

## ارتباط مصرف غذاهای فوق فراوری شده و خطر ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: یک مطالعه مقطعی

علیرضا علیخانی<sup>۱</sup>، آرین سراج<sup>۱</sup>، محمدمهدی کاکوئی نژاد<sup>۲</sup>، حسین پوستچی<sup>۳</sup>، زهرا یاری<sup>۴</sup>

۱- پزشک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- پزشک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های دستگاه گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- نویسنده مسئول: استادیار گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. پست الکترونیک: Zahrayari\_nut@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۹/۲۵

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) ارتباط نزدیکی با اختلالات متابولیک مانند چاقی و دیابت نوع ۲ (T2D) دارد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین مصرف غذاهای فوق فراوری شده (UPF) و بروز NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی، ۲۰۰ فرد مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفتند که بر اساس نتایج فیبرواسکن ۱۳۳ نفر مبتلا به NAFLD (گرید ۲ و بالاتر استئاتوز بر اساس امتیاز CAP بالاتر از ۲۶۳ dB/m) و ۶۷ نفر بدون NAFLD بودند. مصرف مواد غذایی با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک ارزیابی و مصرف غذاهای فراوری شده بر اساس سیستم طبقه‌بندی NOVA برآورد شد. داده‌های دموگرافیک و بالینی افراد جمع‌آوری شد. مدل‌های رگرسیون لجستیک برای ارزیابی ارتباط مصرف UPF بر خطر بروز NAFLD استفاده شدند.

**یافته‌ها:** نمایه توده بدنی افراد مبتلا به NAFLD به طور معنی داری بالاتر بود ( $P < 0.001$ ). اگرچه تفاوت معنی داری در دریافت کل کالری بین گروه‌ها مشاهده نشد، مصرف غذاهای فوق فراوری شده (NOVA 4) ( $P = 0.006$ ) و فراوری شده (NOVA 3) ( $P = 0.032$ ) در افراد مبتلا به NAFLD به طور معنی داری بالاتر بود. تحلیل رگرسیون نشان داد که دریافت بالاتر UPF به طور معنی داری با افزایش خطر ابتلا به NAFLD همراه است. پس از تعدیل تمام عوامل مخدوش‌کننده نشان داده شد خطر ابتلا به NAFLD در افرادی که در بالاترین سهک دریافت UPF قرار داشتند، بیش از ۳ برابر آنهایی بود که در سهک اول دریافت UPF بودند ( $P = 0.019$ ،  $OR = 3.1$ ،  $95\% CI = 1.2-8.2$ ). فاصله اطمینان ۹۵ درصد،  $OR = 3.1$ ،  $95\% CI = 1.2-8.2$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که مصرف غذاهای فوق فراوری شده با افزایش خطر بروز NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط دارد که بیانگر اهمیت رژیم غذایی در مدیریت سلامت کبد است. بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، کاهش دریافت غذاهای آماده و فرآیند شده به بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** غذاهای فوق فراوری شده، دیابت، کبد چرب، استئاتوز

### پیام‌های اصلی

- مصرف مواد غذایی فوق فراوری شده و فراوری شده با ابتلا به کبد چرب غیر الکلی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ارتباط دارد.
- مصرف غذاهای فوق فراوری شده، صرف نظر از کل کالری دریافتی، سلامت کبد را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به خطر می‌اندازد.
- میزان استئاتوز و نمایه توده بدنی در بیماران دیابت نوع ۲ با کبد چرب بالاتر از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بدون کبد چرب است.

## ● مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic NAFLD) fatty liver disease) یک نگرانی بهداشتی جهانی است که حدود یک چهارم از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار داده و به شایع ترین بیماری مزمن کبد تبدیل شده است (۱، ۲). در حال حاضر، NAFLD به عنوان یک اصطلاح فراگیر برای مجموعه‌ای از بیماری‌ها تعریف می‌شود که در آن استئاتوز بیش از ۵٪ از هپاتوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به شرط آنکه مصرف الکل زیاد یا سایر بیماری‌های مزمن کبدی رد شده باشد (۳). اگر NAFLD درمان نشود می‌تواند به نوع شدیدتری به نام استئاتوهپاتیت غیر الکلی پیشرفت کند که با التهاب و فیروز کبد همراه است. استئاتوهپاتیت غیر الکلی می‌تواند به سیروز، نارسایی کبد و حتی کارسینوم هپاتوسلولار منجر شود (۴). علاوه بر این، از یک سو NAFLD یک عامل خطر مهم برای بیماری‌های قلبی عروقی محسوب می‌شود و از سوی دیگر اصلی ترین علت مرگ و میر در این بیماران، بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد (۵، ۶). چندین عامل در بروز و پیشرفت NAFLD نقش دارند از جمله چاقی به ویژه چاقی شکمی، دیابت نوع ۲، دیس لیپیدمی، سندروم متابولیک و مقاومت به انسولین، و پیروی از رژیم‌های غذایی نامناسب (۷، ۸، ۹).

