

Coordonatori:  
**Dana Crișan, Bogdan Procopet**

# MASLD

Un concept nou  
pentru o boală veche

Lista autorilor .....	7
Mulțumiri.....	11
Prefață .....	13
O nouă nomenclatură: de la ficatul gras non-alcoolic (NAFLD) la steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice (MASLD) .....	15
<i>Rareș Crăciun, Bogdan Procopeș</i>	
MASLD – boală multisistemică, implicații cardiovasculare .....	21
<i>Laurențiu Stoicescu</i>	
Istoria naturală a steatozei hepatice metabolice.....	37
<i>Dana Crișan, Andreea Barb</i>	
MASLD – aspecte patogenetice particulare.....	46
<i>Valentin Militaru</i>	
Screeningul bolii hepatice steatozice asociate disfuncției metabolice .....	58
<i>Horia Ștefănescu, Oana Vaida, Mădălina-Gabriela Țăru</i>	
Ultrasonografia multiparametrică în MASLD .....	74
<i>Monica Platon Lușor, Mădălina-Gabriela Țăru</i>	
Imagistica secționară (CT, IRM) în MASLD.....	97
<i>Cosmin Caraiani</i>	
Teste serologice și scoruri în diagnosticul MASLD .....	105
<i>Lidia Munteanu, Tudor Cosma, Dana Crișan</i>	
Perspective de diagnostic în MASLD: metabolomica .....	126
<i>Dana Crișan, Lucreția Avram, Andreea Barb</i>	

Rolul biopsiei hepatice în diagnosticul MASLD .....	145
<i>Raluca Maria Hendea, Ioana Rusu</i>	
MASLD la pacienții normoponderali .....	164
<i>Dana Crișan, Andrei Motofelea, Tudor Cosma</i>	
Carcinomul hepatocelular asociat MASLD .....	179
<i>Liliana Dina</i>	
Particularități legate de hipertensiunea portală în boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice .....	197
<i>Bogdan Procopeț, Iulia Minciună, Oana Nicoară-Farcău</i>	
Traseul pacientului cu MASLD de la medic de familie la centru terțiar și abordarea multidisciplinară.....	208
<i>Horia Ștefănescu, Mihai Rătan</i>	
Obiective terapeutice în MASH.....	221
<i>Corina Radu, Irina Dragomir</i>	
Intervenții nutriționale la pacienții cu steatoza hepatică metabolică .....	234
<i>Bogdan Procopeț, Iulia Minciună</i>	
Chirurgia bariatrică în MASLD.....	264
<i>Nadim al Hajjaar, Lucreția Avram, Andra Ciocan</i>	
Endoscopia bariatrică în MASLD.....	284
<i>Cristian Tefas</i>	
Rolul medicației antidiabetice în MASLD .....	306
<i>Adriana Cavași</i>	

## O nouă nomenclatură: de la ficatul gras non-alcoolic (NAFLD) la steatoza hepatică asociată disfuncției metabolice (MASLD)

Rareș Crăciun, Bogdan Procopet

Odată cu creșterea vizibilității conceputului de ficat gras non-alcoolic (FGNA, eng. *non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) și amploarea epidemiologică a acestui fenomen, proporțional cu creșterea substanțială a prevalenței obezității și a patologiei dismetabolice (1), a intrat în discuție acuratețea nomenclurii acestei entități. În acest context, FGNA reprezintă epitomul unei denumiri problematice. Astfel, una dintre cele mai frecvente patologii hepatice are încetățenită o denumire de excludere (prefixul „non-”), cu potențial stigmatizant („gras”) și fără o trimitere către mecanismul fiziopatologic sau potențial evolutiv (2).

