این تفاضل در هر یک از دو گروه دیابت و پیش دیابت بین بازوی دارو و بازوی دارونما با استفاده از آزمون t و Mann-Whitney U تحلیل گردید. به علاوه، نسبت کاهش با تقسیم تفاضل به دست آمده بر مقادیر اولیه محاسبه و دوباره تحلیل‌ها تکرار شد. تحلیل بر اساس پروتکل درمانی اجرا گردید (Per-protocol).

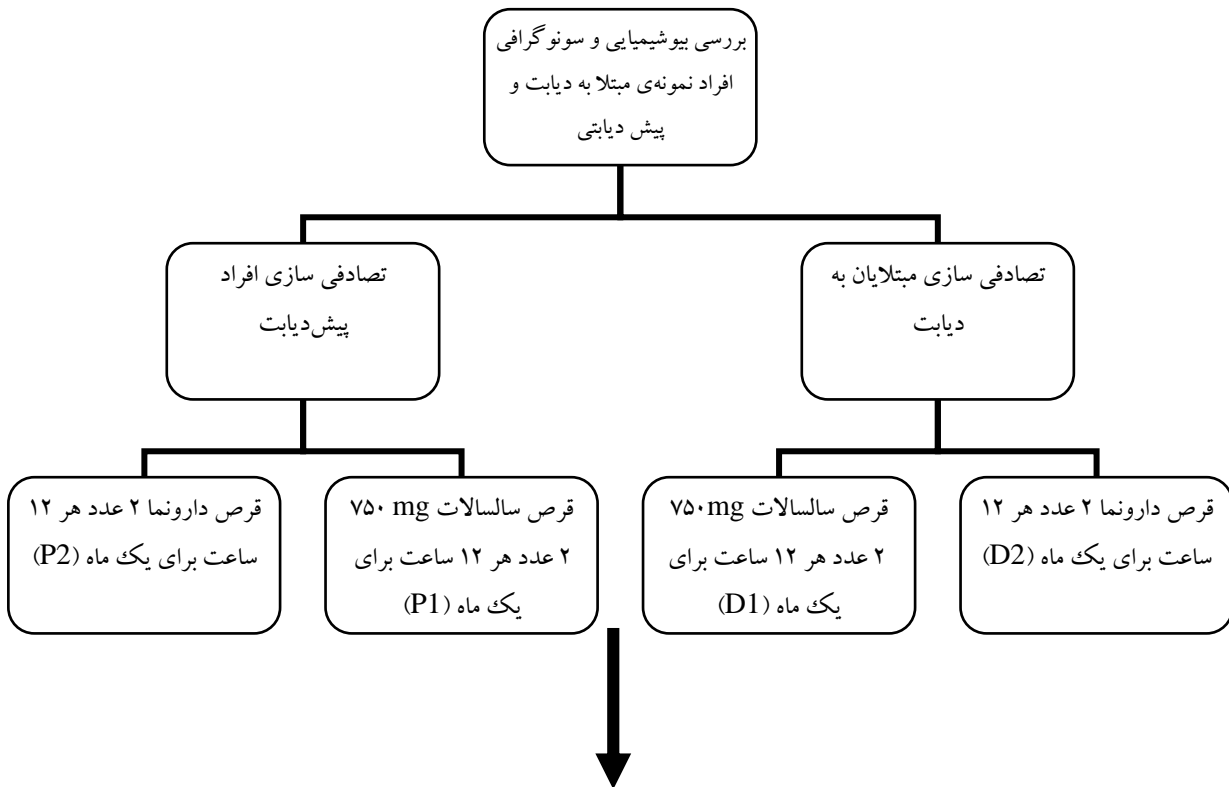
برای مقایسه‌ی شاخص‌های بیوشیمیایی بین گروه‌های دارای کبد چرب و فاقد آن از آزمون t و برای بررسی ارتباط شدت کبد چرب با وضعیت قند

جدول ۱. فراوانی نسبی درجات مختلف کبد چرب از نظر سونوگرافی در بین بیماران بررسی شده با کبد چرب سونوگرافیک