پاتوفیزیولوژی NAFLD یک فرآیند پیچیده است که معمولاً با عدم تعادل بین دریافت و مصرف انرژی آغاز می‌شود. زمانی که دریافت انرژی بیشتر از مصرف آن باشد، انرژی اضافی به صورت چربی ذخیره می‌شود. اگرچه چربی‌ها معمولاً در بافت چربی سفید (WAT: White adipose tissue) ذخیره می‌شوند، در صورت بروز اختلال متابولیک مانند NAFLD، ممکن است در اندام‌های دیگر نیز تجمع یابند. NAFLD با تولید بیش از حد تری گلیسیریدها در سلول‌های کبدی همراه است. یکی از عوامل اصلی این فرآیند، مقاومت به انسولین (IR: Insulin resistance) است که معمولاً با چاقی و دیابت نوع ۲ همراه است. در این شرایط اثر ضد لیپولیتیک انسولین کاهش می‌یابد، که باعث تجزیه WAT و آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد می‌شود. این اسیدهای چرب آزاد اضافی سپس توسط کبد جذب و به صورت تری گلیسیرید ذخیره می‌شوند که منجر به بروز استئاتوز کبدی می‌شود. ارتباط نزدیک بین IR و NAFLD نشان‌دهنده اختلال متابولیک مشترک در این شرایط است. علاوه بر تجمع چربی، IR همچنین در فعال سازی SREBP-1c، یک تنظیم کننده کلیدی در لیپوژنز دینو، نقش ایفا می‌کند که به

افزایش تری گلیسیریدها در کبد منجر می‌شود (۹-۱۱). یک فرا-تحلیل در سال ۲۰۱۶ ارتباط قوی بین NAFLD و بیماری‌های متابولیکی مانند چاقی، دیابت نوع ۲، هیپرلیپیدمی و سندرم متابولیک نشان داد، به طوری که ۲۲/۵۱ درصد از افراد مبتلا به NAFLD دیابت نوع ۲ نیز داشتند (۱). مطالعات دیگر ارتباط علیتی بین متابولیسم گلوکز و NAFLD را پیشنهاد می‌کنند و بیان می‌کنند که شیوع NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ به طور قابل توجهی بالاتر از جمعیت عمومی است و به نزدیک ۶۰٪ می‌رسد (۱۲).

غذاهای فوق فراوری شده (ultra-processed food) UPF فرمولاسیون‌های صنعتی هستند که از مواد اولیه ارزان مانند شکر تصفیه شده، نشاسته و روغن‌ها ساخته می‌شوند و معمولاً حاوی مواد نگهدارنده، امولسیفایرها و شیرین کننده‌های مصنوعی هستند (۱۳). این غذاها در رژیم‌های غذایی در سراسر جهان به طور فزاینده‌ای رایج شده‌اند و بیش از نیمی از مصرف روزانه انرژی در جمعیت‌های غربی را تشکیل می‌دهند (۱۴). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف بالای UPF‌ها با چندین عارضه سلامتی منفی، از جمله افسردگی، سندرم روده تحریک پذیر، دیابت نوع ۲ و بیماری کبد چرب غیرالکلی ارتباط قوی دارد (۱۵-۱۷). محتوای بالای قند ساده و چربی اشباع شده و فیبر کم در UPF‌ها به چاقی، که یک عامل خطر اصلی برای دیابت نوع ۲ و NAFLD است، کمک می‌کند (۱۸، ۱۷). UPF‌ها همچنین ممکن است از طریق وجود مواد و افزودنی‌های التهاب‌زا، مقاومت به انسولین را تشدید کنند (۱۹). قابل توجه است که ارتباط بین UPF‌ها و این عوارض سلامتی حتی پس از تعدیل شاخص توده بدنی (BMI) (Body mass index) همچنان برقرار است، که نشان می‌دهد عواملی فراتر از چاقی درگیر هستند (۲۰) با این حال، هیچ مطالعه‌ای در ارتباط با مصرف UPF و خطر ابتلا به NAFLD در بیماران مبتلا به دیابت منتشر نشده است و احتمال ابتلا به طور کمی تعیین نشده است. شاخص‌های مختلفی برای طبقه بندی میزان فراوری شدن مواد غذایی ایجاد شده اند که از بین آنها NOVA اختصاصیت، جامعیت و انسجام بهتری داشته است (۲۱). این ابزار ساده و سریع است که به مقدار و حجم غذا توجهی نداشته و تنها مصرف کردن یا نکردن غذاها را در نظر می‌گیرد. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط دریافت غذاهای فراوری شده و خطر ابتلا به NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد.

