مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال بیست و یکم، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵، صفحات ۳۴-۲۳

بررسی ارتباط مستقل و توأمان اضافه وزن و چاقی و ابتلا به بیماری کبد چرب متابولیک با خطر ده ساله بیماری قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

نریمان نادری[۱]، مهسا فرد شریفی[۲]، درسا اله وردی[۲]، حسین پوستچی[۳]، زهرا یاری[۴]

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

۲- دانشجوی کارشناسی علوم تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

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

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

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۳/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۵/۱۴

چکیده

سابقه و هدف: دیابت نوع ۲ (T2DM)، چاقی و بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک (MASLD) با افزایش خطر بیماری قلبی عروقی آترواسکلروتیک (ASCVD) در ارتباط هستند. با این حال، نقش مستقل و تعاملی چاقی و MASLD در افزایش خطر ده‌ساله ASCVD در بیماران مبتلا به دیابت به‌خوبی روشن نشده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۲۰۰ بیمار مبتلا به T2DM مراجعه‌کننده به کلینیک غدد بیمارستان دکتر شریعتی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. بر اساس نتایج فیبرواسکن، بیماران به دو گروه دارای MASLD و فاقد MASLD تقسیم شدند. شاخص توده بدنی (BMI) و خطر ده‌ساله ASCVD با استفاده از معادلات Pooled Cohort ACC/AHA محاسبه شد. داده‌ها با رگرسیون لجستیک و تعدیل برای سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت تحلیل گردید.

یافته‌ها: در مجموع، در ۶۶/۵٪ از بیماران MASLD تشخیص داده شد. بیماران دارای MASLD نسبت به گروه فاقد MASLD، میانگین بالاتری از BMI (۳۰/۰۷ kg/m^2 در مقابل ۲۶/۱۷؛ P<۰/۰۰۱)، کلسترول تام و LDL، و امتیاز خطر ده‌ساله ASCVD (۸/۲۹ ٪ در مقابل ۵/۹۶ ٪؛ P= ۰/۰۲۳) داشتند. در مدل تعدیل‌شده، چاقی (aOR = ۳/۵۲؛ ۹۵٪CI: ۱/۳۸ − ۸/۹۵) و MASLD (aOR = ۳/۵۸؛ ۹۵٪CI: ۱/۷۱ − ۷/۴۹) هر دو به‌طور مستقل با خطر بالای ASCVD (≥۷٫۵٪) همراه بودند. همچنین داشتن اضافه وزن و چاقی همزمان با ابتلا به MASLD به ترتیب با افزایش ۳/۱۱ برابری و ۴/۴۴ برابری خطر بالای ASCVD همراه بود.

نتیجه‌گیری: MASLD و چاقی، هریک به‌صورت مستقل و هم افزا، خطر ده‌ساله بالای ASCVD را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌دهند. این یافته‌ها بر اهمیت شناسایی و کنترل MASLD و چاقی در مدیریت کاردیومتابولیک بیماران دیابتی تأکید دارند.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۲، MASLD، چاقی، خطر ده‌ساله ASCVD، بیماری قلبی عروقی

پیام‌های اصلی

- خطر دیس لیپیدمی و اضافه وزن و چاقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو با بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک بالاتر از همتایان بدون بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک است.
- ابتلا به اضافه وزن و چاقی به طور مستقل با افزایش خطر ده ساله بیماری های قلبی آترواسکلروتیک همراه است.
- ابتلا به بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک خطر ده ساله بیماری های قلبی آترواسکلروتیک را به طور معنی داری افزایش می‌دهد.
- ابتلا همزمان به اضافه وزن یا چاقی و بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک اثرات هم افزایی در افزایش خطر ده ساله بیماری های قلبی آترواسکلروتیک دارند.

• مقدمه

دیابت نوع دو T2DM (diabetes mellitus type 2) به عنوان یک چالش فزاینده در سلامت جهانی مطرح است و شیوع آن در گستره‌های گوناگون جغرافیایی، روندی نگران‌کننده را نشان می‌دهد. این اختلال متابولیک مزمن، که با مقاومت به انسولین، کمبود نسبی این هورمون و در نتیجه هایپرگلیسمی پایدار مشخص می‌گردد، میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است (۱, ۲). پیش‌بینی می‌شود با توجه به عواملی همچون سالمندی جمعیت، گسترش شهرنشینی، افزایش شیوع چاقی و کم‌تحرکی، آمار این بیماری در دهه‌های آتی رشد چشمگیری یابد (۳).

بیماری‌های قلبی-عروقی آترواسکلروتیک ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) علت اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی زودرس در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو محسوب می‌شوند (۴). این بیماران در معرض خطر بالای پیشرفت سریع تظاهرات گوناگون ASCVD، شامل بیماری عروق کرونر (منجر به انفارکتوس میوکارد)، بیماری عروق مغزی (منجر به سکته مغزی ایسکمیک) و بیماری شریان‌های محیطی قرار دارند (۵). این افزایش خطر، پدیده‌ای چندعاملی و ناشی از برهم‌کنش عواملی پیچیده مانند هایپرگلیسمی مزمن، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی، پرفشاری خون، وضعیت پیش‌التهابی و اختلال عملکرد اندوتلیال می‌باشد (۶, ۷).

بیماری کبد چرب مرتبط با اختلالات متابولیک MASLD (metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease) نیز به یک نگرانی فزاینده در حوزه سلامت عمومی مبدل گشته است. این بیماری، که مشخصه‌ی آن تجمع چربی در کبد و ارتباط تنگاتنگ با علائم متابولیک است، قادر است به آسیب‌های پیشرونده کبدی نظیر استئاتوهپاتیت مرتبط با اختلال متابولیک MASH (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis)، فیبروز، سیروز و نهایتاً کارسینوم هپاتوسلولار منجر گردد (۸). تشخیص MASLD نیازمند اثبات استئاتوز کبدی و وجود حداقل یکی از پنج عامل خطر قلبی-متابولیک شامل اضافه‌وزن یا چاقی، دیابت نوع دو، پرفشاری خون، دیس‌لیپیدمی، یا افزایش دور کمر می‌باشد (۹). اصطلاحات مربوط به این بیماری در گذر زمان دستخوش تحول شده است: از استئاتوهپاتیت غیرالکلی در دهه ۱۹۸۰، به بیماری کبد چرب غیرالکلی NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)، سپس بیماری کبد چرب مرتبط با اختلال عملکرد متابولیک MAFLD (Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease) در سال ۲۰۲۰، و در نهایت MASLD در سال ۲۰۲۳ (۱۰)؛ این تغییر در نام‌گذاری، که نشانگر پیشرفت در درک عوامل متابولیک زمینه‌ساز این بیماری کبدی است، توجه روزافزونی را به MASLD معطوف ساخته است. این معیار تشخیصی و همچنین تغییر نام، ماهیت MASLD را به عنوان یک اختلال متابولیک با تظاهرات کبدی و ارتباط عمیق با دیابت، برجسته می‌نماید.

شیوع MASLD در جمعیت‌های دارای بیماری‌های متابولیک هم‌زمان، بالا گزارش گردیده است. به طور خاص، شیوع MASLD در بیماران T2DM بسیار بالا (حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد) برآورد می‌شود، که آن را به یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های کبدی در این گروه از بیماران تبدیل نموده است (۱۱). رابطه بین T2DM و MASLD غالباً دوطرفه توصیف شده است: T2DM خطر بروز MASLD را افزایش می‌دهد و متقابلاً، MASLD با تشدید مقاومت به انسولین و اختلال در کنترل قند خون، می‌تواند سیر T2DM را وخیم‌تر نماید (۱۲).

