

# Fisiopatología de la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica

Rocío Gallego-Durán<sup>1,2,3</sup>, Paloma Carrillo-Fernández<sup>1,2</sup> y Jordi Gracia-Sancho<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>UCM Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Grupo SeLiver, Instituto de Biomedicina de Sevilla (HUVR/CSIC/US), Sevilla; <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla; <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid; <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Vascular Hepática, IDIBAPS – Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona. España

## Resumen

La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) constituye la patología hepática de mayor prevalencia en todo el mundo, afectando a más de un tercio de la población general. Su fisiopatología es compleja y multifactorial, pues involucra alteraciones metabólicas, inmunitarias, genéticas y ambientales que interactúan de manera sinérgica para determinar el fenotipo del paciente. Este trabajo revisa en profundidad los principales mecanismos implicados en el desarrollo y la progresión de la MASLD, incluyendo el exceso de energía y la lipogénesis *de novo*, la resistencia a la insulina, las alteraciones en el metabolismo lipídico, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, la inflamación mediada por el inflamasoma, los factores genéticos y la disbiosis intestinal con aumento de la permeabilidad intestinal. Estas alteraciones convergen en una disfunción microcirculatoria hepática que favorece la activación de las células hepáticas estrelladas y la progresión hacia fibrosis, enfermedad hepática crónica avanzada y carcinoma hepatocelular. Además, esta enfermedad se asocia con un incremento significativo del riesgo cardiovascular, metabólico y neoplásico, lo que refuerza su carácter multisistémico y la necesidad de un abordaje clínico integral. En este contexto, la medicina personalizada emerge como una herramienta clave para la estratificación del riesgo y la optimización terapéutica, mediante el uso de biomarcadores, perfiles genéticos y análisis del microbioma. La comprensión detallada de los mecanismos fisiopatológicos de la MASLD es esencial para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas eficaces, y para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad silenciosa, pero de gran impacto clínico, económico y social.

**Palabras clave:** Esteatosis. Células hepáticas. Mecanismos de enfermedad.

## *Pathophysiology of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease*

## Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most prevalent liver pathology worldwide, affecting more than one-third of the general population. Its pathophysiology is complex and multifactorial, involving metabolic, immunological, genetic, and environmental alterations that interact synergistically to determine the patient's phenotype. This review provides an in-depth analysis of the main mechanisms involved in the development and progression of MASLD, including energy excess and *de novo* lipogenesis, insulin resistance, lipid metabolism disturbances, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, inflammation mediated by the inflamasome, genetic factors, and intestinal dysbiosis with increased gut permeability. These alterations converge in hepatic microcirculatory dysfunction, which promotes hepatic stellate cell activation and

### \*Correspondencia:

Jordi Gracia-Sancho

E-mail: jordi.graciasancho@gmail.com

Fecha de recepción: 01-10-2025

Fecha de aceptación: 05-11-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000034

Disponible en línea: 03-02-2026

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(4):337-346

www.clinicasgastroenterologiademexico.com

progression toward fibrosis, advanced chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. Moreover, MASLD is associated with a significant increase in cardiovascular, metabolic, and neoplastic risk, reinforcing its multisystemic nature and the need for a comprehensive clinical approach. In this context, personalized medicine emerges as a key tool for risk stratification and therapeutic optimization, using biomarkers, genetic profiling, and microbiome analysis. A detailed understanding of the pathophysiological mechanisms of MASLD is essential for the development of effective preventive and therapeutic strategies, and for improving the prognosis of patients affected by this silent yet clinically, economically, and socially impactful disease.