## • مواد و روش‌ها

### طراحی مطالعه و شرکت کنندگان

این مطالعه مقطعی روی ۲۰۰ شرکت‌کننده مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد که بر اساس نتایج فیبرواسکن، ۱۳۳ نفر با استئاتوز CAP (Controlled Attenuation Parameter) بالاتر از ۲۶۳ dB/m (گراید ۲ و بالاتر) مبتلا به NAFLD و ۶۷ نفر با درجه ی استئاتوز کمتر از ۲۶۳ dB/m، بدون NAFLD شناخته شدند (۲۲). شرکت‌کنندگان از پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی ایران وارد مطالعه شدند و تمامی آن‌ها حداقل ۱۸ سال و حداکثر ۷۰ سال سن داشتند و تشخیص دیابت نوع ۲ در آن‌ها تأیید شده بود. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱) طول مدت ابتلا به دیابت بیشتر از ۲ سال، ۲) نمایه توده بدنی (BMI) بیشتر از ۲۳، ۳) عدم مصرف زیاد الکل، ۴) عدم ابتلا به سایر اختلالات مزمن و حاد کبدی، بیماریهای صفراوی، بیماری‌های خود ایمنی شناخته شده و اختلالات ارثی مؤثر بر وضعیت کبد مانند بیماری ذخیره ای آهن، مس و ...، عدم ابتلا به سرطان، بیماری التهابی مزمن، بیماری کلیوی، نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد، ۵) عدم بارداری و شیردهی در زنان، ۶) عدم تزریق انسولین یا داروهای محرک ترشح انسولین، ۷) عدم سوء مصرف مواد و یا مصرف داروهای ضدالتهاب و مؤثر بر کبد مانند الازپاین، آمیودارون، تیازولیدین دیون و ...، کورتیکو استروئیدها و هورمون‌ها و ۸) عدم پیروی از رژیم کاهش وزن و نداشتن کاهش وزن بیش از ۱۰٪ در ۶ ماه گذشته. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم تمایل به همکاری و عدم تکمیل پرسشنامه و سایر اندازه‌گیری‌ها تا انتها بوده است. رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از تمامی شرکت‌کنندگان دریافت شد. این پژوهش در کمیته اخلاق انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تأیید قرار گرفته است.

(IR.SBMU.NNFTRI.REC.1400.010).

### جمع‌آوری داده‌ها

اطلاعات مورد نیاز در مورد سابقه سیگار کشیدن، مصرف الکل، استفاده از مکمل‌ها و داروها، و مدت زمان ابتلا به دیابت از افراد پس از ورود به مطالعه، از طریق مصاحبه حضوری و تکمیل پرسشنامه جمع‌آوری شد. استئاتوز کبدی و فیروز با استفاده از روش الاستوگرافی ترانزیتی (Fibroscan®) (Echosens, Paris, France) اندازه‌گیری شدند (۲۳). سطح سرمی گلوکز ناشتا با استفاده از اتوانالایزر اندازه‌گیری شد. وزن افراد با دقت ۱۰۰ گرم با ترازو Seca و قد آن‌ها در حالت ایستاده، بدون کفش با پاشنه‌ها و باسن چسبیده به دیوار، به وسیله‌ی

قدسنج Seca با دقت ۰/۱ سانتی متر اندازه‌گیری شد. پرسشنامه بسامد خوراک ۱۶۸ آیتمی با انجام مصاحبه حضوری برای افراد تکمیل گردید و بر اساس طبقه بندی NOVA دریافت غذاهای فراوری شده برآورد شد (۲۴).

غذاهای فراوری نشده یا حداقل فراوری شده (NOVA 1) شامل شیر و تخم‌مرغ، میوه‌ها و سبزیجات، چای و قهوه و غلات و آجیل‌ها می‌باشد. گروه دوم (NOVA 2) یا غذاهای نسبتاً فراوری شده شامل مواد آشپزی مانند خامه، کره، نمک و شکر است. غذاهای فراوری شده مانند پنیر، نوشیدنی‌های تخمیری، پروتئین‌های حیوانی و غذاهای خانگی در گروه سوم (NOVA 3) قرار می‌گیرند. در نهایت غذاهای فوق فراوری شده (NOVA 4) شامل پروتئین‌های فراوری شده، نان و غلات صبحانه، نوشیدنی‌های شیرین و گازدار، آبمیوه‌های صنعتی، شیرینی و شکلات، سس‌ها و چیپس و پفک و اسنک‌ها در این گروه قرار می‌گیرند.

### تحلیل آماری

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (SD (Standard deviation) و متغیرهای کیفی به صورت تعداد و درصد گزارش گردید. برای مقایسه متغیرهای پیوسته بین دو گروه (بیماران دیابتی مبتلا به کبد چرب و بیماران دیابتی بدون کبد چرب) از آزمون تی مستقل (Independent T test) استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی (مانند جنسیت و وضعیت سیگار کشیدن) بین دو گروه از آزمون Chi-squared استفاده گردید. در تحلیل مصرف مواد غذایی، تفاوت‌های میانگین دریافت کالری و طبقه بندی های NOVA با استفاده از آزمون تی مستقل ارزیابی شدند. ارتباط بین خطر ابتلا به NAFLD و دریافت غذاهای فوق فراوری شده (درصد از کالری کل) با استفاده از رگرسیون لجستیک سنجیده شد. مدل‌های رگرسیونی برای تعدیل اثرات متغیرهای مداخله‌گر به شرح زیر تنظیم شدند: مدل ۱ برای سن و جنسیت تعدیل شد، مدل ۲ برای سن، جنسیت، انرژی دریافتی و نمایه توده بدنی (BMI) تعدیل شد و مدل ۳ برای سن، جنسیت، انرژی دریافتی، BMI، مدت زمان ابتلا به دیابت، قند خون ناشتا و امتیاز استئاتوز (CAP) تعدیل گردید. نسبت‌های شانس OR (Odds ratio) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI: Confidence interval) گزارش شدند. سطح معنی‌داری برای تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و تمامی آزمون‌ها به صورت دوطرفه (Two-tailed) انجام شد.

