

IMPACTUL BOLII
FICATULUI STEATOZIC
ASOCIATE DISFUNȚIEI
METABOLICE ÎN PATOLOGIA
CARDIOVASCULARĂ LA COPII
ȘI ADOLESCENȚI

Victoria GROSU, Angela CIUNTU, Iuliana LUPAȘCU,
Angela CRACEA, Galina GORBUNOV

Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).11](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).11)

Rezumat

Ficatul și inima, cele două organe vitale ale corpului uman, deși distincte ca structură, funcție și metabolism, interacționează reciproc într-o manieră unică, prin care disfuncția acută și cronică a unuia îl afectează pe celălalt. Leziunile hepatice afectează fiziologia, structura și funcția miocardului și, invers, patologia miocardului afectează fiziologia și funcția ficatului. Au fost analizate 84 de lucrări referitoare la asocierea dintre patologia ficatului și cea cardiovasculară la copii și adolescenți, dintre care au fost selectate 32 de articole relevante. Acest studiu de sinteză oferă cadrul clinic de bază necesar pentru a identifica patologiile cardiovasculare, asociate cu spectrul divers al bolilor hepatice pediatrice la copii și adolescenți. Interacțiunile dintre ficat și inimă la copii au anumite diferențe distincte, cu cele observate la adulți, iar cunoașterea acestei interacțiuni este esențială pentru a optimiza diagnosticul precoce și intervențiile medicale și pentru a îmbunătăți rezultatele în patologia hepatică și cardiacă pediatrică. Analiza articolelor selectate a demonstrat că copiii cu steatoză hepatică prezintă risc de modificări aterosclerotice precoce și anomalii cardiace. Sunt necesare studii longitudinale pe termen lung pentru a determina patologia hepatică neinfecțioasă pediatrică și severitatea acesteia, care influențează rezultatele cardiovasculare pe termen lung în populația generală. Evoluția dezvoltării patologiilor complexe cardiohepatologice în vârstele pediatrice precum boala ficatului steatozic, cardiomiopatia cirotică, o consecință comorbidă directă a bolii hepatice cirotice în stadiu terminal, consecințe vasculare pulmonare ale cirozei cronice, consecințe hemodinamice ale insuficienței hepatice acute necesită o abordare complexă pentru prevenția complicațiilor pe termen lung.

Cuvinte-cheie: boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice, funcția cardiacă, ateroscleroză, copii

Summary

The impact of metabolic associated steatotic liver disease on cardiovascular pathology in children and adolescents

The liver and the heart, the two vital organs of the human body, although distinct in structure, function and metabolism, interact with each other in a unique manner, whereby acute and chronic dysfunction of one affects the other. Liver lesions affect the physiology, structure and function of the myocardium and, conversely, myocardial pathology affects the physiology and function of the liver. About 84 papers were analyzed regarding the association between liver and cardiovascular pathology in children and adolescents, from which 32 relevant articles were selected. This review provides the basic clinical framework needed to identify cardiovascular pathologies associated with the diverse spectrum of pediatric liver diseases in children and

adolescents. Liver-heart interactions in children have some distinct differences from those observed in adults, and knowledge of this interaction is essential to optimize early diagnosis and medical interventions and to increase in pediatric liver and heart pathology. The analysis of selected articles demonstrated that children with metabolic associated steatotic liver disease are at risk of early atherosclerotic changes and cardiac abnormalities. Long-term longitudinal studies are needed to determine the extent in pediatric non-infectious liver pathology and the severity of influence on long-term cardiovascular growth in the general population. Evolution of development of complex cardio-hepatic pathologies in pediatric age such as fatty liver disease, cirrhotic cardiomyopathy, a direct comorbid consequence of end-stage cirrhotic liver disease, pulmonary vascular consequences of chronic cirrhosis, hemodynamic consequences of complex acute liver failure for the prevention of complex acute liver failure.

Keywords: metabolic associated steatotic liver disease, cardiac function, atherosclerosis, children

Резюме

Влияние метаболически-ассоциированной стеатозной болезни печени на сердечно-сосудистую патологию у детей и подростков

Печень и сердце, два жизненно важных органа человеческого тела, хотя и различаются по структуре, функции и метаболизму, взаимодействуют друг с другом уникальным образом, при этом острая и хроническая дисфункция одного влияет на другой. Поражения печени влияют на физиологию, структуру и функцию миокарда и, наоборот, патология миокарда влияет на физиологию и функцию печени. Было проанализировано около 84 статей относительно связи между патологией печени и сердечно-сосудистой системы у детей и подростков, из которых было отобрано 32 соответствующие статьи. В этом обзоре представлена базовая клиническая структура, необходимая для выявления сердечно-сосудистых патологий, связанных с разнообразным спектром детских заболеваний печени у детей и подростков. Взаимодействия печени и сердца у детей имеют некоторые явные отличия от тех, которые наблюдаются у взрослых, знание этого взаимодействия необходимо для оптимизации ранней диагностики и медицинских вмешательств, а также для улучшения результатов при детской патологии печени и сердца. Анализ выбранных статей показал, что дети со стеатозным заболеванием печени подвержены риску ранних атеросклеротических изменений и сердечных аномалий.