Pentru a înțelege actuala nomenclatură, precum și dezbaterile privind modificarea acesteia, este necesară o scurtă incursiune în istoria înțelegerii bolii hepatice și a felului în care s-a raportat la această problemă atât lumea științifică, cât și societatea în general. Prima descriere a steatozei hepatice aparține medicului londonez Thomas Addison, care în 1836 a descris „degenerescența grăsoasă a ficatului asociată consumului excesiv de alcool” (3). Spre deosebire de rigorile prezentului, descrierile secolului al XIX-lea nu ezitau să facă referire explicită la agenții etiologici, fără a se feri în emiterea unor judecăți de valoare asupra acestora. Prima stratificare etiologică a ficatului gras aparține omului de știință austriac Carl von Rokitansky, care descrie că acumularea morbidă de grăsime în ficat poate să apară, pe lângă tuberculoză, ca o consecință a unui „regim luxuriant și delăsător, la copiii îndopați cu mâncare sau la cei ce beau fără măsură” (4,5). Această descriere sugerează pentru prima dată dihotomia etiologică a ficatului gras: alcoolică și asociată obezității. Totuși, accepțiunea generală până în perioada interbelică a fost că boala hepatică avansată este de regulă o consecință a consumului excesiv de alcool (stigmă ale cărei consecințe pot fi vizibile până astăzi), în timp ce steatoza hepatică asociată patologiei metabolice este o afecțiune

indolentă, fără consecințe semnificative (5). Asocierea dintre steatoza hepatică prezentă în diabetul zaharat și potențialul evolutiv spre ciroză a fost pentru prima dată sugerată de anatomopatologul american Charles Connor, în articolul publicat în 1938 intitulat „Infiltrarea grasă a ficatului și dezvoltarea cirozei la pacienții cu diabet și alcoolism cronic” (6). Următoarele decenii au alocat un rol minor în cercetarea axei patologice metabolice – boală hepatică avansată, recunoașterea *per se* a acestei probleme apărând abia în anii 1980. Anul 1980 a marcat și introducerea în lexiconul curent a termenului de FGNA și steatohepatită non-alcoolică, de către echipa de la Mayo Clinic condusă de Ludwig A (7). Incidental sau nu, aceste denumiri corespund temporal unei perioade a nomenclaturilor „negative” în hepatologie, descoperirea recentă a unei hepatopatii cronice virale (actual hepatita cronică virală C), purtând de-a lungul anilor '80 denumirea de hepatită virală non-A, non-B (8). După anul 2000 s-a constatat o creștere exponențială a vizibilității FGNA, impactul prognostic asupra dezvoltării cirozei hepatice, hepatocarcinomului și amplificarea statusului dismetabolic devenind o certitudine, iar incidența în creștere au adus FGNA printre cele mai importante probleme de sănătate publică (1).

Astfel, în scurt timp, un diagnostic de excludere cu o nomenclatură imperfectă a ajuns să devină una dintre principalele cauze ale afecțiunilor hepatice cronice. Termenul „non-alcoolic” are inconvenientul că nu face referire la substratul etiologic al bolii, fiind doar o expresie antitetice față de boală hepatică alcoolică. În plus, utilizarea unei negații în definiție transformă un spectru continuu al consumului de alcool (de la abținere completă la consum la risc) într-o variabilă categorială, excluzând așadar nuanțele impuse de scenariile în care agenții etiologici ai ficatului „gras” se întrepătrund. Nu în ultimul rând, a fost semnalată problematica utilizării termenului de „gras” (eng. *fatty*), care ar putea genera un grad de stigmatizare, având consecințe imprevedibile pe termen lung, odată cu prevalența în creștere a bolii. Dincolo de aspectele de dialectică a semanticii termenului de FGNA, această definiție generează și o serie de inconveniente practice, în special în scenariile de cercetare. Astfel, spectrul intermediar de pacienți cu steatoză hepatică cu etiologie mixtă, dismetabolică și asociată consumului de alcool, care nu îndeplinesc *sensu stricto* nici criteriile pentru FGNA nici pentru boală hepatică asociată consumului de alcool la risc ajung să fie excluși din ambele scenarii de

cercetare, deși reprezintă o proporție considerabilă a pacienților întâlniți în practica clinică curentă.