Focal	کبد چرب درجه‌ی ۳	کبد چرب درجه‌ی ۲	کبد چرب درجه‌ی ۱	درجات سونوگرافیک کبد چرب
۹ (۳)	۲ (۶)	۱۴ (۴۱)	۱۵ (۴۴)	مبتلایان به دیابت (۳۴)
۶ (۱۵)	۱ (۲)	۶ (۱۵)	۲۸ (۱۸)	پیش دیابت (۸۶) IFG* (۴۱)
۴ (۲۴)	۱ (۶)	۶ (۳۵)	۶ (۳۵)	IGT** (۱۷)
۵ (۱۸)	۰ (۰)	۷ (۲۵)	۱۶ (۵۷)	IFG و IGT (۲۸)

* Impaired fasting glycaemia

** Impaired glucose tolerance



شکل ۱. نمای اجرای مطالعه و تحلیل نتایج

بررسی بیوشیمیایی و مقایسه‌ی D1 با P1، D2 با P2. مقادیر هر یک از این گروه‌ها قبل و بعد از دوره‌ی یک ماهه‌ی مداخله

دیابت ⇨ پیش‌دیابت و نشانگان متابولیک ⇨ کبد چرب سونوگرافیک و بیوشیمیایی ⇨ اضافه وزن

شکل ۲. نمای احتمالی روند پاتوفیزیولوژی ارتباط چاقی، کبد چرب و بیماری دیابت

در بین افراد با کبد چرب و بدون کبد چرب اختلاف داشت، اما قند خون، کلسترول، LDL و HDL تفاوتی نشان نداد. تفاوت معنی‌داری در مقادیر تری‌گلیسرید مشاهده شد؛ به صورتی که میانگین تری‌گلیسرید افراد بدون کبد چرب (131 ± 29) حدود 70 mg/dl پایین‌تر از افراد با کبد چرب (207 ± 117) بود ($P = 0/41$). از نظر وضعیت چربی‌ها، سطح تری‌گلیسرید خون تفاوت معنی‌داری را نشان داد. در سطح HDL در سطح معنی‌داری کمتر از $0/1$ تفاوت مشخص مشاهده شد ($54 \pm 13 \text{ mg/dl}$ در مقابل $46 \pm 13 \text{ mg/dl}$).

تری‌گلیسرید در افراد دارای کبد چرب ($85 \text{ mg/dl} \pm$ 170) بالاتر از افراد فاقد کبد چرب (48 ± 120) بود. ($P = 0/02$). مقادیر قند خون، کلسترول، LDL، HDL و شاخص توده‌ی بدنی (BMI یا Body Mass Index) اختلاف آماری مشخصی بین افراد دارای کبد چرب با سایر افراد مبتلا به پیش‌دیابت نشان نداد. در گروه مبتلا به دیابت، مقادیر شاخص‌های بیوشیمیایی در گروه با کبد چرب و بدون کبد چرب بررسی شد و میانگین AST در افراد با کبد چرب ($23 \pm 7 \text{ IU/dl}$) و افراد بدون کبد چرب ($18 \pm 3 \text{ IU/dl}$) تفاوت عمده‌ای داشت ($P < 0/05$). میانگین ALT نیز

و چه در زیر گروه پیش دیابت، به کبد چرب بود و علاوه بر آن مشخص شد که فراوانی نسبی کبد چرب در دو گروه تقریباً یکسان است. می توان حدس زد که اگر دیابت را ادامه‌ی منطقی روند پاتوژنزی بدانیم که قبل از آن پیش دیابت است، به احتمال قوی کبد چرب قبل از این مرحله شکل گرفته است (شکل ۲).

از طرفی، بر خلاف یافته‌های معمول که در آن نشانه‌های سندرم متابولیک در افراد با کبد چرب، فراوانی نسبی بالاتری نسبت به افراد معمولی دارد، در جامعه‌ی مورد مطالعه، تنها یافته‌ی متفاوت از بین علایم سندرم متابولیک، که در افراد با کبد چرب بیشتر دیده شد، هیپرتری گلیسریدمی بود. به عبارتی می توان تصور کرد که در حضور فاکتور پراثری مانند اختلال در تنظیم قند خون، سایر نشانه‌های سندرم متابولیک نشانه‌های فرعی تری به حساب می آیند و شاید هم بتوان گفت از آن جایی که روند پاتوژنز سندرم متابولیک بعد از پدید آمدن کبد چرب تسریع می شود، در عمل همه‌ی نشانه‌های سندرم متابولیک، یعنی افزایش کلسترول و فشار خون، قبل از بروز افزایش قند خون پدید آمده‌اند و یا همگی بعد از تشدید روند سندرم متابولیک در اثر ایجاد اختلال متابولیسم کربوهیدرات حادث می شوند.