Необходимы долгосрочные продольные исследования для определения степени, в которой детская неинфекционная патология печени и ее тяжесть влияют на долгосрочные сердечно-сосудистые исходы в общей популяции. Эволюция развития кардиологических осложнений при патологии печени в детском возрасте, таких как метаболическое связанное стеатозное заболевание печени, цирротическая кардиомиопатия, прямое коморбидное последствие терминальной стадии цирротической болезни печени, легочно-сосудистые последствия хронического цирроза, гемодинамические последствия острой печеночной недостаточности, требует комплексного подхода для профилактики отдаленных осложнений.

Ключевые слова: метаболическое связанное стеатозное заболевание, сердечная функция, атеросклероз, дети

Introducere

În ultimele două decenii, creșterea prevalenței excesului de greutate și a obezității explică apariția bolii ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) ca principală cauză a bolii hepatice cronice la nivel mondial. Copiii și adolescenții cu boala ficatului steatozic prezintă rezistență la insulină, intoleranță la glucoză și dislipidemie. Astfel, MASLD a apărut ca o componentă hepatică a sindromului metabolic și un puternic factor de risc cardiovascular, chiar și la o vârstă foarte fragedă. Mai multe studii, inclusiv în populații pediatrice, au raportat asocieri independente între MASLD și markerii aterosclerozei subclinice, inclusiv vasodilatația mediată de flux afectat, creșterea grosimii intima-media a arterei carotide și rigiditatea arterială, după ajustarea factorilor de risc cardiovascular și sindromului metabolic. MASLD este asociată cu alterări cardiace, incluzând structura ventriculară stângă anormală și funcția diastolică afectată. Durata acestor procese patologice subclinice poate fi importantă, deoarece tratamentul pentru prevenirea progresării patologiei cardiovasculare este eficient atunci când este inițiat cât mai precoce.

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) este definită ca acumularea de grăsime în ficat în absența consumului excesiv de alcool sau a altor patologii hepatice cunoscute [1]. Este un spectru de boli care variază de la steatoză (infiltrarea grăsimii în ficat) la steatohepatită, care este caracterizată prin inflamație și leziuni hepatocelulare, până la fibroză și, în cele din urmă, ciroză [2, 3]. MASLD este recunoscută ca una dintre cele mai frecvente cauze ale bolilor hepatice cronice la tinerii din țările dezvoltate [4, 5, 30].

MASLD este principala cauză a bolilor hepatice cronice la copii și adolescenți, cu o prevalență globală estimată între 3% și 10% [6, 7]. Această

prevalență se raportează a fi semnificativ mai mare, ajungând până la 40% la copiii și adolescenții cu obezitate [8, 9]. Lipsesc dovezi longitudinale cu privire la riscul pe termen lung al evenimentelor cardiovasculare adverse majore la copii și adulți tineri cu MASLD. Conform studiilor efectuate asupra populației generale, prevalența MASLD la copii se situează între 7,6 și 9,6% [10, 11]. Conform studiilor bazate pe clinicile de obezitate infantilă, această prevalență este de 34,2% [10, 11, 12]. La nivel global, prevalența MASLD a crescut de la 19,34 milioane în 1990 la 29,49 milioane în 2017 la tineri, cu o incidență sporită până la 1,35 [11].

Analiza datelor din literatură relevă că prevalența MASLD la adulți și copii în populația generală este incertă și dificil de evaluat cu precizie din cauza lipsei unor teste diagnostice simple, neinvazive [6, 30]. „Standardul de aur” pentru diagnosticarea MASLD și a severității acesteia este biopsia hepatică, dar aceasta este dificil de utilizat în populațiile sănătoase. Biopsiile hepatice sunt utilizate pentru clarificarea hepatitei cronice (la pacienții cu rezultate nedeterminate sau discordante care nu pot exclude fibroza avansată) [7]. Prin urmare, prevalența populațională este estimată prin biomarkeri serici ai MASLD și/sau dovezi ale steatozei hepatice la examen cu ultrasunete sau imagistica prin rezonanță magnetică, confirmată în studii din SUA [29].

Deși analizele narative ale MASLD la copii citează estimări ale prevalenței în populația generală care variază între 9 și 37%, până în prezent, nu a fost efectuată nici o analiză sistematică a prevalenței MASLD la copii/adolescenți. Prin urmare, prevalența reală a bolii și modul în care aceasta variază în timp și în funcție de vârstă, sex, regiune geografică, statusul obezității și metoda de evaluare sunt necunoscute [9, 30].

În prezenta revizuire, examinăm dovezile actuale privind asocierea dintre ateroscleroză și MASLD, precum și între MASLD și disfuncția cardiacă în populația pediatrică și analizăm posibilele mecanisme biologice care leagă MASLD și modificările cardiovasculare. Abordăm strategiile diagnosticului acestei patologii din ce în ce mai răspândite, cu un impact global important în viitor asupra poverii sănătății, pentru a preveni nu doar bolile hepatice în stadiul terminal, ci și bolile cardiovasculare.