## • یافته‌ها

ویژگی‌های اولیه شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن شرکت‌کنندگان حدود ۵۲ سال بود و هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. توزیع جنسیتی نیز تفاوت معناداری نداشت و وضعیت سیگار کشیدن نیز در دو گروه مشابه بود. با این حال، تفاوت‌های معناداری در BMI مشاهده شد، به طوری که افراد گروه NAFLD نمایه توده بدنی بالاتری نسبت به گروه بدون NAFLD داشتند ( $P < 0.001$ ). علاوه بر این، نمره CAP که نشان‌دهنده استئاتوز کبدی است، در گروه NAFLD به طور معنی‌داری بالاتر بود ( $P < 0.001$ )، که این امر، نشان‌دهنده تجمع بیشتر چربی در کبد این افراد است.

همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، تفاوت معنی‌داری در میزان کالری دریافتی بین دو گروه وجود نداشت. با این حال، تفاوت معنی‌داری در مصرف غذاهای فوق فراوری

شده (NOVA 4) مشاهده شد: گروه NAFLD ( $360 \pm 619$  گرم در روز) در مقایسه با گروه بدون NAFLD ( $245 \pm 526$  گرم در روز) به طور معناداری بیشتر از غذاهای فوق فراوری شده مصرف می‌کردند ( $P = 0.032$ ). علاوه بر این، مصرف غذاهای فراوری شده (NOVA 3) نیز در گروه NAFLD ( $98 \pm 172$  گرم در روز) در مقایسه با گروه بدون NAFLD ( $58 \pm 141$  گرم در روز) بیشتر بود ( $P = 0.006$ ).

ارتباط بین دریافت UPF و خطر ابتلا به NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ در سه مدل مختلف با استفاده از رگرسیون لجستیک تحلیل شد و نتایج در جدول ۳ نشان داده شده است. خطر ابتلا به NAFLD در بالاترین سهک UPF در مقایسه با سهک اول در تمامی مدل‌ها به طور معناداری بالاتر بود. در مدل تعدیل‌شده نهایی (مدل ۳)، خطر ابتلا به NAFLD، در افرادی که از نظر دریافت UPF در بالاترین سهک بودند؛  $3/23$  (با فاصله اطمینان  $95\%$ :  $1/22-8/63$ ) بیشتر از افرادی بود که در سهک اول قرار داشتند ( $P = 0.019$ ).

جدول ۱. ویژگی‌های اولیه شرکت‌کنندگان مطالعه شامل دو گروه مبتلایان به دیابت و کبد چرب و مبتلایان به دیابت بدون کبد چرب

| P value  | بیماران دیابتی بدون کبد چرب<br>نفر ۶۷ | بیماران دیابتی مبتلا به کبد چرب<br>نفر ۱۳۳ | تمام شرکت‌کنندگان<br>نفر ۲۰۰ |                              |
|----------|---------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ۰/۹۷۱    | $52/24 \pm 9/75$                      | $52/19 \pm 9/07$                           | $52/21 \pm 9/28$             | سن                           |
| ۰/۰۶۳    | ۳۷/۳۰                                 | ۵۵/۷۸                                      | ۹۲/۱۰۸                       | جنس (مرد/زن)                 |
| ۰/۷۷۵    | ۱۱                                    | ۲۴                                         | ۳۵                           | سیگار کشیدن                  |
| $<0.001$ | $26/17 \pm 3/42$                      | $30/07 \pm 4/06$                           | $28/77 \pm 4/27$             | نمایه توده بدنی ( $kg/m^2$ ) |
| ۰/۱۴۴    | $9/75 \pm 6/77$                       | $8/47 \pm 5/26$                            | $8/89 \pm 5/82$              | مدت ابتلا به دیابت (سال)     |
| $<0.001$ | $247/67 \pm 21/66$                    | $320/75 \pm 33/01$                         | $296/27 \pm 45/54$           | میزان استئاتوز (CAP)         |
| ۰/۸۴۶    | $149/79 \pm 60/81$                    | $150/53 \pm 59/23$                         | $149/95 \pm 59/62$           | قند خون ناشتا (mg/dL)        |

مقادیر با آزمون Student t-test آنالیز شده و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده اند.

متغیرهای کیفی با آزمون chi-squared آنالیز شده و به صورت تعداد گزارش شده اند.