**Keywords:** Steatosis. Liver cells. Disease mechanisms.

## Introducción

La enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*) se ha consolidado como la principal causa de enfermedad hepática crónica globalmente, con una prevalencia estimada en torno al 30-40% de la población adulta y una tendencia ascendente en las últimas décadas<sup>1</sup>. En 2023, un consenso multidisciplinario internacional propuso un cambio de nomenclatura de NAFLD/NASH (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/Non-Alcoholic Steatohepatitis*) a MASLD/MASH (*Metabolic dysfunction Associated Steato Hepatitis*), encuadrándola bajo el paraguas de SLD (Steatotic Liver Disease). La MASLD se definió por la presencia de esteatosis ( $\geq 5\%$  de hepatocitos por imagen o histología) junto con uno o más factores de riesgo cardiometabólicos y ausencia de ingesta significativa de alcohol<sup>2</sup>. Esta actualización, incorporada ya en la guía clínica de la European Association for the Study of the Liver (EASL), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) y la European Association for the Study of Obesity (EASO) de 2024<sup>3</sup>, refuerza el énfasis en la disfunción metabólica como eje patogénico y estandariza los criterios para su cribado, la estratificación de riesgo y su manejo.

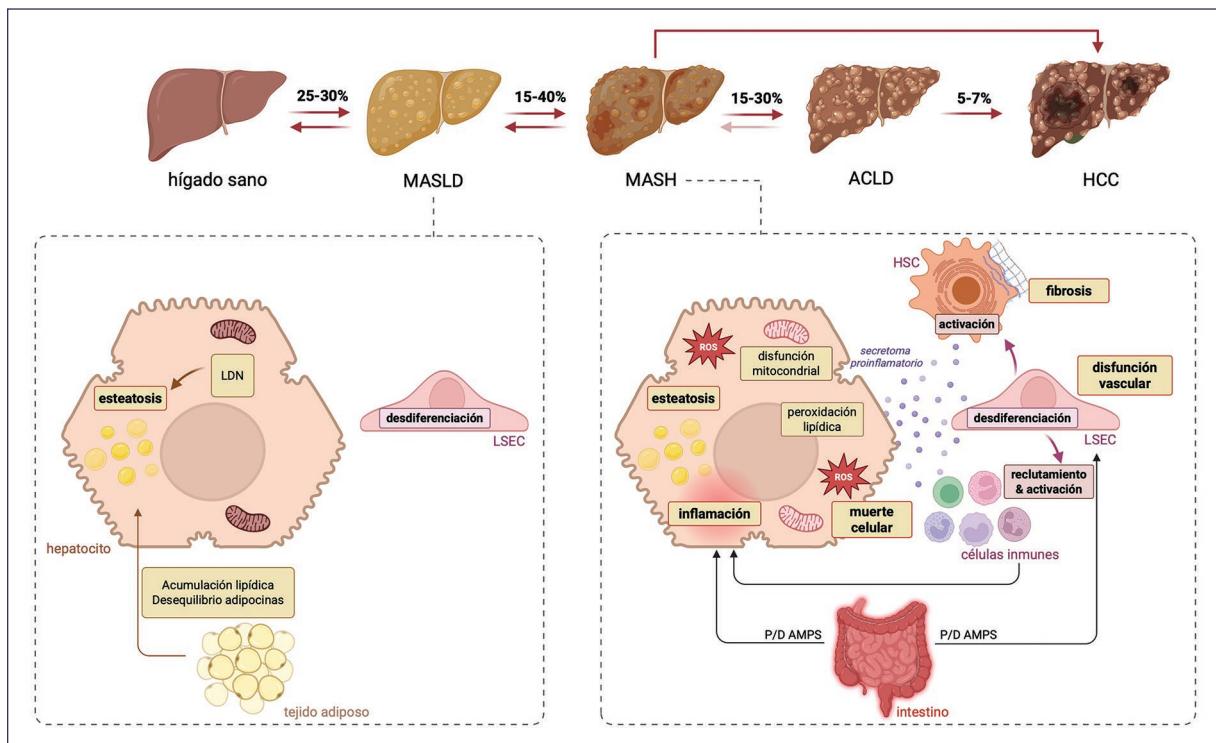
La etiología de la MASLD es heterogénea y converge en la interacción de estilos de vida (dieta hipercalórica, sedentarismo), obesidad y síndrome metabólico, con contribuciones relevantes por parte de factores genéticos y epigenéticos, y de la disbiosis intestinal<sup>4-10</sup>. Además, la exposición a contaminantes ambientales se ha vinculado de manera creciente al desarrollo de esteatosis y la progresión de la enfermedad, subrayando su carácter multifactorial<sup>11-13</sup>. Por tanto, la MASLD se reconoce hoy en día como una enfermedad multisistémica que trasciende el hígado.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la evolución de la MASLD se explica mejor mediante la hipótesis de los «múltiples impactos en paralelo», que sustituye al antiguo modelo de «dos golpes»<sup>14</sup>. En ella confluyen, de forma sincrónica, la resistencia a la insulina, la

