

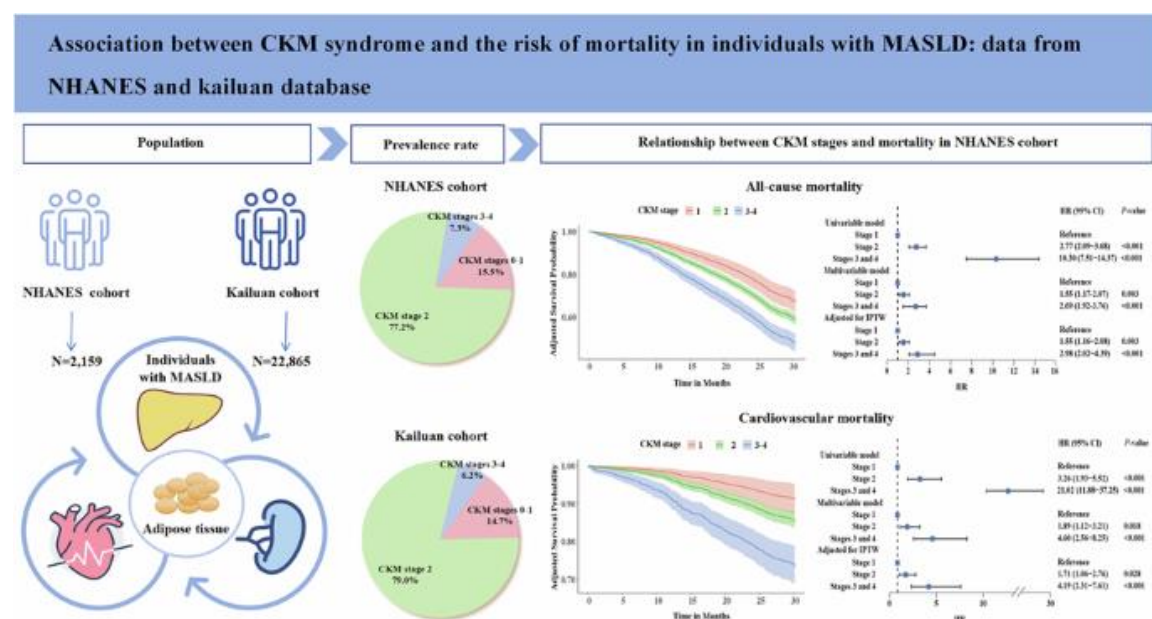
Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome is associated with increased mortality in individuals with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)

Qianqian Chen, Yixuan Zhu, Jingli Gao, Wenjing Ni, Shanghao Liu, Fajuan Rui, Xue Bai, Nan Geng, Rui Jin, Yuxiang Sun, Yijie Chen¹, Zhiwen Fan, Chao Wu, Xiaolong Qi, Junping Shi, Jie Li

Nature Medicine

Published: 21 November 2025

DOI: <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01195-w>



Abstract

Background: Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome is a systemic disorder characterized by pathophysiological interactions among metabolic risk factors. We aimed to determine the prevalence of CKM syndrome and investigate the association between CKM stages and mortality in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Methods: We extracted data on patients with MASLD from NHANES III and the Chinese Kailuan cohort, enrolling a total of 2159 and 22,865 patients, respectively. Hepatic steatosis was assessed by liver ultrasound. Participants were categorized into three groups according to CKM stages: 1, 2, and 3–4. Mortality was evaluated using the Cox proportional hazards model with or

without inverse probability of treatment weighting (IPTW). Results In NHANES III cohort, 84.5% MASLD patients meet the criteria for CKM stage 2 or higher, and 36.9% deaths are observed. CKM stages 3–4 is an independent risk factor for liver fibrosis after adjusting for confounding factors (aOR 2.24 95% CI: 1.14–4.40, $P = 0.019$). By using stage 1 as a reference, an increasing trend in all-cause mortality is shown in patients with higher stages (stage 2: aHR 1.55, 95% CI 1.17–2.07, $P = 0.003$; stages 3–4: aHR 2.69, 95% CI 1.92–3.76, $P < 0.001$), as well as for cardiovascular mortality during a follow-up of 50,895.4 person-years. Moreover, patients with stages 3–4 have the highest mortality risk among different stages across most subgroups. Similar results are validated in Kailuan cohort.

Conclusions: The majority of MASLD patients also have CKM syndrome. A significant increase in all-cause and cardiovascular mortality is associated with advancing CKM stages.

Το καρδιομεταβολικό–νεφρικό (cardiovascular–kidney–metabolic, CKM) σύνδρομο αποτελεί μια συστηματική διαταραχή και χαρακτηρίζεται από παθοφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, που περιλαμβάνουν την καρδιαγγειακή νόσο, τη χρόνια νεφρική νόσο, την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, η επίδραση του CKM συνδρόμου στην πρόγνωση των ασθενών με MASLD δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιοριστεί ο επιπολασμός του CKM συνδρόμου και να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ των σταδίων CKM και της θνητότητας σε ασθενείς με μεταβολικά σχετιζόμενη λιπώδη νόσο του ήπατος (MASLD). Αναλύθηκαν δεδομένα ασθενών με MASLD από τη μελέτη NHANES III και την κινεζική κοόρτη Kailuan, συμπεριλαμβάνοντας συνολικά 2.159 και 22.865 ασθενείς, αντίστοιχα. Η ηπατική στεάτωση εκτιμήθηκε με υπερηχογράφημα ήπατος. Οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το στάδιο CKM: 1, 2 και 3–4. Η θνητότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση του μοντέλου αναλογικών κινδύνων Cox, με ή χωρίς εφαρμογή inverse probability of treatment weighting (IPTW).

Στην κοόρτη NHANES III, το 84,5% των ασθενών με MASLD πληρούσε τα κριτήρια για CKM στάδιο ≥ 2 , ενώ παρατηρήθηκε θνητότητα 36,9%. Τα στάδια CKM 3–4 αποτέλεσαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ηπατική ίνωση (aOR 2,24, 95% CI: 1,14–4,40, $P = 0,019$). Με το στάδιο 1 ως ομάδα αναφοράς, διαπιστώθηκε προοδευτική αύξηση της ολικής θνητότητας σε υψηλότερα στάδια CKM (στάδιο 2: aHR 1,55, 95% CI: 1,17–2,07, $P = 0,003$ · στάδια 3–4: aHR 2,69, 95% CI: 1,92–3,76, $P < 0,001$), καθώς και της καρδιαγγειακής θνητότητας, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 50.895,4 ανθρωπο-ετών. Επιπλέον, οι ασθενείς με CKM στάδια 3–4 εμφάνισαν τον υψηλότερο κίνδυνο

θνητότητας μεταξύ των σταδίων, σε όλες σχεδόν τις υποομάδες. Παρόμοια αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και στην κοόρτη Kailuan.

Συμπερασματικά, η πλειονότητα των ασθενών με MASLD παρουσιάζει επίσης CKM σύνδρομο. Η προοδευτική αύξηση των σταδίων CKM σχετίζεται με σημαντική αύξηση της ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν το CKM σύνδρομο ως κρίσιμο προγνωστικό παράγοντα στην κλινική πορεία της MASLD και υπογραμμίζουν την ανάγκη για στοχευμένες παρεμβάσεις με σκοπό τον περιορισμό της εξέλιξής του.

Δήμητρα Λακιωτάκη

Ειδικευόμενη Γαστρεντερολογίας

Α'Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΑ «Λαϊκό»