جدول ۲. دریافت غذایی شرکت‌کنندگان مطالعه شامل دو گروه مبتلایان به دیابت و کبد چرب و مبتلایان به دیابت بدون کبد چرب

| P value | بیماران دیابتی بدون کبد چرب<br>نفر ۶۷ | بیماران دیابتی مبتلا به کبد چرب<br>نفر ۱۳۳ | تمام شرکت‌کنندگان<br>نفر ۲۰۰ |                                                   |
|---------|---------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|
| ۰/۵۶۹   | $250/14 \pm 703/08$                   | $2436/75 \pm 756/47$                       | $2458/66 \pm 737/51$         | کالری دریافتی (kcal/d)                            |
| ۰/۶۱۷   | $2338/45 \pm 860/92$                  | $2238/39 \pm 1171/44$                      | $2272/25 \pm 1074/03$        | غذاهای فراوری نشده یا حداقل فراوری (NOVA 1) (g/d) |
| ۰/۱۸۰   | $33/68 \pm 26/29$                     | $40/16 \pm 34/79$                          | $37/99 \pm 32/27$            | غذاهای نسبتاً فراوری شده (NOVA 2) (g/d)           |
| ۰/۰۰۶   | $141/98 \pm 58/87$                    | $172/92 \pm 98/38$                         | $162/56 \pm 88/22$           | غذاهای فراوری شده (NOVA 3) (g/d)                  |
| ۰/۰۳۲   | $526/05 \pm 245/33$                   | $619/41 \pm 360/73$                        | $588/13 \pm 328/98$          | غذاهای فوق فراوری شده (NOVA 4) (g/d)              |

متغیرها با آزمون Student t-test آنالیز شده و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده اند.

**جدول ۳.** ارتباط خطر ابتلا به کبد چرب غیرالکلی و دریافت غذاهای فوق فراوری شده (درصد از کالری کل) در بیماران مبتلا به دیابت

| P trend | سپک ها                |                       |           |                                                 |
|---------|-----------------------|-----------------------|-----------|-------------------------------------------------|
|         | سپک سوم               | سپک دوم               | سپک اول   |                                                 |
|         | $> ۴۲/۶۰\%$           | $۳۱/۳۷ - ۴۲/۶۰$       | $< ۳۱/۳۷$ | درصد کالری حاصل از دریافت غذاهای فوق فراوری شده |
| ۰/۰۰۶   | ۳/۴۲<br>(۱/۴۵ - ۸/۰۶) | ۰/۹۷<br>(۰/۴۷ - ۲/۰۲) | مرجع      | مدل ۱                                           |
| ۰/۰۱۸   | ۳/۲۴<br>(۱/۲۸ - ۸/۲۱) | ۰/۸۲<br>(۰/۳۶ - ۱/۸۶) | مرجع      | مدل ۲                                           |
| ۰/۰۱۹   | ۳/۲۳<br>(۱/۲۷ - ۸/۲۲) | ۰/۸۱<br>(۰/۳۵ - ۱/۸۷) | مرجع      | مدل ۳                                           |

نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک محاسبه گردید.

مدل ۱: تعدیل شده برای سن و جنس

مدل ۲: تعدیل شده برای سن، جنس، انرژی دریافتی، نمایه توده بدنی

مدل ۳: تعدیل شده سن، جنس، انرژی دریافتی، نمایه توده بدنی، مدت ابتلا به دیابت، قند خون ناشتا و امتیاز استاتوز

## • بحث

نتایج این مطالعه شواهد قابل توجهی را ارائه می‌دهند که مصرف غذاهای فوق فراوری شده ارتباط معناداری با افزایش خطر ابتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ دارد. به‌طور خاص، یافته‌های ما نشان می‌دهند که افراد در سپک سوم دریافت غذاهای فوق فراوری شده، به طور معنی‌داری، ۳/۲۳ برابر بیشتر از افراد در سپک اول در معرض خطر ابتلا به NAFLD قرار دارند که با تعدیل عوامل مخدوش‌کننده سطح معنی‌داری نتایج تغییری نداشت. این ارتباط نشان می‌دهد که تأثیر غذاهای فوق فراوری شده بر سلامت کبد فراتر از عوامل خطری مانند چاقی و مقاومت به انسولین است و می‌تواند در پیشرفت NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ نقش داشته باشد.

نتایج ما با مطالعات قبلی که ارتباط مصرف بالای غذاهای فوق فراوری شده با خطر بیماری NAFLD را نشان داده‌اند، هم‌راستاست. مطالعه ای در سال ۲۰۲۴ روی ۱۴۳۰۷۳ نفر از شرکت‌کنندگان در بیوبانک انگلستان انجام شد که در آن رابطه ی بین مصرف UPF ها و ابتلا به موارد شدید NAFLD (بستری شدن و مرگ) بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان داد به ازای هر ۱۰٪ افزایش در مصرف UPF ها، افزایش قابل توجهی در موارد شدید NAFLD ایجاد می‌گردد. ضریب خطر (Hazard ratio) ۱/۲۶ در این مطالعه به دست آمد که با مطالعه ما اختلاف زیادی دارد که می‌تواند به دلیل عدم در نظر گرفتن موارد NAFLD خفیف در مطالعه‌ی آنها باشد (۱۹). در مطالعه ای دیگر، Liu و همکاران، ۶۵۴۵ فرد را بر اساس نسبت وزنی مصرف غذاهای فوق فراوری شده به چهار چارک تقسیم کردند که در رگرسیون لجستیک، نسبت خطر ۱/۸۳ برای NAFLD در چارک چهارم نسبت به چارک اول به دست آمد. تجزیه و