Scopul cercetării. În această lucrare de sinteză ne-am propus să elucidăm particularitățile evoluției patologiilor asociate ce vizează MASLD la copii și adolescenți, o consecință comorbidă directă a bolii hepatice și complicațiilor cardiovasculare, pentru a examina etiologia și diagnosticul actual în baza studiilor de specialitate.

Materiale și metode

Această lucrare este bazată pe analiza surselor bibliografice publicate în bazele de date MEDLINE, PubMed, Scopus, Science Direct, Medscape, Google Scholar în perioada 2011-2025, utilizând cuvintele de căutare „boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice la copii și adolescenți”, „complicații cardiovasculare în boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice”.

Rezultate

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) este o problemă de sănătate importantă în copilărie. Este recunoscută ca parte a sindromului metabolic, în special forma necroinflamatoare, asociată cu un risc ridicat de dezvoltare a modificărilor vasculare funcționale și structurale, precum și disfuncției ventriculare stângi la o vârstă fragedă. Pare să existe o relație bidirecțională complexă între progresia către MASLD și dezvoltarea rezistenței la insulină și a anomaliilor cardiovasculare [1-6]. Intervenția timpurie în timpul copilăriei pentru a recunoaște MASLD, precum și pentru a preveni progresia acesteia, poate fi un pas crucial în prevenirea unui fenotip cardiac nefavorabil.

MASLD reprezintă un spectru de afecțiuni hepatice care pot duce la boli hepatice în stadiul terminal și determina necesitatea transplantului de ficat [1, 7]. Steatoza simplă, sau ficatul gras, apare precoce în MASLD și poate evolua spre fibroză și ciroză cu risc crescut de carcinom hepatocelular [1, 8]. În ultimele două decenii, creșterea ratelor de prevalență a excesului de greutate și a obezității explică apariția MASLD ca principala cauză a bolii hepatice cronice în populațiile pediatrice din întreaga lume [2, 3]. Ficatul este unul dintre principalele locuri ectopice în care se pot acumula lipide la copiii și adolescenții obezi. Localizarea ectopică a grăsimilor apare în special atunci când capacitatea de stocare a energiei țesutului adipos este depășită, ceea ce duce la creșterea fluxului net de lipide către organele neadipoase, provocând, astfel, lipotoxicitatea și rezistența la insulină [4, 5]. Copiii și adolescenții cu MASLD prezintă rezistență la insulină, intoleranță la glucoză și dislipidemie [6, 7]. Astfel, MASLD a apărut ca o componentă hepatică a sindromului metabolic [8] și un puternic factor de risc cardiovascular chiar și la o vârstă foarte fragedă [9, 10].

Cercetările în populații pediatrice au raportat asocieri independente între MASLD și markerii aterosclerozei subclinice, cum ar fi vasodilatația mediată de flux, creșterea grosimii intima-media a arterei carotide și rigiditatea arterială [9-14]. S-a demonstrat că MASLD este asociată cu modificări cardiace, inclusiv rezistența miocardică la insulină [15], metabolismul

energetic alterat al inimii [16], structura anormală a ventriculului stâng (LV) și afectarea funcției diastolice [17, 18]. Durata acestor anomalii subclinice poate fi importantă, deoarece tratamentul pentru reversibilitatea procesului este cel mai probabil să fie eficient cât mai precoce în progresia bolii. Studiile au confirmat că ateroscleroza este un proces timpuriu care începe în copilărie, cu depuneri lipidice în aortă și arterele coronare și carotide ale copiilor și adolescenților [19, 20]. Evaluarea precoce a leziunii arteriale este importantă pentru a preveni dezvoltarea riscului vascular, deoarece ateroscleroza subclinică poate fi reversibilă dacă este detectată precoce și este prevăzută intervenția timpurie prin dietoterapie, exerciții fizice, măsuri complexe de profilaxie a complicațiilor metabolice și cardiovasculare [10, 30]. Mai multe studii s-au concentrat pe relația dintre MASLD și ateroscleroză în populația pediatrică. Studiul de cohortă realizat în Suedia de Trace J. Simon și coaut. pe parcursul a 16,6 ani și raportat în anul 2022 a inclus toți copiii și tinerii adulți suedezi cu vârsta ≤ 25 de ani, cu MASLD confirmată histologic și fără boli cardiovasculare (BCV) subiacente la momentul inițial [6]. În dinamică, timp de 16,6 ani s-a stabilit că copiii și adulții tineri cu MASLD, confirmată prin biopsie, au avut rate semnificativ mai mari de evenimente adverse cardiovasculare (cardiopatie ischemică, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă congestivă sau mortalitate cardiovasculară, aritmii cardiace) comparativ cu grupul de control [6].