افزون بر پیامدهای کبدی، شواهد اپیدمیولوژیک و بالینی فزاینده‌ای حاکی از آن‌اند که MASLD به‌عنوان یک عامل خطر مستقل و قابل‌توجه در بروز و پیشرفت ASCVD مطرح است؛ نقشی که حتی ممکن است فراتر از دیابت نوع ۲ یا سایر عوامل خطر سنتی قلبی-عروقی باشد. MASLD با افزایش قابل توجهی در خطر حوادث قلبی-عروقی کشنده و غیرکشنده همراه است؛ این ارتباط حتی پس از تعدیل برای عواملی نظیر چاقی، دیابت و سایر متغیرهای متابولیک، معنادار باقی می ماند (۱۰, ۱۳). همچنین، شدت بیماری کبدی، به‌ویژه وجود فیبروز پیشرفته، این خطر را تشدید می‌نماید. بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و NAFLD، در مقایسه با افراد فاقد NAFLD، بروز ده‌ساله ASCVD به‌مراتب بالاتری دارند (۸). مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ساز این ارتباط، پیچیده بوده و شامل التهاب سیستمیک و عروقی، استرس اکسیداتیو، دیس‌لیپیدمی آتروژنیک، مقاومت به انسولین کبدی، اختلال عملکرد اندوتلیال و ترشح هپاتوکین‌های پیش‌التهابی و پیش‌انعقادی می‌باشد (۱۴).

T2DM و MASLD با شیوع فزاینده اضافه‌وزن و چاقی مرتبط می‌باشند (۱۵, ۱۶). اضافه‌وزن، خصوصا با تجمع چربی احشایی، از طریق ایجاد اختلال در عملکرد بافت چربی، منجر

به تغییر در ترشح آدیپوکین‌ها، افزایش آزادسازی اسیدهای چرب آزاد و التهاب مزمن می‌گردد؛ این عوامل مجموعاً سیگنال‌دهی انسولین را مختل کرده و به هایپرگلیسمی کمک می‌نمایند (۱۷, ۱۸). چاقی به‌طور مستقل، یک عامل خطر عمده و قابل تعدیل برای ASCVD شناخته شده است. هر افزایش پنج واحدی در شاخص توده بدنی BMI (body mass index) با حدود ۱۲ درصد افزایش خطر نسبی بعضی حوادث قلبی-عروقی همراه است (۱۹). هر واحد افزایش در BMI، خطر این حوادث را در بیماران T2DM حدود ۳ درصد، مستقل از سایر عوامل خطر، افزایش می‌دهد (۲۰). چاقی، به‌ویژه نوع احشایی آن، با افزایش جریان اسیدهای چرب آزاد به کبد و تحریک لیپوژنز، تعادل اکسیداسیون و صادرات چربی را مختل کرده و موجب استئاتوز می‌گردد. مقاومت به انسولین مرتبط با چاقی نیز این روند را تشدید می‌نماید. بنابراین، چاقی یکی از عوامل کلیدی در بروز و پیشرفت MASLD، از استئاتوز ساده تا مراحل پیشرفته‌تر مانند استئاتوهپاتیت و فیبروز، محسوب می‌گردد (۲۱). پژوهش‌ها نشان داده‌اند که رژیم غذایی نقش کلیدی در کاهش چربی کبد و بهبود عوامل خطر قلبی - متابولیک دارد. به‌عنوان مثال، رژیم‌های کم‌کربوهیدرات به طور قابل‌توجهی شاخص‌های گلیسمی، وزن، دور کمر و پروفایل لیپیدی را در بیماران T2DM بهبود بخشیده‌اند (۲۲). علاوه بر این، راهنمایی‌های معتبر مانند AHA/ADA الگوهایی را توصیه می‌کنند که مصرف چربی‌های اشباع و قندهای افزوده را کاهش داده و جایگزین آن‌ها منابع چربی غیر اشباع (MUFA/PUFA)، غلات سبوس‌دار، میوه‌ها، سبزیجات و پروتئین بدون چربی هستند تا خطر ASCVD را کاهش دهند (۲۳).

با وجود مستندات قوی در خصوص ارتباطات دوجانبه بین دیابت نوع دو، MASLD، چاقی و ASCVD، تأثیر ترکیبی یا تعامل بالقوه بین وضعیت وزن بدن و MASLD بر خطر ASCVD، به‌ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، هنوز به‌طور کامل روشن نگردیده است (۱۰). یک پرسش کلیدی در ادبیات پژوهشی این است که آیا MASLD و چاقی هر یک به‌طور مستقل در افزایش خطر ده‌ساله ASCVD در بیماران دیابتی نقش ایفا می‌کنند، یا این اثرات عمدتاً ناشی از عوامل خطر متابولیک مشترک می‌باشند. برخی شواهد، نشان‌دهنده یک اثر هم‌افزاست؛ به این معنا که هم‌زمانی چاقی و MASLD منجر به افزایش چشمگیرتر خطر ASCVD نسبت به هر یک از این عوامل به‌تنهایی می‌گردد. با این حال، ماهیت دقیق این برهم‌کنش (افزایشی، هم‌افزا، یا تعدیل‌گر) در زمینه دیابت نوع دو، به‌ویژه با استفاده از امتیاز خطر ده‌ساله ASCVD، همچنان یک شکاف علمی نیازمند بررسی دقیق‌تر است (۲۴, ۲۵). در مطالعه حاضر، برای ارزیابی این ارتباطات از امتیاز خطر ده‌ساله ASCVD استفاده گردید. این شاخص ترکیبی مبتنی بر متغیرهای بالینی، به‌طور گسترده در مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی پذیرفته شده است و در یک طراحی مقطعی می‌تواند بینشی درباره سهم نسبی یا تعاملی عوامل خطری چون چاقی و MASLD فراهم آورد.

از منظر بالینی، روشن‌سازی این رابطه سه‌گانه بسیار مهم می‌باشد، زیرا بسیاری از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو هم‌زمان با چاقی و MASLD مواجه هستند. شناخت اینکه این عوامل به‌طور تجمعی چه تغییراتی در خطر ASCVD ایجاد می‌کنند، برای شناسایی زیرگروه‌های پرخطر و طراحی مداخلات هدفمند درمانی و پیشگیرانه، حیاتی است. MASLD در افراد غیرچاق (Lean MASLD) نشان داده است که این افراد نیز ممکن است در معرض افزایش خطر ASCVD باشند؛ یافته‌ای که بر اهمیت بررسی مستقل MASLD، صرف‌نظر از وضعیت وزنی، تأکید می‌ورزد (۲۶). شکاف دانشی موجود که مطالعه حاضر به آن پرداخته است، عبارتست از عدم بررسی هم‌زمان اثرات اضافه‌وزن/چاقی و کبد چرب به صورت مستقل و ترکیبی در بیماران مبتلا به T2DM، که این هم‌افزایی در مطالعات قبلی کمتر تحلیل شده یا مورد ارجاع صریح قرار گرفته است، همچنین پیش‌گویی ریسک ده‌ساله CVD، که در تحقیقات پیشین کمتر در این بیماران انجام شده است. لذا مطالعه حاضر با هدف اصلی بررسی ارتباط میان وضعیت وزن بدن، MASLD و امتیاز خطر ده‌ساله ASCVD در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو طراحی شد.

• مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و شرکت کنندگان

جامعه انتخاب شده برای این مطالعه مقطعی، ۲۰۰ فرد ۱۸-۷۰ ساله مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی تهران بودند که به روش نمونه‌گیری متوالی وارد مطالعه شدند. شرکت کنندگان بر اساس نتایج فیبرواسکن، ۱۳۳ نفر با CAP (Controlled Attenuation Parameter) بالاتر از ۲۶۳dB/m (گرید ۲ و بالاتر) مبتلا به MASLD و ۶۷ نفر با درجه استاتوز کمتر از ۲۶۳dB/m (گرید ۱ و بدون MASLD) شناخته شدند.