تحلیل های بعدی نشان داد که کیفیت پایین رژیم غذایی، چربی اشباع بالا و مصرف غلات فراوری شده تا حدی واسطه ارتباط بین UPF و NAFLD است (۲۵). مطالعات دیگر نیز وجود ارتباط بین مصرف UPF ها و ایجاد NAFLD را تأیید کرده‌اند (۲۶، ۲۷). با این حال، HRهای گزارش شده، از نتیجه ی مطالعه ما کمتر بودند که این می‌تواند به دو دلیل باشد. نخست آنکه از حجم نمونه‌ی بیشتری برخوردار بودند که این خود در فاصله اطمینان نسبتاً بزرگ ما (۱/۲۷ - ۸/۲۲) مشخص است. علت بعدی استفاده از روش هایی با دقت کمتر مانند سونوگرافی و یا شدت بیماری در تشخیص NAFLD است که در سایر مطالعه ها استفاده شده است که می‌تواند باعث شود نتایج، کمتر از مقدار اصلی گزارش شوند. در یک فراتحلیل در سال ۲۰۲۳، مصرف بالای UPF ها با NAFLD ارتباط داشت. با این حال ناهمگنی ۸۹٪ وجود داشت که نشان از تفاوت بالا در متدولوژی مطالعات انجام شده دارد (۱۶). این تفاوت بالا در متدولوژی تحقیقات انجام شده نیز می‌تواند علت تفاوت در ضرایب خطر به دست‌آمده باشد.

چندین عامل ممکن است ارتباط بین NAFLD و غذاهای فوق فراوری شده را توضیح دهند. مهمترین عوامل چاقی و مقاومت به انسولین می‌باشند. چگالی بالای انرژی در این مواد و پروفایل چربی آنها می‌تواند باعث اضافه وزن و چاقی شود (۱۷). علاوه بر این، نیترات‌های موجود در UPF ها می‌توانند به نیتروزامین‌ها تبدیل شوند، که مقاومت به انسولین و دیابت را تشدید می‌کنند (۲۹، ۲۸). با این وجود، در نتایج ما حتی پس از تعدیل مدت زمان دیابت و نمایه توده بدنی، این ارتباط بالا حفظ شد. بنابراین احتمال می‌رود عوامل دیگری نقش داشته باشند. محتوای بالای چربی‌های اشباع‌شده و کربوهیدرات‌های فراوری‌شده در غذاهای فوق فراوری شده تولید چربی جدید (د)

NAFLD مرتبط بوده‌اند و در درمان نیز استفاده می‌شوند (۴۰). عدم وجود این مواد در غذاهای فوق فراوری شده یکی دیگر از عواملی است که می‌تواند در ارتباط این مواد با ایجاد NAFLD نقش داشته باشد.

این مطالعه چندین نقطه قوت دارد، از جمله استفاده از ابزار ارزیابی رژیم غذایی معتبر (NOVA) برای طبقه‌بندی سطح فرآوری غذاها، محدود کردن جمعیت مورد بررسی به افراد مبتلا به دیابت که اثر عوامل مخدوش‌کننده را بسیار کاهش می‌دهد و همچنین استفاده از Fibroscan که دقت بالایی در تشخیص میزان استئاتوز دارد. با این حال، محدودیت‌هایی نیز وجود دارد که باید مورد توجه قرار گیرد. اولاً، طراحی مقطعی مطالعه امکان استنتاج علت‌مندی را نمی‌دهد. اگرچه ارتباط مشاهده شده بین مصرف غذاهای فوق فراوری شده و NAFLD قابل توجه است، مطالعات طولی لازم است تا مشخص شود که آیا مصرف بالای این غذاها می‌تواند از علل پیشرفت NAFLD باشد. علاوه بر این، ما از داده‌های خوداظهاری در مورد رژیم غذایی استفاده کردیم که ممکن است تحت تأثیر اشتباهات یادآوری یا عدم دقت قرار گیرد. مطالعات آینده می‌توانند از روش‌های دقیق‌تری برای اندازه‌گیری مصرف غذایی استفاده کنند تا این یافته‌ها را تأیید کنند. در نهایت اینکه مهمترین محدودیت این مطالعه حجم نمونه نسبتاً پایین نسبت به سایر مطالعات انجام شده است.

### نتیجه‌گیری

به طور کلی این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف بالای غذاهای فوق فراوری شده با افزایش خطر ابتلا به NAFLD در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مرتبط است. این یافته‌ها بر اهمیت مداخلات غذایی برای کاهش مصرف غذاهای فوق فراوری شده در مدیریت دیابت و NAFLD تأکید می‌کند. برای تأیید این نتایج و بررسی مکانیزم‌های زیربنایی آن، مطالعات طولی با حجم نمونه‌های بزرگتری لازم است.