În ultimele decenii există puține date privind posibila asociere între modificările histopatologice hepatice și riscul aterogen la copii. În anul 2023 au fost raportate, de către autorii *Liao Y.L., Zhu G.Y., Chang C.*, datele unei meta-analize a patru studii de cohortă (unsprezece seturi de date) care au implicat 10.668.189 de participanți [24]. Această meta-analiză a demonstrat că MASLD crește riscul de boli cardiovasculare la adulții tineri și copii. Analizele ulterioare pe subgrupuri au arătat că indivizii cu MASLD prezentau un risc crescut de boală coronariană, infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral. Dovezile actuale arată că MASLD este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare majore (inclusiv cardiopatie congenitală, infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral) la adulții tineri și copii [24].

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) este considerată în prezent cea mai frecventă formă de boală hepatică cronică la adulți și copii. Asocierea strânsă dintre MASLD și sindromul metabolic a fost descrisă pe larg [15, 19, 24]. Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că MASLD conferă un risc cardiovascular substanțial,

independent de celelalte componente ale sindromului metabolic [9, 21, 23]. Având în vedere potențialul semnificativ de morbiditate și mortalitate la acești pacienți și proporția mare de populație pediatrică și adultă afectată, este important să definim clar riscul general, să identificăm precoce predictorii progresiei bolilor cardiovasculare și să stabilim strategii de gestionare.

Datele actuale care leagă MASLD de severitatea leziunilor hepatice prezente la copiii cu risc cardiovascular au fost cercetate la Institutul de Cercetare Lerner, Colegiul de Medicină al Clinicii Cleveland, SUA, de către Naim Alkhoury și coaut., care au relatat despre asocierea puternică dintre MASLD, insuficiența hepatică și sindromul metabolic și au confirmat rolul potențial al MASLD în patogeneza bolilor cardiovasculare (BCV) [8]. A fost constatat că există un număr tot mai mare de dovezi care sugerează o asociere între MASLD și boala cardiovasculară. Pacienții cu forma avansată de MASLD pot prezenta un risc mai mare de ateroscleroză decât pacienții cu steatoză simplă. Se consideră că acest lucru se datorează mai multor mecanisme posibile, inclusiv stresului oxidativ crescut și inflamației sistemice. Riscul cardiovascular poate fi evaluat prin diferite modalități, inclusiv prezența unui profil lipidic aterogen, nivelurile markerilor inflamatori, markerii disfuncției endoteliale [8]. Defectul fundamental despre care se crede că duce la acest profil lipidic aterogen este supraproducția de particule VLDL mai mari, bogate în trigliceride, de către ficat. În mod normal, insulina inhibă lipoliza țesutului adipos și secreția hepatică de VLDL [8].

În disfuncția endotelială indusă de obezitate există un flux crescut de molecule aterogene din țesutul adipos către ficat, care poate fi reesterificat în trigliceride (TG) și o secreție crescută de VLDL de către ficat [20]. Alte mecanisme de încărcare hepatică cu lipide includ lipogeneza de *novo* din glucoză și scăderea oxidării la nivelul mitocondriilor [20]. Studii recente au sugerat o bază genetică pentru metabolismul anormal al lipoproteinelor la pacienții cu MASLD. Studiile de asociere la nivelul întregului genom au demonstrat că o variație genetică a adiponutrinei/fosfolipaza-3 de tip patatin (PNPLA3) conferă susceptibilitate la MASLD [21, 22]. Adiponectina este exprimată în ficat și țesutul adipos și are activitate lipolitică împotriva TG. Varianta cu pierdere a funcției (PNPLA3 rs738409) predispune pacientul la steatoză prin scăderea hidrolizei TG în celulele hepatice [24]. Pacienții obezi au adesea niveluri scăzute de HDL-C chiar și atunci când nivelurile de TG *à jeun* sunt normale, ceea ce sugerează că alte mecanisme ale obezității contribuie la nivelurile scăzute de HDL-C dincolo de simpla creștere a lipoproteinelor bogate în TG, cum ar

fi creșterea producției de proteine de transfer a esterilor de colesterol de către țesutul adipos și creșterea activității lipazei hepatice [21, 22, 24]. Într-un grup de copii recrutați consecutiv cu MASLD, dovedită prin biopsie hepatică, s-a descoperit că activitatea MASLD și scorurile de fibroză au avut corelații pozitive semnificative cu raporturile TG/HDL-c, TC/HDL-c și LDL-c/HDL-c. După ajustarea potențialilor factori de risc, inclusiv indicele masei corporale (IMC), rezistența la insulină, toleranța afectată la glucoză și prezența sindromului metabolic, atât scorul de activitate MASLD, cât și stadiul fibrozei au rămas predictorii independenți ai profilului lipidic aterogen [22].

Îmbunătățirile recente ale tehnologiei imagistice au identificat modificări vasculare precoce care pot fi evaluate neinvaziv folosind ultrasonografia [14]. Aceste modificări precoce includ afectarea fluxului mediu arterial, rigiditatea arterială și creșterea grosimii intima-media carotidiene (cIMT). Identificarea grosimii intima-media carotidiene, care este o măsură folosită pentru a diagnostica extinderea bolii vasculare aterosclerotice carotidiene, precum și modificările vasculare precoce identificate prin USG, s-au dovedit a fi markeri potențiali pentru identificarea și progresia aterosclerozei [14, 26, 31], precum și a evenimentelor cardiovasculare clinice ca defecte de conducere cardiacă, afectarea funcției diastolice cardiace [27, 28].