Aceste probleme au fost pentru prima dată semnalate în mod formal de un consens de experți în anul 2020, care a propus înlocuirea termenului de FGNA cu ficat gras asociat disfuncției metabolice (eng. *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease – MAFLD*), care reprezintă o denumire „pozitivă” și care permite, cel puțin parțial, corectarea neajunsurilor definiției anterioare (9). Deși s-a născut în urma unui consens al celor mai importante nume din domeniu, această ajustare a nomenclaturii a fost imediat văzută ca o soluție de compromis. Luând în calcul amploarea epidemiologică și alocarea unor bugete de cercetare tot mai ample către FGNA, nevoia unei schimbări în profunzime a devenit evidentă, fiind rezumată ingenios de către Vlad Ratziu într-un editorial care parafrazează celebra piesă din 1965 a lui Bob Dylan, *The times they are a-changin’ (for NAFLD as well)* (10).

În consecință, în anul 2020, societățile multinaționale de studiu al bolilor hepatice, alături de organizațiile care apără drepturile pacienților, au inițiat demersurile de revizuire a denumirii și opțiunilor de definire ale FGNA. Acest proces a constat într-o serie de etape succesive, cu implicarea tuturor părților, de la experți în cercetare, la reprezentanți ai pacienților, sănătate publică și industrie. Obiectivul principal al acestui demers selecția unei noi nomenclaturi respectând următoarele 6 principii („cei 6 A”) (2):

1. Afirmativ (eng. *Affirmative*): non-stigmatizant și cu o viziune respectuoasă asupra celorlalte ramuri ale medicinei;
2. Acurat (eng. *Accurate*) în descrierea patologiei;
3. Adaptabil (eng. *Adaptable*): să furnizeze o platformă care să permită integrarea cunoștințelor acumulate în trecut, prezent și viitor;
4. Adoptabil (eng. *Adoptable*): simplu, clar, inteligibil și ușor de tradus;
5. Aplicabil (eng. *Applicable*) tuturor pacienților și întregului spectru de vârstă (de la populația pediatrică la cea adultă);
6. Capabil (eng. *Able*) să ia în calcul componenta asociată consumului de alcool.

Rezultatele acestor demersuri au fost prezentate în premieră în cadrul congresului anual al Societății Europene pentru Studiul Ficatului (*European Association*

for the Study of the Liver – EASL) din iunie 2023, de la Viena (11). Pentru redefinirea conceptuală a FGNA s-a utilizat un proces de tip Delphi (similar celor utilizate în redactarea majorității ghidurilor medicale), definind consensul ca o majoritate de peste 67%. La acest demers au participat peste 250 de membri din peste 50 de țări, aproape trei sferturi (74%) dintre participanți fiind de acord că terminologia utilizată anterior era deficitară, atât datorită utilizării termenului „non-alcoolic”, cât și datorită termenului de „ficat gras”.

Așadar, pentru a cuprinde întreg spectrul etiologic, precum și pentru a crește corespondența dintre definiție și modificările lezionale, termenul de „ficat gras” a fost înlocuit de „ficat steatozic”. Acest termen se referă strict la modificările anatomopatologice, nu cuprinde elemente stigmatizante și poate fi aplicabil de-a lungul întregului spectru etiologic (de la pur-metabolic la boală hepatică asociată consumului de alcool). În plus, s-a decis menținerea termenului de „steatohepatită” cu o accepțiune nemodificată, această entitate reprezentând o etapă importantă în progresia și caracterul evolutiv al bolii și implicit fiind utilă în diferitele scenarii de cercetare (12).