در این بین تنها تری گلیسرید است که در ایجاد کبد چرب مؤثر است و تجمع غیر طبیعی آن در سطح کبدی باعث ایجاد کبد چرب می شود. در مطالعه‌ی حاضر نیز وجود کبد چرب در هر دو گروه با تری گلیسرید بالاتری همراه بوده است (۱۱).

یافته‌ی مهم دیگر در این بررسی، عدم تفاوت قابل توجه در ترانس آمینازها بین گروه کبد چرب در زیر گروه پیش دیابت بود. گرچه ممکن است این یافته در

BMI در افراد با کبد چرب ۳۰ و در افراد فاقد کبد چرب سونوگرافیک ۲۸ بود ($P > ۰/۰۵$). در صورتی که کل نمونه (مبتلا به دیابت و پیش دیابت) در نظر گرفته شود، BMI گروه کبد چرب (Kg/m^2) $۳۰/۵ \pm ۴/۱$ از افراد دیگر (Kg/m^2) $۲۸/۷ \pm ۴/۲$ بالاتر است ($P = ۰/۰۳۴$).

تفاوت تغییر ترانس آمینازها قبل و بعد از مداخله، چه در گروه پیش دیابت و چه در گروه مبتلا به دیابت، بین دریافت کنندگان دارو و دریافت کنندگان دارونما تفاوتی را نشان نداد. با محدود کردن تحلیل به افرادی که در سونوگرافی اولیه، کبد چرب داشتند نیز تغییر ترانس آمینازها در پی گیری یک ماهه در گروه‌های دارو و دارونما اختلاف معنی داری را نشان نداد. همچنین تحلیل زیر گروه‌های مبتلا به دیابت و غیر دیابت در افراد دارای کبد چرب و مقایسه‌ی اثر دارو و دارونما نیز اختلاف معنی داری را نشان نداد. تحلیل زیر گروه‌های مبتلا به دیابت و غیر دیابت در افراد دارای کبد چرب و مقایسه‌ی اثر دارو و دارونما بر سطح ALT و AST نشانگر تأثیر معنی داری نبود ($P > ۰/۱$).

مقادیر پایه‌ی متغیرهای بیوشیمیایی شامل قند خون، کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول پر چگال (HDL) و کلسترول کم چگال (HDL) بین دو گروه مداخله با دو گروه شاهد بررسی و تفاوت معنی داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. بنابراین مقادیر پایه‌ی متغیرهای زمینه‌ای تحقیق در بین گروه‌های دارو و دارونما یکسان فرض گردید.

بحث

اولین یافته‌ی قابل توجه در این مطالعه، ابتلای اکثریت افراد گروه‌های تحت بررسی، چه در زیر گروه دیابت

کاهش نشانگرهای بیوشیمیایی کبد چرب را با چند احتمال می‌توان توجیه کرد: نکته‌ی اول اثر تفاوت دوز مصرفی دارو و بالاتر بودن آن در سایر کارآزمایی‌ها (۴/۵ گرم روزانه در برابر ۳ گرم) است و دومین نکته طول مدت مصرف دارو در برخی مطالعات دیگر می‌باشد (۳ ماه در برابر ۱ ماه)؛ آخرین نکته نیز به این احتمال باز می‌گردد که ممکن است اساساً مسیر التهابی کبد پس از ایجاد قابل تعدیل یا بازگرداندن نباشد. در هر حال، این مطالعه نتوانست نشان دهد که تجویز سالسالات با دوز سه گرم روزانه در درمان کبد چرب بیماران پیش دیابت و مبتلا به دیابت اثر دارد.

تقدیر و تشکر

محققین بر خود لازم می‌دانند از مساعی تمامی کارکنان مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان تقدیر نمایند. شایان ذکر است این تحقیق بدون مساعی خانم زارع که در زمینه‌ی انتخاب و پی‌گیری بیماران مشارکت نمودند و آقای مجید آبیاری که تحلیل‌های آماری را به انجام رساندند، قابل انجام نبود و نویسندگان مراتب تشکر خود را از ایشان ابراز می‌دارند.