Fintini D., Chinali M. au demonstrat că subiecții obezi, precum și pacienții cu MASLD prezintă frecvent niveluri crescute de markeri inflamatori, ateroscleroza fiind asociată cu inflamația sistemică [30]. Cercetările au arătat un nivel crescut de celule T-CD4-pozitive secretoare de interferon la copiii obezi, un factor proinflamator care scade producția de colagen și activează macrofagele, efecte care favorizează descompunerea plăcii ateromatoase [30].

În anul 2025 Hekma Saad Farghaly și coaut. au publicat datele unui studiu în care au fost evaluate atât dilatarea mediată prin flux brahial (FMD), cât și grosimea intima-medie carotidiană (CA-IMT), pe lângă profilul hepatic, profilul lipidic, glucoză, insulină, rezistența la insulină, peptidul C *à jeun*, proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hs-CRP) și inhibitorul activatorului plasminogenului-1 (PAI-1) la 200 de copii cu obezitate, 80 de copii cu MASLD și respectiv 120 de copii fără MASLD. În urma cercetării s-a constatat că copiii cu obezitate care au MASLD au prezentat afectarea FMD, asociată independent cu niveluri crescute de PAI-1. Prin urmare, diagnosticul de MASLD la un copil ar trebui să atragă atenția urgentă asupra sechelelor sale cardiovasculare. În gestionarea MASLD, prevenirea bolilor cardiovasculare este crucială, alături de prevenirea bolilor hepatice în stadiul terminal [25].

Discuții

În populația pediatrică, există puține informații privind relația dintre MASLD și structura și funcția cardiacă [26, 27]. Rezultatele studiului raportat de Sert A. și colab. la copiii obezi cu MASLD, diagnosticată ecografic după ajustarea potențialilor factori de risc (vârstă, tensiune arterială, IMC, TG, colesterol HDL, rezistență la insulină și sindrom metabolic), s-a observat că MASLD este puternic corelată cu CIMT. Componentele sindromului metabolic, cum ar fi dislipidemia, nivelurile ridicate de glucoză *à jeun* și rezistența la insulină, nu au arătat o asociere semnificativă cu creșterea CIMT [26].

Un alt studiu clinic raportat de Alp H. și colab., care a inclus 93 de copii obezi cu MASLD, diagnosticați ecografic, și 307 copii obezi fără MASLD și 150 de copii sănătoși, a demonstrat că CIMT a fost semnificativ mai mare la copiii cu MASLD detectată ultrasonografic decât la subiecții din grupul de control. În plus, a existat o creștere a valorilor CIMT odată cu creșterea gradului de MASLD [27]. Indicele de adipozitate viscerală este considerat un indicator fiabil al funcției grăsimii viscerale și este asociat cu risc cardiometabolic. Disfuncția cardiacă a fost corelată cu creșterea gradelor de MASLD [27].

Singh GK. și colab. au măsurat prin ecocardiografie bidimensională cu *speckle tracking* funcția miocardică la 3 grupuri de adolescenți de aceeași vârstă, sex și stadiu Tanner [slăbiți ($n = 14$); obezi cu conținut normal ($n = 15$) sau crescut ($n = 15$) de trigliceride intrahepatice (IHTG) ($\geq 5,6\%$)] [28].

Unele studii au arătat că adolescenții obezi cu indicele de trigliceride intrahepatice (IHTG) crescut au prezentat o afectare mai mare a funcției sistolice și diastolice, manifestată prin scăderea tensiunii și ratei de suprasolicitare miocardică sistolică și diastolică, comparativ cu scorul IMC-SD corespunzător adolescenților obezi cu conținut normal de IHTG [25]. Anomaliile funcționale cardiace au fost asociate independent doar cu HOMA-IR, după ajustarea IMC, factorii de risc cardiovascular convenționali și conținutul de grăsime intraabdominală, intracardiacă și intrahepatică [27]. Studiul efectuat de Pacifico L. și colab. a arătat că copiii obezi cu MASLD prezintă caracteristici ale disfuncției diastolice și sistolice precoce a ventriculului stâng (VS), măsurată prin ecocardiografie bidimensională utilizând indicele TDI, comparativ cu copiii obezi fără MASLD și grupul de control fără obezitate. Caracteristicile ecocardiografice ale disfuncției diastolice și sistolice precoce a ventriculului stâng au fost semnificativ asociate cu MASLD, independent de mai multe variabile metabolice [29]. Datele relatate anterior care au înrolat studiile analizate sunt prezentate în tabelul 1.