În ceea ce privește înlocuirea termenului de „non-alcoolic”, consensul a stabilit că se impune utilizarea termenului de „metabolic”. Totuși, înlocuirea „non-alcoolic” cu „metabolic” trebuie nuanțată. Utilizarea sintagmei „asociat disfuncției metabolice” spre deosebire de „boală hepatică metabolică” este importantă pentru diferențierea de anumite hepatopatii genetice (tezaurismoze) incluse generic în rândul bolilor hepatice metabolice. Înlocuirea FGNA cu ficatul steatotoc asociat disfuncției metabolice (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD*), respectiv a steatohepatitei non-alcoolice cu steatohepatita asociată disfuncției metabolice (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis – MASH*) este valabilă pentru pacienții care nu sunt consumatori de alcool sau au un consum redus de alcool (<20 g alcool/zi pentru femei, respectiv <30 g alcool/zi pentru bărbați). Pentru pacienții care au o etiologie mixtă a bolii hepatice, conștând în consum moderat de alcool (20-50 g/zi pentru femei, respectiv 30-60 g/zi pentru bărbați) și elemente de risc metabolic s-a propus utilizarea termenului de boală hepatică alcoolică asociată disfuncției metabolice (*metabolic dysfunction-associated alcoholic liver disease – abreviat MetALD*). Spectrul bolii hepatice steatozice conform noii nomenclaturi este redat în Figura 1.

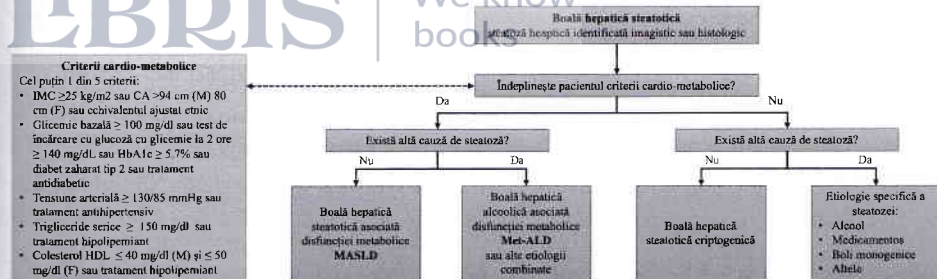


Figura 1. Spectrul nomenclurii bolii hepatice steatozice, tradus și adaptat (11)

IMC – indice de masă corporală; CA – circumferință abdominală

Înlocuirea unei negații cu un element pozitiv („metabolic”), a dus și modificarea definiției MASLD, care pe lângă prezența *per se* a steatozei hepatice, trebuie să includă elemente de risc metabolic definite anterior, precum: suprapondere sau obezitate, glicemie bazală modificată sau diabet, hipertensiune arterială, hipertrigliceridemie sau hipoHDLcolesterolemie (13).

Tranziția la o formă de nomenclură modernă, care să permită o definiție pozitivă, cu o corespondență între denumire, etiologie și substrat fiziopatologic, fără elemente stigmatizante, ar putea să accelereze progresele într-un domeniu în care până la acest moment nu există biomarkeri specifici sau ținte terapeutice validate, în ciuda unei prevalențe extrem de mari. În acest context, se impune utilizarea unitară, atât în practica clinică, cât și în scenariile de cercetare a noilor definiții propuse în 2023, respectiv a acronimelor MASLD, MASH și MetALD.

## Bibliografie

1. Wai-Sun Wong, V.; Ekstedt, M.; Lai-Hung Wong, G.; Hagström, H. Changing Epidemiology, Global Trends and Implications for Outcomes of NAFLD. *J. Hepatol.* 2023, doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.036.
2. EASL, AASLD, A. A Call for Unity: The Path towards a More Precise and Patient-Centric Nomenclature for NAFLD. *J. Hepatol.* 2023, 2–3, doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.003.
3. Addison, T. Observations on Fatty Degeneration of the Liver. *Guys Hosp Rep* 1836, 1, 476–485.
4. Rokitansky, C. von *A Manual of Pathological Anatomy, Vol. 2.* London: Sydenham Society; 1849;