ملاک‌های ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱) طول مدت ابتلا به دیابت نوع ۲ بیش از دو سال، ۲) BMI بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، ۳) عدم ابتلا به سایر اختلالات حاد و مزمن کبدی، ۴) مصرف الکل، ۵) عدم ابتلا به سایر اختلالات مزمن، شامل بیماری‌های کلیوی، صفراوی، خود ایمنی و

اختلالات ارثی مؤثر بر وضعیت کبد مانند بیماری ذخیره‌ای آهن، ۶) عدم ابتلا به سرطان و بیماری های التهابی مزمن۷) عدم سابقه نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد، ۸) عدم بارداری و شیردهی در زنان، ۹) عدم مصرف انسولین یا داروهای محرک ترشح انسولین، ۱۰) عدم سوء مصرف مواد مخدر یا مصرف داروهای ضدافسردگی و ضدروان‌پریشی، ۱۱) عدم مصرف داروهای تأثیرگذار بر متابولیسم کبد یا مقاومت به انسولین، از جمله گلوکوکورتیکوئیدها، هورمون‌ها، تیازولیدین‌دیون‌ها، اپی‌نفرین، و سایر مهارکننده‌های آنزیمی مرتبط، ۱۲) عدم رژیم کاهش وزن اخیر، یا کاهش وزن بیش از ۱۰٪ در ۶ ماه گذشته و یا جراحی‌های خارج سازی بخشی از دستگاه گوارش، ۱۳) تمایل به همکاری و تکمیل پرسشنامه و سایر اندازه‌گیری‌ها. رضایت‌نامه آگاهانه کتبی از تمامی شرکت‌کنندگان دریافت شد. این مطالعه با کد اخلاق (IR.SBMU.NNFTRI.REC.1400.010) در کمیته اخلاق پژوهشی دانشکده تغذیه و صنایع غذایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تایید قرار گرفته است.

محاسبه حجم نمونه بر اساس فرمول $Z^2P(1-P)/d^2$ و با دقت ۷٪ انجام شد و در آن P بر اساس مطالعات موجود معادل ۴۰٪ در نظر گرفته شد (۲۷). حجم نمونه بر این اساس ۱۸۷ نفر محاسبه گردید که با احتساب ریزش نمونه ها، ۲۰۰ نفر وارد مطالعه شدند.

جمع‌آوری داده‌ها

اطلاعات مربوط به سابقه مصرف سیگار، الکل، مکمل‌ها و داروها، همچنین مدت زمان ابتلا به دیابت، پس از ورود افراد به مطالعه از طریق مصاحبه حضوری و تکمیل پرسش‌نامه جمع‌آوری شد. میزان استئاتوز و فیبروز کبدی با استفاده از الاستوگرافی ترانزیت (FibroScan®؛ Echosens, Paris, France) اندازه‌گیری گردید (۲۸). سطح سرمی گلوکز ناشتا با بهره‌گیری از اتوانالایزر تعیین شد. وزن شرکت‌کنندگان با حداقل پوشش و با استفاده از ترازوی دیجیتال Seca با دقت ۱۰۰ گرم، و قد آنان در وضعیت ایستاده، بدون کفش و با قرار گرفتن پاشنه‌ها و باسن در تماس با دیوار، به کمک قدسنج Seca با دقت یک سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. فرم کوتاه پرسشنامه بین‌المللی فعالیت بدنی (IPAQ: International Physical Activity Questionnaire) برای ارزیابی فعالیت بدنی شرکت کنندگان در طول ۷ روز گذشته استفاده شد (۲۹) و به صورت معادل متابولیکی تکلیف (MET) - دقیقه در هفته بیان شد. جهت ارزیابی رژیم غذایی شرکت کنندگان، سه یادآمد ۲۴ ساعت خوراک برای هر فرد تکمیل شد و با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای Nutritionist IV کالری دریافتی هر یک تعیین گردید.

خطر ده ساله ASCVD برای هر شرکت‌کننده با استفاده از معادلات تجمعی پیش‌بینی خطر (Pooled Cohort Equations) توصیه شده توسط کالج قلب آمریکا/انجمن قلب آمریکا (ACC/AHA) محاسبه گردید (۳۰). متغیرهای مورد استفاده در این محاسبه شامل سن، جنس، نژاد (که در این مطالعه برای تمامی شرکت‌کنندگان ایرانی، ضرایب مربوط به نژاد سفیدپوست در نظر گرفته شد)، فشار خون سیستولیک، سطح کلسترول تام و کلسترول HDL، سابقه دیابت، وضعیت فعلی سیگار کشیدن (بله/خیر) و درمان فشار خون بالا (بله/خیر) بودند. امتیاز خطر ۱۰ ساله به صورت درصد بیان شد و سپس شرکت‌کنندگان بر اساس این امتیاز به دو گروه کم‌خطر (کمتر از ۷٫۵٪) و پرخطر (۷٫۵٪ و بالاتر) طبقه‌بندی شدند (۳۱).

تحلیل آماری

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین ± انحراف معیار (SD: standard deviation) و متغیرهای کیفی به صورت تعداد و درصد (٪) گزارش گردید. برای مقایسه متغیرهای پیوسته مانند سن، خطر ۱۰ ساله ASCVD، فشار خون، سطوح چربی‌ها، قند خون ناشتا، میزان استئاتوز (CAP)، نمایه توده بدنی و مدت ابتلا به دیابت بین دو گروه بیماران دیابتی مبتلا به MASLD و بیماران دیابتی بدون MASLD از آزمون تی مستقل (Independent T test) استفاده شد. همچنین، برای مقایسه متغیرهای کیفی نظیر جنسیت، طبقه‌بندی خطر ۱۰ ساله ASCVD، وضعیت سیگار کشیدن، مصرف داروهای کاهنده فشارخون، مصرف آسپرین، مصرف استاتین‌ها و وضعیت وزنی بین دو گروه مذکور، از آزمون Chi-squared بهره گرفته شد. ارتباط بین BMI (دسته بندی به صورت: نرمال، اضافه وزن، چاقی) و خطر ده ساله ASCVD با استفاده از رگرسیون لجستیک چندمتغیره سنجیده شد. به طور مشابه، ارتباط بین ابتلا MASLD و خطر ده ساله ASCVD نیز با رگرسیون لجستیک ارزیابی گردید. مدل‌های رگرسیونی برای تعدیل اثرات متغیرهای مخدوش‌گر تنظیم شدند؛ مدل اول (خام) بدون تعدیل متغیرها بود و مدل دوم (تعدیل شده) برای سن، جنسیت و مدت زمان ابتلا به دیابت تعدیل شد. برای تحلیل ارتباط بین دسته‌بندی‌های نمایه توده بدنی و خطر ده ساله ASCVD، آزمون P برای روند (P for trend) نیز محاسبه گردید. نسبت شانس‌های OR (Odds Ratio) خام و تعدیل شده به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ CI (Confidence Interval) گزارش شدند. سطح معناداری برای تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد و تمامی آزمون‌ها به صورت دوطرفه (Two-tailed) انجام شد.

• یافته‌ها

مشخصات پایه شرکت‌کنندگان و مقایسه گروه‌ها

در این مطالعه مقطعی، ۲۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد، ۱۳۳ نفر (۶۶/۵ ٪) به MASLD (بر اساس معیار CAP بیشتر از ۲۶۳dB/m) مبتلا بودند و ۶۷ نفر (۳۳/۵٪) فاقد MASLD تشخیص داده شدند. میانگین سنی کل شرکت‌کنندگان ۹/۲۸ ± ۵۲/۲۱ سال بود و از نظر سنی، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به MASLD مشاهده نشد (به ترتیب ۹/۰۷ ± ۵۲/۱۹ سال در برابر ۹/۷۵ ± ۵۲/۲۴ سال؛ P= ۰/۹۷۱) (جدول ۱).