Hipertensiunea arterială poate fi un predictor al incidenței MASLD (în funcție de sex, vârstă, fumat și consum de alcool) la adolescenții și adulții tineri. Insuficiența renală pare a fi principalul mecanism care leagă hipertensiunea arterială de MASLD, posibil prin activarea crescută a sistemului nervos simpatic, remodelarea endotelială și retenția renală de sodiu. În plus, insuficiența renală poate duce la vasoconstricție și hipertensiune arterială prin cascade mediate de insulină afectate, care în mod normal provoacă vasodilatația prin producția de oxid nitric endotelial și activarea căii fosfatidilinozitol 3-kinazei [32]. Aportul excesiv de sodiu este puternic asociat cu hipertensiunea arterială și poate fi un factor comun care stă la baza atât a hipertensiunii arteriale, cât și a MASLD [32]. Cu toate acestea, mecanismele care leagă aportul de sodiu de MASLD și independența lor față de un mediu hipertensiv sunt neclare. Hipertensiunea arterială duce la glomeruloscleroză, atrofi tubulară și fibroză interstițială, toate acestea contribuind la progresia bolii renale cronice. Aceste caracteristici patologice pot fi accelerate de mediul proinflamator din MASLD [32]. Astfel, rinichiul poate fi afectat atât de hipertensiune arterială, cât și de steatoza hepatică. De asemenea, rinichiul poate agrava hipertensiunea arterială și MASLD, ceea ce sugerează că rinichiul este un factor în legătura bidirecțională dintre MASLD și hipertensiunea arterială.

Interacțiunea complexă dintre ficat, rinichi și inimă face dificilă specificarea mecanismelor fiziopatologice care leagă aceste organe. Apărarea antioxidantă afectată, inflamația sistemică, activarea alterată a sistemului renin-angiotensină și lipogeneza deteriorată pot fi considerate principalele legături dintre ficat și rinichi. Sindromul metabolic, dietele nesănătoase, activarea plachetară, microbiota intestinală, integritatea barierei intestinale și modificările epigenetice sunt considerate posibile mecanisme care contribuie la patogeneza steatozei hepatice asociate cu boala renală cronică.

Concluzii

Boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice (MASLD) la copii este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare. Această asociere este independentă de obezitate și se referă la anomalii atât structurale, cât și funcționale ale inimii. MASLD poate duce la ateroscleroză precoce, chiar și în copilărie, și este legată de rate mai mari de evenimente cardiovasculare adverse majore.

Deși studiile transversale au arătat că copiii cu MASLD prezintă risc de modificări aterosclerotice precoce și anomalii cardiace, sunt necesare studii longitudinale pe termen lung pentru a determina definitiv măsura în care MASLD pediatrică și severitatea

Tabelul 1

Studii privind asocierea dintre MASLD și modificările structurii și funcției cardiace la copiii și adolescenții

Referințe	Populația de studiu și dimensiunea eșantionului	Măsuri de diagnostic	Structurile evaluate și conținutul metabolic analizat	Principalele rezultate
Sert A. et al. [26]	Adolescenți obezi cu (n = 44) și fără (n = 36) MASLD și subiecți de control (n = 37)	Ecografie hepatică; alaninamino-transferază serică crescută	Structura ventriculului stâng (ecocardiografie în mod M)	Creșterea masei ventriculare stângi (VS) a fost constatată în grupul MASLD comparativ atât cu subiecții normoponderali din grupul de control, cât și cu cei obezi fără MASLD
Alp H. et al. [27]	Copii și adolescenți obezi cu (n = 93) și fără (n = 307) MASLD, în funcție de sex și vârstă și subiecți de control (n = 150)	Ecografie hepatică	Structura și funcția ventriculului stâng (VS); Grăsime epicardică (ecocardiografie în mod M; ecocardiografie Doppler pulsatil și tisulară)	În grupul cu MASLD s-au constatat o creștere a grosimii telesistolice a septului interventricular și o masă mai mare a ventriculului stâng (VS), precum și disfuncție sistolică și diastolică a VS. În plus, copiii obezi cu MASLD au prezentat o grosime crescută a grăsimii epicardice
Singh GK et al. [28]	Copii și adolescenți obezi cu (n = 15) și fără (n = 15) MASLD, corelați în funcție de vârstă, sex, stadiul Tanner și scorul z al IMC și subiecți de control (n = 15) corelați în funcție de sex, vârstă și stadiul Tanner	MRS - Spectroscopia prin rezonanță magnetică	Structura și funcția ventriculului stâng; Conținutul de trigliceride intracardiace (ecografie integrată de backscatter și ecocardiografie cu urmărirea particulelor; MRS cardiacă)	Ratele de supratensiune longitudinală globală a ventriculului stâng (VS) și ratele de supratensiune diastolică precece au fost semnificativ scăzute la copiii obezi cu MASLD, comparativ atât cu grupul de control fără obezitate, cât și cu subiecții obezi fără MASLD. Conținutul de trigliceride intracardiace nu a fost diferit între cele 3 grupuri.
Pacifico L. et al. [29]	Copii și adolescenți obezi cu (n = 54) și fără (n = 54) MASLD, corelați în funcție de vârstă, sex, statut pubertal și scor IMC-SD și subiecți sănătoși din grupul de control (n = 18) corelați în funcție de sex, vârstă și statut pubertal	Imagistică prin rezonanță magnetică hepatică și biopsie hepatică la un subgrup de 41 de pacienți cu MASLD	Structura și funcția ventriculului stâng (VS); Grăsime epicardică (ecocardiografie în mod M; ecocardiografie Doppler pulsatil și tisulară)	În grupul cu MASLD s-a constatat o creștere a grosimii septului interventricular la finalul diastolei și la finalul sistolei, precum și disfuncție sistolică și diastolică a ventriculului stâng (VS). Copiii cu histologie hepatică mai severă au prezentat o disfuncție a VS mai gravă decât cei cu modificări hepatice mai ușoare. Grupul cu MASLD a prezentat, de asemenea, o creștere a grosimii conținutului grăsimii epicardice.
Fintini D. et al. [30]	Copii cu MASLD confirmată prin biopsie (n = 50). Nu au fost incluși pacienți fără MASLD și nici copii sănătoși din grupul de control.	Biopsie hepatică	Structura și funcția ventriculului stâng (ecocardiografie în mod M și ecocardiografie Doppler pulsatil)	Aproximativ 35% (n = 18) dintre cei 50 de copii cu MASLD au prezentat hipertrofie a ventriculului stâng (VS). Copiii cu MASLD au prezentat, aproape invariabil, prezența unei hipertrofii VS evidente.