5. Ayonrinde, O.T. Historical Narrative from Fatty Liver in the Nineteenth Century to Contemporary NAFLD – Reconciling the Present with the Past. *JHEP Reports* 2021, 3, 100261, doi:10.1016/j.jhepr.2021.100261.
6. Connor, C.L. Fatty Infiltration of the Liver and the Development of Cirrhosis in Diabetes and Chronic Alcoholism. *Am J Pathol* 1938, 14, 347–365.
7. Ludwig, J.; Viggiano, T.R.; McGill, D.B.; Oh, B.J. Nonalcoholic Steatohepatitis: Mayo Clinic Experiences with a Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clin Proc* 1980, 55, 434–438.
8. Holland, P. V; Alter, H.J. Non-A, Non-B Viral Hepatitis. *Hum Pathol* 1981, 12, 1114–1122.
9. Eslam, M.; Newsome, P.N.; Sarin, S.K.; Anstee, Q.M.; Targher, G.; Romero-Gomez, M.; Zelber-Sagi, S.; Wai-Sun Wong, V.; Dufour, J.F.; Schattenberg, J.M.; et al. A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *J. Hepatol.* 2020, 73, 202–209, doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
10. Ratziu, V.; Rinella, M.; Beuers, U.; Loomba, R.; Anstee, Q.M.; Harrison, S.; Francque, S.; Sanyal, A.; Newsome, P.N.; Younossi, Z. The Times They Are A-Changin' (for NAFLD as Well). *J. Hepatol.* 2020, 73, 1307–1309, doi:10.1016/j.jhep.2020.08.028.
11. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, Romero D, Abdelmalek MF, Anstee QM, Arab JP, Arrese M, Bataller R, Beuers U, Boursier J, Bugianesi E, Byrne CD, Castro Narro GE, Chowdhury A, Cortez-Pinto H, Cryer DR, Cusi K, El-Kassas M, Klein S, Eskridge W, Fan J, Gawrieh S, Guy CD, Harrison SA, Kim SU, Koot BG, Korenjak M, Kowdley KV, Lacaille F, Loomba R, Mitchell-Thain R, Morgan TR, Powell EE, Roden M, Romero-Gómez M, Silva M, Singh SP, Sookoian SC, Spearman CW, Tiniakos D, Valenti L, Vos MB, Wong VW, Xanthakos S, Yilmaz Y, Younossi Z, Hobbs A, Villota-Rivas M, Newsome PN; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023 Dec;79(6):1542-1556. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37364790.
12. Loomba, R.; Ratziu, V.; Harrison, S.A.; McFarlane, S.C.; Tamaki, N.; Abdelmalek, M.F.; Rinella, M.E.; Anstee, Q.M.; Younossi, Z.M.; Sanyal, A.; et al. Expert Panel Review to Compare FDA and EMA Guidance on Drug Development and Endpoints in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2022, 162, 680–688, doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.051.
13. Alberti, K.G.M.M.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation* 2009, 120, 1640–1645, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

**MASLD – boală multisistemică, implicații cardiovasculare**

Laurențiu Stoicescu

Boala hepatică steatozică asociată sindromului metabolic (MASLD) este frecvent asociată cu alte comorbidități metabolice, cum ar fi obezitatea, diabetul zaharat de tip 2 sau dislipidemia, fiind în general considerată manifestarea hepatică a sindromului metabolic și asociată bolilor cardiovasculare (BCV) (1). În plus, asocierea MASLD cu boala cronică de rinichi conferă, de asemenea, un risc crescut de BCV (2), iar o serie de molecule caracterizate ca markeri proinflamatori circulanți (factori procoagulanți, molecule de adeziune) sunt sintetizate în ficat, în cantități crescute, în special în prezența MASLD (3). În aceste condiții nu este surprinzător că MASLD este asociată cu un risc crescut de BCV, aceste comorbidități fiind răspunzătoare pentru dezvoltarea aterosclerozei, hipertensiunii arteriale și în final a complicațiilor cardio-vasculare (fig. 1) (4). Pacienții cu MASLD prezintă deci un risc crescut de morbiditate și mortalitate cardiovasculară (1).