بیماران مبتلا به MASLD در مقایسه با گروه فاقد MASLD، به طور معنی‌داری امتیاز خطر ۱۰ ساله ASCVD بالاتری داشتند (به ترتیب ۷/۲۹ ± ۸/۲۹ در برابر ۵/۵۷ ± ۵/۹۶؛ P=۰/۰۲۳). همچنین، سطوح کلسترول تام (به ترتیب ۵۱/۷۵ ± ۱۵۳/۶۸میلی‌گرم در دسی‌لیتر در برابر ۳۵/۶۹ ± ۱۳۳/۵۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ P= ۰/۰۰۳) و کلسترول LDL (به ترتیب ۲۷/۷۷ ± ۷۷/۵۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در برابر ۲۳/۶۰ ± ۶۶/۳۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ P= ۰/۰۰۵) در گروه MASLD به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر بود. مطابق انتظار، میزان استئاتوز کبدی (CAP) در گروه MASLD به مراتب بیشتر از گروه فاقد MASLD گزارش شد (به ترتیب ۳۳ dB/m ± ۳۲۰/۷۵ در برابر ۲۱/۶۶ dB/m ± ۲۴۷/۶۷؛ P< ۰/۰۰۱). نمایه توده بدنی (BMI) نیز در بیماران مبتلا به MASLD به طور معنی‌داری بالاتر از افراد بدون MASLD بود (به ترتیب ۴/۰۶ ± ۳۰/۰۷ کیلوگرم بر متر مربع در برابر ۳/۴۲ ± ۲۶/۱۷ کیلوگرم بر متر مربع؛ P<۰/۰۰۱). بین دو گروه از نظر فشار خون سیستولیک، فشار خون دیاستولیک، کلسترول HDL، تری‌گلیسرید، قند خون ناشتا، مدت ابتلا به دیابت، کالری دریافتی روزانه و فعالیت بدنی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱).

در بررسی ویژگی‌های کیفی (جدول ۲)، توزیع شرکت‌کنندگان بر اساس طبقه‌بندی خطر ۱۰ ساله ASCVD بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان داد؛ به طوری که درصد افراد با خطر بالا (۷/۵ ٪≤ ASCVD) در گروه MASLD بیشتر بود (۴۴٪ در برابر ۲۴٪؛ P= ۰/۰۰۶). همچنین، وضعیت وزنی بین دو گروه به طور قابل توجهی متفاوت بود (P<۰/۰۰۱). در گروه MASLD، درصد افراد با وزن طبیعی کمتر (۹٪ در برابر ۴۹٪) و درصد افراد چاق بیشتر (۴۴٪ در برابر ۱۲٪) مشاهده شد. از نظر جنسیت، وضعیت استعمال دخانیات، مصرف داروهای کاهنده فشار خون، مصرف آسپرین و مصرف استاتین‌ها، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

جدول ۱. عوامل خطر بیماری های قلبی و عروقی شرکت کنندگان مطالعه شامل دو گروه مبتلایان به دیابت و کبد چرب و مبتلایان به دیابت بدون کبد چرب

متغیر	تمام شرکت کنندگان ۲۰۰ نفر	بیماران دیابتی مبتلا به MASLD ۱۳۳ نفر	بیماران دیابتی بدون MASLD ۶۷ نفر	P value
سن (سال)	۹/۲۸ ± ۵۲/۲۱	۹/۰۷ ± ۵۲/۱۹	۹/۷۵ ± ۵۲/۲۴	۰/۹۷۱
خطر ۱۰ ساله ASCVD	۷/۰۷ ± ۷/۵۷	۷/۲۹ ± ۸/۲۹	۵/۵۷ ± ۵/۹۶	۰/۰۲۳
فشارخون سیستولیک mmHg	۱۵/۰۴ ± ۱۲۳/۶۷	۱۴/۵۵ ± ۱۲۳/۱۴	۱۶/۰۴ ± ۱۲۴/۷۲	۰/۴۸۴
فشارخون دیاستولیک mmHg	۱۰/۰۲ ± ۷۷/۰۳	۱۰/۴۳ ± ۷۷/۸۶	۹/۰۲ ± ۷۵/۳۷	۰/۰۹۸
کلسترول تام (mg/dL)	۴۷±/۹۵ ۱۴۶/۶	۵۱/۷۵ ± ۱۵۳/۶۸	۳۵/۶۹ ± ۱۳۲/۵۲	۰/۰۰۳
کلسترول LDL (mg/dL)	۲۶/۸۹ ± ۷۳/۷۵	۲۷/۷۷ ± ۷۷/۵۵	۲۳/۶۰ ± ۶۶/۳۷	۰/۰۰۵
کلسترول HDL (mg/dL)	۱۲/۸۳ ± ۴۹/۴۶	۱۲/۵۱ ± ۴۹/۵۳	۱۳/۵۳ ± ۴۹/۳۱	۰/۹۱۱
تری گلیسرید (mg/dL)	۱۶۰/۱۷ ± ۱۶۷/۱۶	۱۷۳ ± ۱۷۹/۹۸	۱۲۸/۴۶ ± ۱۴۱/۶۹	۰/۱۱۱
قند خون ناشتا (mg/dL)	۵۹/۶۲ ± ۱۴۹/۹۵	۵۹/۲۲ ± ۱۵۰/۵۳	۶۰/۸۱ ± ۱۴۸/۷۹	۰/۸۴۶
میزان استئاتوز (CAP)	۴۵/۵۴ ± ۲۹۶/۲۷	۳۳ ± ۳۲۰/۷۵	۲۱/۶۶ ± ۲۴۷/۶۷	< ۰/۰۰۱
نمایه توده بدنی (kg/m2)	۴/۲۷ ± ۲۸/۷۷	۴/۰۶ ± ۳۰/۰۷	۳/۴۲ ± ۲۶/۱۷	< ۰/۰۰۱
مدت ابتلا به دیابت (سال)	۵/۸۲ ± ۸/۸۹	۵/۲۶ ± ۸/۴۷	۶/۷۷ ± ۹/۷۵	۰/۱۴۴
کالری دریافتی (kcal/d)	۷۷۱/۴ ± ۲۴۱۷/۵	۷۸۴/۸ ± ۲۴۰۱/۱	۷۴۹/۶ ± ۲۴۵۱/۱	۰/۷۸۸
فعالیت بدنی (MET-min/week)	۷۸۷/۶ ± ۷۶۱/۶	۶۹۵/۵ ± ۷۷۳/۶	۶۸۳/۳ ± ۷۳۸/۱	۰/۶۶۲

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

جدول ۲. ویژگی های اولیه شرکت کنندگان مطالعه شامل دو گروه مبتلایان به دیابت و کبد چرب و مبتلایان به دیابت بدون کبد چرب