Notă: IMC – indicele masei corpului, MASLD – boala ficatului steatozic asociată disfuncției metabolice, VS – ventriculul stâng, MRS – Spectroscopia prin rezonanță magnetică

acesteia influențează rezultatele cardiovasculare pe termen lung în populația generală. La copii, sistemul cardiovascular rămâne plastic și cu leziuni reversibile dacă se stabilesc intervenții timpurii și adecvate în mod eficient. Obiectivele terapeutice pentru MASLD ar trebui să abordeze nutriția, activitatea fizică și evitarea fumatului pentru a preveni nu numai boala hepatică în stadiul terminal, ci și bolile cardiovasculare. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a consolida această asocieră și a oferi dovezi mai solide pentru prevenția primară a bolilor cardiovasculare la adulții tineri și copiii cu MASLD. Studiile viitoare ar trebui să examineze efectul pe termen lung al reducerii grăsimii hepatice și al inflamației asupra modificărilor funcționale și structurale vasculare, precum și asupra funcției și geometriei cardiace la copii.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Bibliografie

- ESLAM, M., ALKHOURI, N., VAJRO, P. et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021, nr. 6, pp. 864-873.
- ESLAM, M., NEWSOME, P.N., SARIN, S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. In: *J Hepatol.* 2020, nr. 73, pp. 202-209.
- ANDERSON, E.L., HOWE, L.D., JONES, H.E. et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. In: *PLoS One.* 2015, nr. 10, p.e0140908.
- RAMÍREZ-MEJÍA, M.M., DÍAZ-OROZCO, L.E., BARRANCO-FRAGOSO, B. et al. A review of the increasing prevalence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in children and adolescents worldwide and in Mexico and the implications for public health. In: *Med Sci Monit.* 2021, nr. 27, p.e934134.
- MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N., DÍAZ-OROZCO, L., CÓRDOVA-GALLARDO, J. Redefinition of fatty liver disease from NAFLD to MAFLD raised disease awareness: Mexican experience. In: *J Hepatol.* 2021, nr. 75, pp. 221-222.
- SIMON, T.G., ROELSTRAETE, B., ALKHOURI, N. et al. Cardiovascular disease risk in paediatric and young adult non-alcoholic fatty liver disease. In: *Gut.* 2023, nr. 72(3), pp. 573-580. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328105.
- CHAN, W.K., WONG, V.W. Meaning of non-overlapping patients between the MAFLD and NAFLD definitions. In: *Liver International.* 2022, nr. 42, pp. 271-273.
- ALKHOURI, N., CARTER-KENT, C., ELIAS, M. et al. Atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk in children with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clin Lipidol.* 2011, nr. 6(3), pp. 305-314. doi:10.2217/clp.11.19
- LE, M.H., YEO, Y.H., LI, X. 2019 global NAFLD prevalence: a systematic review and meta-analysis. In: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022, nr. 20, pp. 2809-2817.
- TEMPLE, J.L., CORDERO, P., LI, J. et al. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. In: *Int J Mol Sci.* 2016, nr. 17, p. 947.
- ZHANG, X., WU, M., LIU, Z. Increasing prevalence of NAFLD/NASH among children, adolescents and young adults from 1990 to 2017: a population-based observational study. In: *Epidemiology.* 2021, nr. 11, p. e042843.
- YOUNOSSI, Z.M., RINELLA, M.E., SANYAL, A.J. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. In: *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2021, nr. 73, pp. 1194-1198.
- LIU, X., PENG, Y., CHEN, S. An observational study on the association between major dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adolescents. In: *Medicine.* 2018, p. 97.
- NOELLE, G., MORESHWAR, S. Desai Chapter. Cardiovascular dysfunction in liver diseases: pediatric perspectives. *Cardio-hepatology. Connection between hepatic and cardiovascular disease*, 2023, pp. 247-273.
- MITSUTAKA, N., KAZUFUMI, N., TAKAHIRO, N. et al. Association between Cardiovascular Disease and Liver Disease, from a Clinically Pragmatic Perspective as a Cardiologist. In: *Nutrients.* 2023, nr. 15(3), p. 748. <https://doi.org/10.3390/nu15030748>
- TAS, E., VU, B.K., MENDIZABAL, B. et al. Relationship between liver and cardiometabolic health in type 1 diabetes. In: *Endocrinol (Lausanne).* 2024, nr. 15, p. 1505430. doi: 10.3389/fendo.2024.1505430.