نووی لیپوژنز) را تحریک کرده و در صورت مصرف زیاد، می‌تواند منجر به رسوب تری‌گلیسریدها در داخل کبد شود. علاوه بر این، مصرف بالای فروکتوز که معمولاً با مصرف UPF همراه است، می‌تواند باعث افزایش رسوب چربی در کبد شود (۳۱، ۳۰). فروکتوز با افزایش بیان مسیرهای لیپوژنی، چربی‌زایی را افزایش داده و همچنین با کاهش اسیل‌کارتینین، اکسیداسیون اسیدهای چرب را مختل می‌کند. در نتیجه، همراهی فروکتوز با رژیم حاوی چربی زیاد می‌تواند باعث ایجاد NAFLD شود (۳۲). مورد دیگر این است که UPFها معمولاً فاقد فیبر هستند که به‌طور طبیعی از رسوب چربی در کبد جلوگیری می‌کند. مصرف بالای فیبر به حفظ میکروبیوم سالم روده کمک می‌کند که از التهاب مزمن و آسیب کبدی محافظت می‌کند (۳۳). مواد افزودنی در UPFها مانند شیرین‌کننده‌های مصنوعی و مونوسدیم گلوتامات با NAFLD در ارتباط بوده‌اند (۳۵، ۳۴). همچنین بیسفنول آ که در بسته‌بندی UPFها استفاده می‌شود نیز با افزایش بروز NAFLD همراه بوده است (۳۶).

التهاب در بیماران مبتلا به NAFLD بسیار شایع است و مواد مغذی پیش التهابی موجود در UPFها، مانند چربی‌های کل، چربی‌های اشباع‌شده و چربی‌های ترانس، می‌توانند این وضعیت را تشدید کنند و به بروز NAFLD کمک نمایند (۱۹). همچنین، رابطه مثبتی بین سطح پروتئین واکنشی C سرم (CRP: C-reactive protein) و مصرف UPFها وجود دارد که نشان می‌دهد ممکن است این غذاها با التهاب سیستمیک مرتبط باشند، که می‌تواند نقش مهمی در شروع NAFLD ایفا کند (۳۷، ۳۸). مطالعات تجربی همچنین نشان داده‌اند که مصرف بیش از حد UPFها می‌تواند به طور منفی بر میکروبیوم روده تأثیر بگذارد و رشد میکروارگانیسم‌هایی را که التهاب ایجاد می‌کنند، تشدید کند و احتمالاً از طریق محور روده-کبد، NAFLD را تشدید نماید (۱۹). کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها مانند کاروتنوئیدها، پلی‌فنول‌ها، روی، ویتامین E و... با افزایش ریسک

## References

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):205-14.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-23.
4. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531-44.
5. Nasr P, Ignatova S, Kechagias S, Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2018;2(2):199-210.
6. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2020;50(9):1038-47.
7. Yang KC, Hung HF, Lu CW, Chang HH, Lee LT, Huang KC. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

- with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance. *Sci Rep*. 2016;6:27034.
8. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24).
  9. Dong Q, Majumdar G, O'Meally RN, Cole RN, Elam MB, Raghoebar R. Insulin-induced de novo lipid synthesis occurs mainly via mTOR-dependent regulation of proteostasis of SREBP-1c. *Mol Cell Biochem*. 2020;463(1-2):13-31.
  10. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64.
  11. Byrne CD, Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(6):1155-61.
  12. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801.
  13. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr*. 2019;22(5):936-41.
  14. Marino M, Puppo F, Del Bo C, Vinelli V, Riso P, Porrini M, et al. A Systematic Review of Worldwide Consumption of Ultra-Processed Foods: Findings and Criticisms. *Nutrients*. 2021;13(8).
  15. Almarashd MI, Algonaiman R, Alharbi HF, Almujaaydil MS, Barakat H. Relationship between Ultra-Processed Food Consumption and Risk of Diabetes Mellitus: A Mini-Review. *Nutrients*. 2022;14(12).
  16. Henney AE, Gillespie CS, Alam U, Hydes TJ, Cuthbertson DJ. Ultra-Processed Food Intake Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(10).
  17. Elizabeth L, Machado P, Zinocker M, Baker P, Lawrence M. Ultra-Processed Foods and Health Outcomes: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020;12(7).
  18. Fan R, Wang J, Du J. Association between body mass index and fatty liver risk: A dose-response analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):15273.
  19. Zhang YF, Qiao W, Zhuang J, Feng H, Zhang Z, Zhang Y. Association of ultra-processed food intake with severe non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study of 143073 UK Biobank participants. *J Nutr Health Aging*. 2024;28(10):100352.
  20. Grinshpan LS, Eilat-Adar S, Ivancovsky-Wajcman D, Kariv R, Gillon-Keren M, Zelber-Sagi S. Ultra-processed food consumption and non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and insulin resistance: A systematic review. *JHEP Rep*. 2024;6(1):100964.
  21. Moubarac JC, Parra DC, Cannon G, Monteiro CA. Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. *Curr Obes Rep*. 2014;3(2):256-72.
  22. De Ledingham V, Vergniol J. Transient elastography (fibroscan). *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2008;32(6):58-67.
  23. Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis: An acceptable alternative for liver biopsy. *Fibroscan: an acceptable alternative for liver biopsy. Hepat Mon*. 2011;11(3):157-8.
  24. Mirmiran P, Esfahani FH, Mehrabi Y, Hedayati M, Azizi F. Reliability and relative validity of an FFQ for nutrients in the Tehran lipid and glucose study. *Public health nutrition*. 2010;13(5):654-62.
  25. Liu Z, Huang H, Zeng Y, Chen Y, Xu C. Association between ultra-processed foods consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based analysis of NHANES 2011-2018. *Br J Nutr*. 2023;130(6):996-1004.
  26. Zhang S, Gan S, Zhang Q, Liu L, Meng G, Yao Z, et al. Ultra-processed food consumption and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in the Tianjin Chronic Low-grade Systemic Inflammation and Health Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2022;51(1):237-49.
  27. Zhao L, Zhang X, Martinez Steele E, Lo CH, Zhang FF, Zhang X. Higher ultra-processed food intake was positively associated with odds of NAFLD in both US adolescents and adults: A national survey. *Hepatol Commun*. 2023;7(9).
  28. Kim Y, Keogh J, Clifton P. A review of potential metabolic etiologies of the observed association between red meat consumption and development of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015;64(7):768-79.
  29. Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Emamat H, Hekmatdoost A. Red and Processed Meat Intake in Relation to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Risk: Results from a Case-Control Study. *Clin Nutr Res*. 2022;11(1):42-9.
  30. Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The Impact of Macronutrient Intake on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *Front Nutr*. 2021;8:640557.
  31. Walhin JP, Gonzalez JT, Betts JA. Physiological responses to carbohydrate overfeeding. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(4):379-84.
  32. Inci MK, Park SH, Helsley RN, Attia SL, Softic S. Fructose impairs fat oxidation: Implications for the mechanism of western diet-induced NAFLD. *J Nutr Biochem*. 2023;114:109224.
  33. Perez-Montes de Oca A, Julian MT, Ramos A, Puig-Domingo M, Alonso N. Microbiota, Fiber, and NAFLD: Is There Any Connection? *Nutrients*. 2020;12(10).
  34. Collison KS, Maqbool Z, Saleh SM, Inglis A, Makhoul NJ, Bakheet R, et al. Effect of dietary monosodium glutamate on trans fat-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res*. 2009;50(8):1521-37.
  35. Emamat H, Ghalandari H, Tangestani H, Abdollahi A, Hekmatdoost A. Artificial sweeteners are related to non-alcoholic fatty liver disease: Microbiota dysbiosis as a novel potential mechanism. *EXCLI J*. 2020;19:620-6.
  36. Dallio M, Diano N, Masarone M, Gravina AG, Patane V, Romeo M, et al. Chemical Effect of Bisphenol A on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17).
  37. Vivi ACP, Azevedo-Silva TR, Neri D, Strufaldi MWL, Lebrao CW, Fonseca FLA, et al. Association between ultraprocessed food intake and C-reactive protein levels in preterm and term infants. *Nutrition*. 2022;99-100:111649.