متغیر	طبقه بندی	تمام شرکت کنندگان ۲۰۰ نفر	بیماران دیابتی مبتلا به MASLD ۱۳۳ نفر	بیماران دیابتی بدون MASL ۶۷ نفر	P value
جنسیت	خانم	۱۰۸ (۵۴٪)	۷۸ (۵۹٪)	۳۰ (۴۵٪)	
	آقا	۹۲ (۴۶٪)	۵۵ (۴۱٪)	۳۷ (۵۵٪)	۰/۰۶۳
خطر ۱۰ سال ASCVD	کم ۷/۵ >	۱۲۶ (۶۳٪)	۷۵ (۵۶٪)	۵۱ (۷۶٪)	
	زیاد ۷/۵ ≥	۷۴ (۳۷٪)	۵۸ (۴۴٪)	۱۶ (۲۴٪)	۰/۰۰۶
سیگار	بله	۳۵ (۱۷٪)	۲۴ (۱۸٪)	۱۱ (۱۶٪)	
	خیر	۱۶۵ (۸۳٪)	۱۰۹ (۸۲٪)	۵۶ (۸۴٪)	۰/۷۷۵
مصرف داروهای کاهنده فشارخون	بله	۱۴۸ (۷۴٪)	۹۷ (۷۳٪)	۵۱ (۷۶٪)	
	خیر	۵۲ (۲۶٪)	۳۶ (۲۷٪)	۱۶ (۲۴٪)	۰/۶۲۸
مصرف آسپرین	بله	۵۰ (۲۵٪)	۲۹ (۲۲٪)	۲۱ (۳۱٪)	
	خیر	۱۵۰ (۷۵٪)	۱۰۴ (۷۸٪)	۴۶ (۶۹٪)	۰/۱۴۱
مصرف استاتین ها	بله	۱۸ (۹٪)	۱۴ (۱۰٪)	۴ (۶٪)	
	خیر	۱۸۲ (۹۱٪)	۱۱۹ (۹۰٪)	۶۳ (۹۴٪)	۰/۲۸۸
وضعیت وزنی	نرمال	۴۵ (۲۲٪/۵)	۱۲ (۹٪)	۳۳ (۴۹٪)	
	اضافه وزن	۸۸ (۴۴٪)	۶۲ (۴۷٪)	۲۶ (۳۹٪)	<۰/۰۰۱
	چاقی	۶۷ (۳۳٪/۵)	۵۹ (۴۴٪)	۸ (۱۲٪)	

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

ارتباط بین وضعیت وزنی و خطر ۱۰ ساله ASCVD

جهت بررسی ارتباط بین وضعیت وزنی (بر اساس دسته‌بندی BMI) و خطر ۱۰ ساله بالای ASCVD (≤۷/۵ ٪)، از تحلیل رگرسیون لجستیک استفاده شد. همانگونه که در جدول ۳ مشاهده می شود، در مدل خام (مدل ۱)، بدون تعدیل برای متغیرهای مخدوش‌گر، ارتباط معنی‌داری بین دسته‌های BMI و خطر ASCVD مشاهده نشد (P for trend =۰/۱۲۱). با این حال، پس از تعدیل برای سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت (مدل ۲)، این ارتباط معنی‌دار گردید. در مدل تعدیل‌شده، افراد چاق در مقایسه با افراد دارای وزن طبیعی (گروه مرجع)، ۳/۵۲ برابر بیشتر در معرض خطر بالای ASCVD قرار داشتند (aOR = ۳/۵۲؛ ۹۵٪CI: ۱/۳۸ – ۸/۹۵). علاوه بر این، یک روند افزایشی معنی‌دار در خطر ASCVD با افزایش دسته‌های BMI مشاهده شد (P for trend =۰/۰۰۸).

ارتباط بین ابتلا به MASLD و خطر ۱۰ ساله ASCVD

ارتباط بین ابتلا به MASLD و خطر ۱۰ ساله بالای ASCVD (≤۷/۵ ٪) نیز با استفاده از رگرسیون لجستیک مورد بررسی قرار گرفت (جدول ۴). در مدل خام (مدل ۱)، ابتلا به MASLD با افزایش ۲/۴۶ برابری شانس داشتن خطر بالای ASCVD همراه بود (aOR = ۲/۴۶؛ ۹۵٪CI: ۱/۲۸ – ۴/۷۵؛ P=۰/۰۰۷). این ارتباط پس از تعدیل برای سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت (مدل ۲) همچنان معنی‌دار باقی ماند و حتی تقویت شد؛ به طوری که بیماران مبتلا به MASLD در مقایسه با افراد بدون MASLD، ۳/۵۸ برابر شانس بیشتری برای داشتن خطر بالای ASCVD نشان دادند (aOR = ۳/۵۸؛ ۹۵٪CI: ۱/۷۱ – ۷/۴۹؛ P= ۰/۰۰۱).

ارتباط بین اضافه وزن و چاقی و ابتلا به MASLD با خطر ۱۰ ساله ASCVD

جدول ۵ بیانگر ارتباط بین خطر ده ساله ASCVD و ابتلا همزمان به اضافه وزن یا چاقی و کبد چرب است که در آن بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ که BMI نرمال داشته یا مبتلا به MASLD نبودند به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شدند. در مدل خام نتایج حاکی از آن بود که بیماران مبتلا به MASLD دارای اضافه وزن و چاقی به ترتیب ۲/۲۹ برابر و ۲/۶۹ برابر بیشتر در معرض خطر بالای ASCVD قرار داشتند. این ارتباط پس از تعدیل عوامل مخدوشگر همچنان معنی‌دار باقی ماند، به

طوری که داشتن اضافه وزن و چاقی همزمان با ابتلا به MASLD به ترتیب با افزایش ۳/۱۱ برابری (CI: ۱/۴ – ۶/۹۳ ،۹۵٪؛ P= ۰/۰۰۵) و ۴/۴۴ (۱/۸۵ – ۱۰/۶۶ ،۹۵٪CI:؛ P= ۰/۰۰۱) برابری خطر بالای ASCVD همراه بود.

جدول ۳. ا ارتباط بین خطر ده ساله ASCVD و اضافه وزن و چاقی

	نمایه توده بدنی			P trend
	نرمال	اضافه وزن	چاقی	
مدل ۱	مرجع	۱/۴۱ (۰/۶۵ – ۳/۰۶)	۱/۸۸ (۰/۸۴ – ۴/۲)	۰/۱۲۱
مدل ۲	مرجع	۲/۱ (۰/۸۹ – ۴/۹۱)	۳/۵۲ (۱/۳۸ – ۸/۹۵)	۰/۰۰۸

نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک محاسبه گردید.
مدل ۱: خام، مدل ۲: تعدیل شده برای سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت.

جدول ۴. ارتباط بین خطر ده ساله ASCVD و ابتلا به کبد چرب

	متغیر	نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪	P value
مدل ۱	ابتلا به کبد چرب	۲/۴۶ (۲/۲۸ - ۴/۷۵)	۰/۰۰۷
مدل ۲		۳/۵۸ (۱/۷۱ – ۷/۴۹)	۰/۰۰۱

نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک محاسبه گردید.
مدل ۱: خام، مدل ۲: تعدیل شده برای سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت.

جدول ۵. ارتباط بین خطر ده ساله ASCVD و ابتلا همزمان به اضافه وزن یا چاقی و کبد چرب

	متغیر	نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪	P value
مدل ۱	ابتلا به کبد چرب و اضافه وزن	۲/۲۹ (۱/۱۱ - ۴/۷۵)	۰/۰۲۵
مدل ۲		۳/۱۱ (۱/۴ – ۶/۹۳)	۰/۰۰۵
مدل ۱	ابتلا به کبد چرب و چاقی	۲/۶۹ (۱/۲۶ - ۵/۷۵)	۰/۰۱۱
مدل ۲		۴/۴۴ (۱/۸۵ – ۱۰/۶۶)	۰/۰۰۱

نسبت خطر و فاصله اطمینان ۹۵٪ با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک محاسبه گردید.
مدل ۱: خام، مدل ۲: تعدیل شده برای سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت.

• بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط وزن بدن و ابتلا به MASLD با خطر پیش‌بینی‌شده ۱۰ ساله ASCVD در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد. یافته‌های مطالعه نشان داد بیماران MASLD در مقایسه با همتایان بدون MASLD، به طور معنی‌داری دارای BMI، امتیاز خطر ۱۰ ساله ASCVD، کلسترول تام و کلسترول LDL بالاتری بودند. یکی از اهداف کلیدی این مطالعه، ارزیابی ارتباط وضعیت وزنی با خطر ۱۰ ساله ASCVD بود که نتایج تحلیل رگرسیون لجستیک نشان داد پس از تعدیل برای متغیرهای مخدوش‌گر شامل سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت، خطر ASCVD در افراد چاق در مقایسه با افراد با وزن نرمال، به طور قابل توجهی بالاتر است. علاوه بر این، یک روند افزایشی معنی‌دار در خطر ASCVD با افزایش BMI مشاهده شد. این یافته تأیید می‌کند که چاقی، مستقل از سایر عوامل در نظر گرفته شده، یک عامل خطر مهم برای ASCVD در این جمعیت است. همچنین یافته دیگر مطالعه ارتباط مستقیم و معنی دار MASLD با خطر ۱۰ ساله ASCVD بود. نتایج نشان داد که ابتلا به MASLD، حتی پس از تعدیل برای سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت، با افزایش قابل توجه خطر بالای ASCVD همراه بود. این ارتباط قوی و معنی‌دار بر اهمیت MASLD به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران دیابتی، فراتر از عوامل خطر سنتی، تاکید دارد. وجود همزمان اضافه وزن و چاقی و MASLD خطر ASCVD را افزایش داد. بنابراین، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هم چاقی و هم ابتلا به MASLD به طور مستقل و هم افزا با افزایش خطر ۱۰ ساله ASCVD در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مرتبط هستند. این مشاهده با درک تثبیت‌شده‌ای مطابقت دارد که هم T2DM و هم

MASLD عوامل خطر مهم و مستقلی برای بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD) هستند. T2DM به تنهایی خطر بروز CVD را دو برابر می‌کند، همینطور CVD اغلب در افراد مبتلا به دیابت زودتر و شدیدتر رخ می‌دهد و علت اصلی بستری بیمارستانی و مرگ در این جمعیت است (۴).

یک متاآنالیز نشان داد که خطر CVD در بیماران مبتلا به MASLD و T2DM دو برابر بیماران مبتلا به T2DM به تنهایی بود (۳۲). مطالعه دیگری با استفاده از یک شبکه تحقیقاتی جهانی نشان داد که تشخیص هم‌زمان T2DM در افراد مبتلا به MASLD به طور قابل توجهی خطر حوادث جدی قلبی-عروقی، از جمله بیماری ایسکمیک قلبی (IHD) (نسبت خطر [HR] ۱/۳۹)، سکته مغزی ایسکمیک (HR= ۱/۴۵)، نارسایی قلبی (HR= ۱/۴۲) و فیبریلاسیون دهلیزی (HR= ۱/۰۹) را افزایش می‌دهد. و با در نظر گرفتن افراد مبتلا به T2DM، تشخیص MASLD با افزایش خطر مرگ‌ومیر به هر علت (HR= ۱/۱۱) و IHD (HR= ۱/۱۸) همراه بود (۳۳). MASLD همچنین به طور خاص با افزایش خطر سکته قلبی (MI) مرتبط شده است (۳۴).

داده‌های ما همچنین نشان داد که بیماران مبتلا به MASLD دارای سطوح بالاتری از کلسترول تام و کلسترول LDL بودند. وجود مقاومت به انسولین، یک مکانیسم بیماری‌زای اصلی MASLD و مشخصه بارز T2DM، نقش مهمی در تغییر متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین ایفا می‌کند. این امر معمولاً منجر به افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد و کلسترول LDL بالا می‌شود و به اختلالات متابولیک مانند دیس‌لیپیدمی و فشار خون بالا کمک می‌کند (۶, ۲۴). تحقیقات پیشین به طور خاص اشاره کرده‌اند که بیماران مبتلا به MASLD در زمینه دیابت، سطوح سرمی بالاتری از کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL داشتند (۳۵). دیس‌لیپیدمی، که معمولاً با سطوح بالای تری‌گلیسرید (TG) سرم و سطوح پایین کلسترول HDL-C مشخص می‌شود، در بیماران MASLD شایع است (۳۶). نشان داده شده است که شیوع MASLD با افزایش سطوح سرمی TG و LDL-C به طور خطی افزایش می‌یابد و برعکس، با افزایش سطوح HDL-C کاهش می‌یابد (۲۱). بنابراین، یافته مطالعه ما مبنی بر بالاتر بودن کلسترول تام و LDL در گروه MASLD با درک نقش MASLD در ایجاد پروفایل دیس‌لیپیدمی آتروژنیک هم‌راستاست.

این مطالعه نشان داد که بیماران مبتلا به MASLD دارای BMI بالاتری بودند و نسبت بیشتری از آنها در دسته چاق طبقه‌بندی می‌شدند. چاقی، یا آدیپوزوپاتی، به شدت با خطر T2DM و بیماری‌های همراه آن، از جمله MASLD، مرتبط است. افزایش BMI یک عامل مهم مرتبط با خطر CVD در نظر گرفته می‌شود (۱۵, ۳۷). تحلیل‌های تعدیل‌شده ما با نشان دادن اینکه چاقی به طور مستقل خطر ASCVD را در گروه مورد مطالعه ما ۳/۵۲ برابر افزایش می‌دهد، این موضوع را تأیید می‌کند. این یافته بر تأثیر قابل توجه چاقی بر سلامت قلبی-عروقی در بیماران T2DM تأکید می‌کند. تجمع چربی احشایی، به ویژه، ارتباط نزدیکی با بروز T2DM دارد و اغلب با فشار خون بالا و دیس‌لیپیدمی همراه است (۱۵).

نکته بسیار مهم این است که تحلیل‌های تعدیل‌شده ما نشان داد که MASLD به طور مستقل خطر ASCVD را ۳/۵۸ برابر افزایش می‌دهد، که از نظر شدت مشابه خطری است که چاقی به طور مستقل ایجاد می‌کند. این امر از اجماع رو به رشد در جامعه پزشکی حمایت می‌کند که MASLD یک عامل خطر مستقل برای CVD آترواسکلروتیک است (۱۰, ۳۸). در حالی که بحث‌هایی در مورد اینکه آیا MASLD به طور مستقل خطر CVD را فراتر از عوامل خطر سنتی افزایش می‌دهد وجود داشته است؛ برای مثال، دستورالعمل انجمن قلب اروپا (ESC) در سال ۲۰۲۱ بر اساس کوهورت بزرگی در ۲۰۱۹ در اروپا علیه این استقلال در زمینه MI استدلال کرد (۳۹)، انجمن قلب آمریکا (AHA) و سایر بررسی‌های سیستماتیک و متاآنالیزها تأکید می‌کنند که MASLD در واقع یک عامل خطر مستقل برای CVD آترواسکلروتیک است و حتی با در نظر گرفتن عوامل خطر سنتی، خطر MI را افزایش می‌دهد (۳۴, ۴۰). یافته مطالعه ما مبنی بر اینکه MASLD به طور مستقل خطر ASCVD را افزایش می‌دهد، حتی پس از تعدیل برای عواملی مانند BMI (که اغلب با MASLD و T2DM در هم تنیده است)، بر سهم متمایز آن در موربیدیتی قلبی-عروقی تأکید می‌کند. این نشان می‌دهد که MASLD از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب سیستمیک، اختلال عملکرد اندوتلیال، کواگولوپاتی و اختلالات در متابولیسم لیپید و لیپوپروتئین، اثرات پیش‌آتروژنیک اعمال می‌کند که همگی به تشکیل پلاک‌های آترواسکلروتیک کمک می‌کنند (۲۱).