**Figura 1.** Asocierea MASLD cu numeroase manifestări ale afectării cardio-vasculare. (adaptată după (4)).

Pacienții cu forme progresive de MASLD, inclusiv steatohepatită non-alcoolică (MASH) și/sau fibroză avansată, precum și pacienții cu MASLD cu diabet zaharat de tip 2 concomitent prezintă cel mai mare risc de BCV (1,5,6). Există un număr tot mai mare de dovezi care demonstrează că pacienții cu MASLD sunt mai susceptibili de a deceda datorită complicațiilor cardio-vasculare în detrimentul afectării hepatice (7). Identificarea acestor pacienți are potențialul de a detecta subiecți cu risc cardiometabolic ridicat care sunt candidați pentru intervenții terapeutice ce vizează prevenirea MASLD progresivă, precum și a bolii cardiovasculare aterosclerotice (8).

### Mecanisme fiziopatogenetice

Mecanismele fiziopatogenetice comune ale BCV și MASLD rămân, în prezent, la nivel speculativ. Există cu siguranță un mod de viață nesănătos care promovează ambele entități, marcat de fumat, sedentarism, obiceiuri proaste de alimentație, acestea suprapunându-se pe o predispoziție genetică. Un element patogenetic comun este inflamația de grad scăzut, ca răspuns la mai mulți factori neinfecțioși, cum ar fi obiceiurile alimentare nesănătoase, în special o dietă bogată în grăsimi (9).

Această toxicitate lipidică activează căi inflamatorii și componente ale sistemului imunitar și a fost observată în ficat, în vasele arteriale, țesutul adipos, mușchi, pancreas și sistemul nervos central. Țesutul adipos visceral disfuncțional, precum și o acumulare crescută de grăsime disfuncțională, ectopică, în ficat și alte organe, cum ar fi pericardul, pancreasul, rinichii sau mușchii scheletici, sunt strâns legate de efectele cardiometabolice adverse (10). Țesutul adipos în exces este o sursă semnificativă de mediatori proinflamatori în condițiile în care fiecare kilogram de grăsime conține și 20-30 de milioane de macrofage iar hipoxia țesutului adipos are un impact negativ asupra producției de citokine antiinflamatorii (11). Adipocitele disfuncționale acționează ca celule prezentatoare de antigen și exprimă citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), interleukina 6 (IL-6), interleukina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), proteine chemottractante a monocitelor umane (MCP1, MCP4) și alte chemokine ligand (12). Această acumulare de grăsime (viscerală și ectopică) și eliberarea ulterioară a metaboliților toxici derivați din grăsime, împreună cu o activare a căilor

inflamatorii, provoacă un grup de modificări patofiziologice locale și sistemice care în cele din urmă duc la dezvoltarea atât a MASLD, cât și a bolilor cardiovasculare, posibil prin intermediul unor mecanisme dincolo de excesul de greutate și obezitate (13,14). În MASLD, supraproducția de particule de lipoproteine cu densitate foarte joasă (VLDL) inițiază un grup de anomalii ale lipoproteinelor plasmatică și o dislipidemie aterogenă, care se caracterizează prin niveluri ridicate de trigliceride serice și niveluri scăzute de lipoproteine cu densitate crescută (HDL), cu predominanță de particule mici și dense de lipoproteine cu densitate joasă (LDL) și o acumulare de lipoproteine bogate în trigliceride și rămășițele acestora, lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) (15,16). După penetrarea, acumularea și modificarea (oxidarea) în peretele vascular subendotelial, lipoproteinele care conțin apolipoproteină B activează în final receptorii Toll-like (TLR) (15,17). TLR sunt componente ale sistemului imunitar înăscut, însărcinate cu detectarea agenților patogeni invadatori sau a semnalelor de deteriorare endogene și inițierea răspunsului imun adecvat (18). Activarea acestora duce la o activare proteolitică a citokinelor proinflamatorii din familia IL-1 $\beta$  și exprimarea ulterioară a căilor inflamatorii de la IL-1 la IL-6 și CRP (proteina C reactivă), care este implicată în dezvoltarea inflamației vasculare, a aterosclerozei și în final a bolilor cardiovasculare (19).

