

## **CÁPSULA: Hígado y riesgo cardiometabólico**

Coordinador: Flavio Francini

### **Desde la esteatosis al riesgo cardiorrenal**

Alessandro Mantovani (Italia)

Profesor asociado de la Universidad de Verona. Profesor asociado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Italia

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) actualmente se reconoce como mucho más que una enfermedad hepática. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la MASLD coexiste con frecuencia y comparte una raíz fisiopatológica común: la resistencia a la insulina. Esta superposición ha reposicionado a la MASLD como un trastorno metabólico sistémico, con importantes implicancias para la salud cardiovascular y renal.

La relación entre la MASLD y la enfermedad cardiovascular está bien establecida. La esteatosis hepática favorece un perfil lipídico aterogénico, caracterizado por niveles elevados de triglicéridos, partículas pequeñas y densas de LDL y niveles bajos de colesterol HDL. El hígado inflamado y con infiltración grasa también libera citocinas proinflamatorias y factores procoagulantes, que contribuyen a la disfunción endotelial y a la progresión acelerada de la aterosclerosis.

Numerosos estudios confirman que la MASLD aumenta de manera independiente el riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y arritmias, particularmente fibrilación auricular, incluso después de ajustar por los factores de riesgo tradicionales.

Menos estudiada, pero igualmente importante, es la dimensión renal. La evidencia emergente muestra que la MASLD se asocia de manera independiente con la enfermedad renal crónica (ERC), incluida la disminución de la tasa de filtración glomerular y la progresión de la albuminuria. Los mecanismos se superponen con aquellos que intervienen en el daño cardiovascular: la inflamación crónica de bajo grado, el estrés oxidativo, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la resistencia a la insulina convergen para dañar la microvasculatura renal.

En los pacientes con DM, estas tres condiciones -MASLD, enfermedad cardiovascular y ERC- no existen de manera aislada, sino que conforman una tríada interconectada, denominada con frecuencia "eje cardio-hepático-renal". Reconocer este eje tiene relevancia clínica: la presencia de hígado graso debería motivar el cribado de complicaciones cardiovasculares y renales, y no limitarse a evaluar la progresión de la fibrosis hepática.

Este cambio de paradigma también afecta la estrategia terapéutica. Los tratamientos como los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores de SGLT2, desarrollados originalmente para el control glucémico, han demostrado beneficios en los tres ámbitos, al mejorar la esteatosis hepática, reducir los eventos cardiovasculares y enlentecer el deterioro de la función renal.

Esta convergencia respalda un enfoque más integrado y multidisciplinario del tratamiento de la diabetes, en el que hepatólogos, endocrinólogos, cardiólogos y nefrólogos colaboren a partir de una comprensión compartida de la MASLD como una señal de alerta temprana de un riesgo cardiometabólico y renal más amplio.

### **Bibliografía**

. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. N Engl J Med. 2025;393(7):683-698. doi:10.1056/NEJMra2412865.

. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(11):903-913. doi:10.1016/S2468-1253(21)00308-3.

. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. Gut. 2022;71(1):156-162. doi:10.1136/gutjnl-2020-323082.

. Mantovani A, Morandin R, Fiorio V, Lando MG, Stefan N, Tilg H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve MASH and liver fibrosis: a meta-analysis of randomised controlled trials. Liver Int. 2025;45(9):e70256. doi:10.1111/liv.70256.

**Palabras clave:** diabetes; esteatosis; riesgo cardiorrenal.

### **CAPSULE: Liver and cardiometabolic risk**

Coordinator: Flavio Francini

#### **From MASLD to cardio-kidney risk**

Alessandro Mantovani

Associate Professor, University of Verona. Associate Professor of Endocrinology and Metabolic Diseases, Italy

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is now recognized as far more than a hepatic condition. In patients with type 2 diabetes, MASLD frequently coexists and shares a common pathophysiological root: insulin resistance. This overlap has repositioned MASLD as a systemic metabolic disorder with significant implications for cardiovascular and renal health.

The link between MASLD and cardiovascular disease is well established. Hepatic steatosis promotes an atherogenic lipid profile, characterized by elevated triglycerides, small dense LDL particles, and low HDL cholesterol. The inflamed, fatty liver also releases pro-inflammatory cytokines and procoagulant factors, contributing to endothelial dysfunction and accelerated atherosclerosis. Numerous studies confirm that MASLD independently increases the risk of coronary artery disease, heart failure, and arrhythmias, particularly atrial fibrillation, even after adjusting for traditional risk factors.

Less discussed but equally important is the renal dimension. Emerging evidence shows that MASLD is independently associated with chronic kidney disease (CKD), including declining glomerular filtration rate and progressive albuminuria. The mechanisms overlap with those driving cardiovascular damage: chronic low-grade inflammation, oxidative stress, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, and insulin resistance all converge to damage renal microvasculature.

In diabetic patients, these three conditions—MASLD, cardiovascular disease, and CKD—do not exist in isolation but form an interconnected triad often termed the “cardio-hepatic-renal axis.” Recognizing this axis has clinical significance: a patient presenting with fatty liver should prompt screening for cardiovascular and renal complications, not just liver fibrosis progression.

This paradigm shift also affects treatment strategy. Therapies such as GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors, originally developed for glycemic control, have demonstrated benefits across all three domains, thereby improving hepatic steatosis, reducing cardiovascular events, and slowing renal decline. This convergence supports a more integrated, multidisciplinary approach to diabetes management, where hepatologists, endocrinologists, cardiologists, and nephrologists collaborate around a shared understanding of MASLD as an early warning sign of broader cardio-renal-metabolic risk.

**Key words:** diabetes; steatosis; cardiorenal risk.