جالب توجه است که مطالعه ما تفاوت‌های معنی‌داری در فشار خون، کلسترول HDL، تری‌گلیسرید، سطح گلوکز یا مدت زمان دیابت بین گروه‌های MASLD و غیر MASLD پیدا نکرد. در حالی که فشار خون بالا، دیس‌لیپیدمی (شامل تری‌گلیسرید بالا و HDL-C پایین) و گلوکز کنترل‌نشده، عوامل خطر تثبیت‌شده برای CVD هستند و اغلب با T2DM و MASLD مرتبط هستند (۲۱)، عدم وجود تفاوت‌های معنی‌دار در این پارامترها در گروه خاص مورد مطالعه ما قابل توجه است. این ممکن است نشان دهد که این عوامل خطر در هر دو گروه در

این جمعیت خاص T2DM به طور مشابه مدیریت یا کنترل شده‌اند، یا اینکه سایر عوامل مخدوش‌گر اندازه‌گیری‌نشده نقش داشته‌اند. عدم تفاوت در مدت زمان دیابت ممکن است به این معنی باشد که تأثیر نامطلوب MASLD بر خطر ASCVD در این گروه به شدت به زمان تشخیص دیابت وابسته نیست، یا اینکه تأثیر MASLD بر خطر CVD در طول مدت‌های مختلف دیابت مشهود است. علی‌رغم این یافته‌های خاص، خطر کلی بالاتر ASCVD در گروه MASLD، همراه با کلسترول تام و LDL و BMI بالاتر، همچنان به یک پروفایل کاردیومتابولیک متمایز و نامطلوب‌تر برای بیماران T2DM با MASLD هم‌زمان اشاره دارد.

مطالعه حاضر از چندین نقطه قوت برخوردار است. نخست، استفاده از فیبرواسکن (الاستوگرافی ترانزیت) به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی معتبر برای ارزیابی استئاتوز کبدی (MASLD) با بهره‌گیری از پارامتر CAP، دقت تشخیص را افزایش داده و نیاز به بیوپسی کبد را کاهش داده است. دوم، برآورد خطر ۱۰ ساله ASCVD بر اساس معادلات استاندارد Pooled Cohort Equations (مورد تأیید ACC/AHA)، امکان مقایسه‌پذیری نتایج با سایر مطالعات بین‌المللی را فراهم ساخته است. سوم، استفاده از رگرسیون لجستیک چندمتغیره با تعدیل برای متغیرهای مخدوش‌گر مهمی نظیر سن، جنس و مدت ابتلا به دیابت، ارزیابی دقیق‌تری از ارتباطات علّی احتمالی ارائه داده است. چهارم، تعریف دقیق معیارهای ورود و خروج، به یکدست‌سازی جمعیت مطالعه و کاهش سوگیری انتخاب کمک کرده است.

با این حال، مطالعه با محدودیت‌هایی نیز همراه است. مهم‌ترین آن، ماهیت مقطعی مطالعه است که امکان استنتاج رابطه علّی میان چاقی، MASLD و خطر ASCVD را محدود می‌کند. دوم، انجام پژوهش در یک مرکز واحد در تهران، تعمیم‌پذیری نتایج را به سایر جمعیت‌ها با ویژگی‌های متفاوت دموگرافیک یا دسترسی به خدمات سلامت محدود می‌سازد. سوم، استفاده از ضریب نژاد سفیدپوست در محاسبه خطر ASCVD، به‌دلیل فقدان الگوریتم‌های اختصاصی برای جمعیت ایرانی، ممکن است موجب کاهش دقت برآورد شود. چهارم، اگرچه تعدیل‌هایی انجام شده است، امکان تأثیر متغیرهای مخدوش‌گر اندازه‌گیری‌نشده مانند رژیم غذایی، فعالیت بدنی، عوامل ژنتیکی و وضعیت اقتصادی-اجتماعی همچنان وجود دارد. پنجم، با وجود اندازه‌گیری فیبروز کبدی، اثر شدت آن به‌عنوان یک متغیر مستقل یا تعدیل‌گر در تحلیل‌ها لحاظ نشده است، در حالی که فیبروز پیشرفته نقش مهمی در پیش‌آگهی بیماران مبتلا به MASLD دارد. نهایتاً، با وجود کفایت حجم نمونه برای تحلیل‌های اصلی، توان آماری برای تحلیل‌های زیرگروهی یا بررسی تعامل‌های پیچیده ممکن است محدود باشد.

نتیجه گیری

این مطالعه بار دیگر ارتباط معنادار بین MASLD و افزایش خطر ۱۰ ساله ASCVD را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تأیید می‌کند. یافته‌ها نشان می‌دهند که MASLD و چاقی هر دو به‌عنوان عوامل خطر مستقل و قابل‌تعدیل برای ASCVD در این جمعیت مطرح هستند. بیماران مبتلا به MASLD، در مقایسه با همتایان سالم، دارای BMI بالاتر، امتیاز خطر ASCVD بیشتر و سطوح بالاتر کلسترول تام و LDL بودند که بیانگر نمایه کاردیومتابولیک پرخطرتر آن‌هاست. این نتایج بر اهمیت شناسایی و مدیریت MASLD و چاقی در بیماران مبتلا به دیابت تأکید دارند. با توجه به شیوع بالای این وضعیت‌ها، غربالگری فعال MASLD در بیماران دارای اضافه‌وزن یا چاقی و به‌کارگیری مداخلات چندوجهی شامل اصلاح سبک زندگی، کاهش وزن و کنترل جامع عوامل متابولیک، می‌تواند به کاهش خطر بیماری‌های قلبی عروقی کمک کند. انجام مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بزرگ‌تر و جمعیت‌های متنوع‌تر برای تأیید این یافته‌ها و ارزیابی اثربخشی مداخلات هدفمند بر پیامدهای قلبی عروقی ضروری است.

• References

۱. Alfieri CM, Molinari P, Cinque F, Vettoretti S, Cespiati A, Bignamini D, et al. What Not to Overlook in the Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Nephrological and Hepatological Perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 25.14 (2024): 7728.

۲. Basevi V. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2011;34:S62 - S9.

۳. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature Reviews Endocrinology. ۲۰.۸۸-۹۸:(۲)۱۴;۱۸

۴. Qiao T, Luo T, Pei H, Yimingniyazi B, Aili D, Aimudula A, et al. Association between abdominal obesity indices and risk of cardiovascular events in Chinese populations with type 2 diabetes: a prospective cohort study. Cardiovascular Diabetology. 2022 Nov 1;21(1):225.

۵. Khawaja T, Nied M, Wilgor A, Neeland IJ. Impact of Visceral and Hepatic Fat on Cardiometabolic Health. Current Cardiology Reports. 2024;26:1297 - 307.

۶. Oh R, Kim G, Lee K-n, Cho SH, Kim JY, Kim S, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes: risk of heart failure. Cardiovascular Diabetology. 2024 Nov 1;23(1):391.

.۷ Roshanravan N, Tutunchi H, Parvizi R, Bastani S, Asghari Jafarabadi M, Faramarzi E, et al. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in healthcare professionals of Azar Cohort Study: A cross-sectional Study. Health Promot Perspect. 2024;14(2):161-7.

.۸ Michalopoulou E, Thymis J, Lampsas S, Pavlidis G, Katogiannis K, Vlachomitros D, et al. The Triad of Risk: Linking MASLD, Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes; From Pathophysiology to Treatment. Journal of Clinical Medicine. 2025 Jan 10;14(2):428.

.۹ Ganakumar V, Halebidu T, Goroshi M, Ghatnatti V. Diagnosis and Management of MASLD: An Metabolic Perspective of a Multisystem Disease. International Journal of Clinical Metabolism and Diabetes. 2024;1:45 - 57.

.۱۰ Platek AE, Szymańska A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a cardiovascular risk factor. Clinical and Experimental Hepatology. 2023;9:18 - ۷ .۹۲

.۱۱ Eskridge W, Cryer DR, Schattenberg JM, Gastaldelli A, Malhi H, Allen AM, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: The Patient and Physician Perspective. J Clin Med. 2.(۱۹)۱۲;۰۲۳

.۱۲ Ebeid A, Mokhtar F, Martinez-Lebron V, Park S, Degann S, Payano J, et al. Use of noninvasive fibrosis calculators in an urban diabetes center suggests a large burden of undetected advanced liver disease. BMC Endocrine Disorders. 2025 Feb 27;25(1):53.