Metabolismul anormal al glucozei și rezistența hepatică la insulină sunt alte semne distinctive majore ale MASLD esențiale atât în patogeneza MASLD, cât și în patogeneza BCV (20,21). Multe dintre anomaliile raportate în MASLD pot interfera cu cascada de semnalizare a insulinei prin mecanisme multiple ce includ acizii grași liberi sau metaboliți lipidici, cum ar fi diacilglicerol (DAG) care în final produc inhibarea activității receptorului de insulină și modularea fosforilării substraturilor receptorilor de insulină (IRS-2) și, astfel, contribuie la rezistența la insulină (22,23). Hiperglicemia persistentă și vârfurile de glucoză postprandiale promovează stresul oxidativ cu activarea concomitentă a căilor de semnalizare inflamatorie și inflamația vasculară prin produse finale de glicare avansată (AEG), precum și dereglarea metabolismului lipoproteinelor sau acumularea continuă de grăsime ectopică (24,25). În plus, rezistența la insulină este asociată cu activarea neuroumorală inadecvata a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, disfuncție fibrinolitice prin niveluri crescute de inhibitor al activatorului de plasminogen-1 (PAI-1),

dezvoltarea neuropatiei autonome cardiace, care poate promova dezvoltarea disfuncției sistolice și diastolice, aritmii cardiace și disfuncție endotelială (26,27).

Disfuncția endotelială, o altă componentă implicată în etiopatogenie este legată de stresul oxidativ produs de specii de superoxid, inflamația vasculară mediată de lipoproteine și rezistența vasculară selectivă la insulină și se caracterizează prin scăderea biodisponibilității moleculei vasodilatatoare de protecție vasculară, oxidul nitric (NO) (17,28). Markerii disfuncției endoteliale, cum ar fi creșterea grosimii intimă-medie și dilatația mediată de flux mai scăzută sunt mai frecvente la pacienții cu MASLD (29). Nivelurile crescute de dimetil arginină asimetrică (ADMA), care reprezintă un antagonist endogen al oxidului nitric sintetazei (NOS), și hiperhomocisteinemia, care reduce rezervele de glutatation, necesare sintezei de NO duc la o disponibilitate redusă de NO, care poate duce la alterarea reglării vasomotorii, creșterea permeabilității vasculare și disfuncție trombocitară (20,21). Niveluri crescute de ADMA rezultate din degradarea redusă în ficat, precum și de homocisteină au fost detectate frecvent la copii și adulți cu MASLD (21,30,31).

Nu în ultimul rând, microbiota intestinală se pare ca are un rol în dezvoltarea accelerată a aterosclerozei (32). Alterări semnificative ale microbiotei intestinale au fost găsite la pacienții cu boală coronariană ischemică asociată MASLD, arătând o scădere a prezentei *Colinsella* și *Parabacterioides*, această modificare putând fi o explicație potențială pentru evoluția nefavorabilă a bolii în comparație cu pacienții fără MASLD (33).

### **MASLD și bolile cardiovasculare**

MASLD și BCV împart factori de risc superpozabili în mare parte, fapt ce face ca studiile populaționale să arate asocierea între cele două patologii. Există însă dovezi că prezența MASLD, în sine poate crește riscul de apariție a BCV (fig 2) (4). Pacienții cu MASLD au un risc crescut de a dezvolta BCV aterosclerotică din cauza unui status procoagulant. Aceștia au frecvent niveluri serice crescute ale factorilor de coagulare FVIII, FIX, FXI și FXII, care se acompaniază de concentrații circulante crescute ale fibrinogenului, factorului von Willebrand și PAI-1, în timp ce antitrombina III și proteina C sunt scăzute (20,21,34).