38. Lane MM, Lotfaliany M, Forbes M, Loughman A, Rocks T, O'Neil A, et al. Higher Ultra-Processed Food Consumption Is Associated with Greater High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentration in Adults: Cross-Sectional Results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutrients*. 2022;14(16).
39. Vahid F, Rahmani D, Hekmatdoost A. The association between dietary antioxidant index (DAI) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) onset; new findings from an incident case-control study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;41:360-4.
40. Ferramosca A, Di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. *World J Gastroenterol*. 2017;23(23):4146-57.

## Associations between Ultra-processed Foods and Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-sectional Study

Alikhani A<sup>1</sup>, Seraj A<sup>1</sup>, Kakoiennejad M.H<sup>2</sup>, Poustchi H<sup>3</sup>, Yari Z<sup>4\*</sup>

1- Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Associate professor, Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- \*Corresponding author: Assistant professor, Department of Nutrition Research, National Nutrition and Food Technology Research Institute and Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Email: Zahrayari\_nut@yahoo.com

Received 15 Dec, 2024

Accepted 18 Jan, 2025

**Background and Objectives:** Non-alcoholic fatty liver disease is closely associated with metabolic disorders such as obesity and type 2 diabetes. This study investigated the relationship between ultra-processed food consumption and development of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with type 2 diabetes.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study, 200 individuals with type 2 diabetes were included; of which, 133 had non-alcoholic fatty liver disease and 67 did not, based on Fibroscan results. Dietary intake was assessed using food frequency questionnaire and processed food consumption was estimated using NOVA classification system. Demographic and clinical data were collected as well. Logistic regression models were used to assess the association between ultra-processed food intake and the risk of developing non-alcoholic fatty liver disease.

**Results:** Body mass index was significantly higher in people with non-alcoholic fatty liver disease ( $p < 0.001$ ). Although no significant differences were seen in total calorie intake between the groups, individuals with non-alcoholic fatty liver disease had significantly higher consumptions of ultra-processed (NOVA 4) ( $p = 0.006$ ) and processed foods (NOVA 3) ( $p = 0.032$ ). Logistic regression analysis indicated that higher ultra-processed food intake was significantly associated to an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with type 2 diabetes. After adjusting for all confounding factors, the risk of non-alcoholic fatty liver disease in individuals in the highest tertile of ultra-processed food intake was more than 3 times higher than those in the first tertile of ultra-processed food intake (OR = 3.23, 95% CI: 1.27, 8.22,  $p = 0.019$ ).

**Conclusion:** This study has detected that consumption of ultra-processed foods is associated to an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in individuals with type 2 diabetes, indicating the importance of diet managing in liver health.

**Keywords:** Ultra-processed foods, Diabetes, Fatty liver, Steatosis