.۱۳ Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J Hepatol. 2016;65(3):589-600.

.۱۴ Moon JH, Jeong S, Jang H, Koo BK, Kim W. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease increases the risk of incident cardiovascular disease: a nationwide cohort study. EClinicalMedicine. 2023;65:102292.

.۱۵ Nagao H, Kashine S, Nishizawa H, Okada T, Kimura T, Hirata A, et al. Vascular complications and changes in body mass index in Japanese type 2 diabetic patients with abdominal obesity. Cardiovascular Diabetology. 2013 Jun 18;12(1):88.

.۱۶ Mikolasevic I, Milić S, Turk Wensveen T, Grgic IH, Jakopčić I, Štimac D, et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? World Journal of Gastroenterology. 2016;22:9488 - 505.

.۱۷ Gao X, Chen T, Zhou F, Sun Y, Zhang J, Li X, et al. The association between different insulin resistance surrogates and all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Cardiovascular Diabetology. 2025 May 9;24(1):200.

.۱۸ Salavatizadeh M, Soltanieh S, Ataei Kachouei A, Abdollahi Fallahi Z, Kord-Varkaneh H, Poustchi H, et al. Association between dietary glycemic index and non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Endocrinology. 2023 Aug 22;14:1228072.

.۱۹ Zhao Y, Qie R, Han M, Huang S, Wu X, Zhang Y, et al. Association of BMI with cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(7):1976-84.

.۲۰ Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;143(21):e984-e1010.

.۲۱ Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Iida S, Katsuyama H. Metabolic-Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-Its Pathophysiology, Association with Atherosclerosis and Cardiovascular Disease, and Treatments. Int J Mol Sci. 2023 Oct 23;24(20):15473.

.۲۲ Luo W, Zhang J, Xu D, Zhou Y, Qu Z, Yang Q, et al. Low carbohydrate ketogenic diets reduce cardiovascular risk factor levels in obese or overweight patients with T2DM: A meta-analysis of randomized controlled trials. Front Nutr. 2022 Dec 13;9:1092031.

.۲۳ Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. 2021 dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2021;144(23):e472-e87.

.۲۴ Mellemkjær A, Kjær MB, Haldrup D, Grønbæk H, Thomsen KL. Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Eur J Intern Med. 2024;122:28-34.

.۲۵ Driessen S, Francque SM, Anker SD, Castro Cabezas M, Grobbee DE, Tushuizen ME, et al. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease and the heart. Hepatology. 2023 Dec 25:10-97.

.۲۶ Ferenc K, Jarmakiewicz-Czaja S, Sokal-Dembowska A, Stasik K, Filip R. Common Denominator of MASLD and Some Non-Communicable Diseases. Current Issues in Molecular Biology. 2024;46:6690 - 709.

.۲۷ Cho EEL, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. Gut. 2023;72(11):2138-48.

.۲۸ Chaudhary MYN, Jawwad M, Ismail M, Chaudhary MHN, Asghar A, Ahmed SA, et al. S2037 Comparative Diagnostic Accuracy of Fibrotouch and Fibroscan in Assessing Liver Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2024;119(10S).

.۲۹ Moghaddam MB, Aghdam FB, Jafarabadi MA, Allahverdipour H, Nikookheslat SD, Safarpour S .The Iranian Version of International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Iran: content and construct validity, factor structure, internal consistency and stability. World Appl Sci J. 2012;18(8):1073-80.

.۳۰ Zibaeenejad F, Mohammadi SS, Sayadi M, Safari F, Zibaeenezhad MJ. Ten-year atherosclerosis cardiovascular disease (ASCVD) risk score and its components among an Iranian population: a cohort-based cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):162.

.۳۱ Khan HW, Imran M, Khan S, Athar MH, Tahir HB, Ali I. 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Score Calculation in Out-Patient Department. Pakistan Armed Forces Medical Journal. 2024;74(5):1255-9.

.۳۲ Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, Hu XQ, Tang B, Poucke SV, et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(6):631-6.

.۳۳ Riley DR, Hydes T, Hernadez G, Zhao SS, Alam U, Cuthbertson DJ. The synergistic impact of type 2 diabetes and MASLD on cardiovascular, liver, diabetes-related and cancer outcomes. Liver Int. 2024;44(10):2538-50.

.۳۴ Lv Q, Zhao H. The association of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) with the risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2024;56(1):2306192.

.۳۵ Salavatizadeh M, Soltanieh S, Poustchi H, Yari Z, Shabanpur M, Mansour A, et al. Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with the odds of non-alcoholic fatty liver disease in people with type-2 diabetes. Frontiers in Nutrition. 2022 Nov 3;9:1037851.

.۳۶ Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci. 2000;45(10):1929-34.

.۳۷ Matsubayashi Y, Fujihara K, Khin L, Ferreira ED, Takabayashi S, Yamashita Y, et al. Association of changes in the type 2 diabetes and MASLD/related SLD status with risk of developing cardiovascular disease. Diabetes Obes Metab. 2025;27(4):2035-43.

.۳۸ Muzurović EM ,Peng CCH, Belanger MJ, Sanoudou D, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: a Review of Shared Cardiometabolic Risk Factors. Hypertension. 2022;79:1319 - 26.

.۳۹ Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, Duarte-Salles T, Prieto-Alhambra D, Ansell D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident acute myocardial infarction and stroke: findings from matched cohort study of 18 million European adults. Bmj. 2019;367:l5367.

N. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated fibrosis and cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes. World Journal of Cardiology. 2024;16:580 - 94.

Independent and Combined Association of Overweight and Obesity and Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) with 10-Year Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in Patients with Type 2 Diabetes

Naderi N[1], Fard-e-Sharifi M[2], Allahverdi D[2], Poustchi H[3], Yari Z[4]*

1. Student Research Committee, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. BSc student, Department of Clinical Nutrition and dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti 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 9 Jun, 2025 **Accepted 4 Aug, 2025**

Background and Objectives: Type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity, and metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD) are associated with an elevated risk of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). However, the independent and combined effects of obesity and MASLD on the 10-year ASCVD risk among individuals with T2DM remain poorly defined.

Materials & Methods: In this cross-sectional study, 200 patients with T2DM attending the endocrinology clinic at Dr. Shariati Hospital, Tehran, were enrolled. Based on Fibroscan results, patients were classified into MASLD and non-MASLD groups. Body mass index (BMI) and 10-year ASCVD risk were calculated using the ACC/AHA Pooled Cohort Equations. Multivariate logistic regression was performed, adjusting for age, sex, and diabetes duration.

Results: Overall, 66.5% of participants were diagnosed with MASLD. Compared to those without MASLD, patients with MASLD had significantly higher mean BMI (30.07 vs. 26.17; P<0.001), total and LDL cholesterol, and 10-year ASCVD risk scores (8.29% vs. 5.96%; P=0.023). In the adjusted model, both obesity (adjusted odds ratio [aOR] = 3.52; 95% CI: 1.38–8.95) and MASLD (aOR = 3.58; 95% CI: 1.71–7.49) were independently associated with high ASCVD risk (≥ 7.5%). In addition, being overweight and obese concurrent with having MASLD was associated with a 3.11-fold and 4.44-fold increase in the risk of ASCVD, respectively.

Conclusion: Both MASLD and obesity independently and synergistically increase the 10-year ASCVD risk in patients with T2DM. These findings highlight the importance of concurrent identification and management of MASLD and obesity in the cardiometabolic care of diabetic patients.

Keywords: Type two diabetes mellitus, MASLD, obesity, 10-year ASCVD risk, cardiovascular disease