References

1. Ali R, Cusi K. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009; 41(4): 265-78.
2. Chen J, Mathew M, Finch J, Cusi K. The prevalence of NAFLD in T2DM is highest among Hispanics and is closely related to hepatic and adipose tissue insulin resistance [abstract]. *Diabetes* 2009; 58(Suppl 1).
3. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2007; 7(3): 175-80.
4. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia* 2008; 51(11): 1947-53.
5. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44(4): 865-73.
6. Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes* 2005; 54(4): 917-27.
7. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121): 860-7.
8. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1793-801.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and

ابتدا بعید به نظر برسد، اما مطالعات قبلی نشان داده است که بین سطح ALT و وجود التهاب بافتی در کبد ارتباط مستقیم و واضحی دیده نمی‌شود (۱۲). به عبارت دیگر، ممکن است در سطح کبدی بیمار التهاب وجود داشته باشد ولی ALT او به همان میزان افزایش نیابد. به علاوه، باید دوباره تأکید کرد که ممکن است شروع التهاب کبدی و افزایش آنزیم، یک اتفاق اولیه و پیش‌رس باشد و همه‌ی موارد ده گروه را شامل شود یا به عبارت دیگر از نظر منطقی مقدم بر مرحله‌ی پیش دیابت باشد.

تحلیل نتایج مرحله‌ی کارآزمایی این بررسی، فقدان اثربخشی قابل توجهی از داروی سالسالات در بیماران با کبد چرب را نشان داد. این یافته با انتظار طراحان مطالعه منطبق نبود و با توجه به تأثیرات اثبات شده‌ی قبلی سالسالات بر التهاب، بر خلاف فرضیه‌ی اول مطالعه بود (۱۳).

در مطالعات قبلی در بیماران مبتلا به دیابت تحت درمان، این دارو باعث کاهش چشم‌گیری در سطح قند خون شده (۱۴) و علاوه بر آن در افراد چاق تجویز دارو با اصلاح شاخص‌های مرتبط با متابولیسم قند همراه بوده است (۱۵). فقدان اثربخشی قابل توجه در

- classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32(Supplement 1): S62-7.
10. Mihmanli I, Kantarci F, Yilmaz MH, Gurses B, Selcuk D, Ogut G, et al. Effect of diffuse fatty infiltration of the liver on hepatic artery resistance index. *J Clin Ultrasound* 2005; 33(3): 95-9.
 11. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2007; 46(4): 1081-90.
 12. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreolletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48(3): 792-8.
 13. Goldfine AB, Silver R, Aldhahi W, Cai D, Tatro E, Lee J, et al. Use of salsalate to target inflammation in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes. *Clin Transl Sci* 2008; 1(1): 36-43.
 14. Koska J, Ortega E, Bunt JC, Gasser A, Impson J, Hanson RL, et al. The effect of salsalate on insulin action and glucose tolerance in obese non-diabetic patients: results of a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia* 2009; 52(3): 385-93.
 15. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 289-94.

Salsalate Efficacy on Treatment of Fatty Liver in Diabetes; Clinical Trial in Diabetic and Prediabetic Patients

Elham Faghih Imani MD¹, Masoud Amini MD², Atoosa Adibi MD³,
Zohreh Naderi MD⁴, Peyman Adibi MD⁵

Abstract

Background: Nearly two-third of patients with type II diabetes have degrees of fatty liver; this may induce some side effects in them. This study aimed to find effect of salsalate on treatment of steatohepatitis and correlation of fatty liver with metabolic syndrome in the setting of impaired glucose metabolism.

Methods: In a double-blind randomized trial within two distinct groups i.e. recently diagnosed diabetics and prediabetic cases allocated in two arms of the intervention to receive 3 g salsalate or placebo. All cases underwent glucose and lipid level studies and liver ultrasound study.

Finding: Within 46 patients with diabetes, 34 (74%) had fatty liver in ultrasound; this ratio was 75 percent in 113 prediabetic cases. Relative frequency of fatty liver stages did not differ between diabetics and prediabetics. Within diabetics, mean AST level of fatty liver cases (23 ± 7 IU/dl) was higher than others (18 ± 3 IU/dl) ($P < 0.05$). Changes in transaminase levels following intervention did not significantly differ, comparing drug and placebo arms in two subgroups.

Conclusion: According to the findings, if diabetes could be assumed as the logical consequence of prediabetic state, it seems that fatty liver did develop before this preliminary status. In this study, salsalate could not change biochemical markers of fatty liver significantly.

Key words: Diabetes, Fatty live, Salsalate.

¹Endocrinologist, Endocrinology and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Endocrinology and Metabolism Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Associate Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: adibi@med.mui.ac.ir