- KIM, D., VAZQUEZ-MONTESINO, L.M., LI, A.A. et al. Inadequate physical activity and sedentary behavior are independent predictors of nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology.* 2020, nr. 72, pp. 1556-1568. doi: 10.1002/hep.31158.
- BABU, A.F., CSADER, S., LOK, J. et al. Positive effects of exercise intervention without weight loss and dietary changes in NAFLD-Related clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. In: *Nutrients.* 2021, nr. 13, p. 3135. doi: 10.3390/nu13093135.
- LIAO, Y.L., ZHU, G.Y., CHANG, C. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of cardiovascular disease in young adults and children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Front Cardiovasc Med.* 2024, nr. 10, p. 1291438. doi: 10.3389/fcvm.2023.1291438. eCollection 2023. PMID: 38268853.
- INCIARDI, R.M., MANTOVANI, A., TARGHER, G. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as an Emerging Risk Factor for Heart Failure. In: *Curr Heart Fail Rep.* 2023, nr. 20(4), pp. 308-319. doi: 10.1007/s11897-023-00613-1. PMID: 37402108.
- POWELL-WILEY, T.M., POIRIER, P., BURKE, L.E. et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Council on Clinical Cardiology. Council on Epidemiology and Prevention and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement From the American Heart Association. In: *Circulation.* 2021, nr. 143, pp. 984-1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- BOUTARI, C., MANTZOROS, C.S. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD. In: *Metabolism.* 2020, nr. 103, p. 154028. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154028.
- MUZUROVIĆ, E.M., VUJOŠEVIĆ, S., MIKHAILIDIS, D.P. Can we decrease epicardial and pericardial fat in patients with diabetes? In: *J Cardiovasc*

- Pharmacol Ther.* 2021,nr. 26, pp. 415–436. doi: 10.1177/10742484211006997.
24. LIAO, Y.L., ZHU, G.Y., CHANG, C. Non-alcoholic fatty liver disease increases the risk of cardiovascular disease in young adults and children: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. In: *Front Cardiovasc Med.* 2024, nr. 10, p. 1291438. doi: 10.3389/fcvm.2023.1291438. eCollection 2023. PMID: 38268853
 25. HEKMA, S.F., KOTB, A.M., EDRESS, Z. et al. Endothelial dysfunction in children with obesity-induced metabolic dysfunction-associated liver disease: Relationship to plasminogen activator inhibitor-1. In: *Progress in Pediatric Cardiology.* 2025, vol. 77, p. 101797.
 26. SERT, A., AYPAR, E., PIRGON, O. et al. Left ventricular function by echocardiography, tissue Doppler imaging, and carotid intima-media thickness in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Am J Cardiol.* 2013,nr. 112, pp. 436–443. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.03.056.
 27. ALP, H., KARAARSLAN, S., SELVER, E.B. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in obese children and adolescents. In: *Can J Cardiol.* 2013,nr. 29, pp. 1118–1125. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.846.
 28. SINGH, G.K., VITOLA, B.E., HOLLAND, M.R. et al. Alterations in ventricular structure and function in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. In: *J Pediatr.* 2013,nr. 162, pp. 1160–1168. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.024.
 29. PACIFICO, L., DI, M.M., DEMERULIS, A. et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Hepatology.* 2014,nr. 59, pp. 461–470. doi: 10.1002/hep.26610.
 30. FINTINI, D., CHINALI, M., CAFIERO, G. et al. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD. In: *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014, nr. 24, pp. 72–74. doi: 10.1016/j.numecd.2013.06.005.
 31. JIN, Y., CHEN, Y., TANG, Q. et al. Evaluation of carotid artery stiffness in obese children using ultrasound radiofrequency data technology. In: *J Ultrasound Med.* 2013, nr. 32, pp. 105–113. doi: 10.7863/jum.2013.32.1.105.
 32. BYRNE, C.D., TARGHER, G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. In: *J Hepatol.* 2020,nr. 72, pp. 785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.0.1.013

Autor corespondent:

Cracea Angela, conferențiar universitar,
Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37379708234,
e-mail: angela.cracea@usmf.md