lipotoxicidad y la disfunción del eje intestino-páncreas-hígado, generando un microambiente hepático propenso a la inflamación crónica de bajo grado y la fibrosis. La resistencia a la insulina (hepática y sistémica) impulsa la lipogénesis *de novo*, el aumento del flujo de ácidos grasos libres al hígado y la acumulación de especies lipotóxicas (ceramidas, diacilgliceroles), con hiperinsulinemia compensatoria y *crosstalk* interorgánico (tejido adiposo, músculo, páncreas) que perpetúa el círculo vicioso metabólico<sup>15,16</sup>.

El estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial constituyen nodos centrales de progresión: el exceso de susstratos y la sobrecarga lipídica alteran la función mitocondrial, favorecen la peroxidación lipídica, el estrés del retículo endoplásmico y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), con daño hepatocelular e incremento de las vías de señalización profibrótica<sup>17-19</sup>. Tales procesos se amplifican por señales de patrones moleculares de daño (DAMP, *Damage-Associated Molecular Patterns*) y de patógenos (PAMP, *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), y por metabolitos derivados de la microbiota intestinal (lipopolisacáridos, etanol endógeno y ácidos grasos de cadena corta), los cuales, al atravesar una barrera intestinal más permeable, activan vías innatas y adaptativas en el hígado<sup>10,20,21</sup>. Todo ello contribuye a la transición hacia esteatohepatitis (MASH), definida histológicamente por esteatosis con balonización, inflamación lobulillar y fibrosis (Fig. 1).

La persistencia de la agresión metabólico-inflamatoria precipita la muerte de los hepatocitos (a través de diversas vías, incluyendo apoptosis, necrosis y ferroptosis), la disfunción de las células endoteliales sinusoidales y el reclutamiento del compartimento inmunitario (macrófagos/células de Kupffer, monocitos, linfocitos), generando un microambiente proinflamatorio, marcado por la liberación de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF $\alpha$ ], interleucina [IL] 1 $\beta$ , factor de crecimiento transformante beta [TGF $\beta$ ], entre otras) que activarán las células hepáticas estrelladas<sup>22,23</sup>. Estas células sufren una transición fenotípica miofibroblástica, con propiedades proliferativas, contráctiles y migratorias, y



**Figura 1.** Fisiopatología de la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica. Esta figura muestra los complejos mecanismos que subyacen a la progresión desde la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) hasta la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH), y más allá. Entre los principales factores contribuyentes se encuentran la dislipidemia, la disfunción endotelial y la inflamación crónica, que conducen a la acumulación de lípidos en los hepatocitos, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. La figura destaca el papel de la desregulación del eje intestino-hígado y la inflamación del tejido adiposo en la progresión de la enfermedad. Además, la fibrogénesis impulsada por la activación de las células estrelladas hepáticas y el depósito de matriz extracelular se muestra como un sello distintivo de la transición hacia una enfermedad hepática más avanzada. Este proceso multifactorial culmina en la lesión hepática, la inflamación y la fibrosis características de la MASH. ACLD: enfermedad hepática crónica avanzada; LDN: lipogénesis de novo; LSEC: célula endotelial sinusoidal hepática; HSC: célula estrellada hepática; P/D AMPS: patrones moleculares asociados a patógenos/peligro; ROS: especies reactivas de oxígeno.

secretan matriz extracelular en exceso, impulsando la fibrogénesis<sup>24,25</sup>. En la era de la «ómicas», a nivel de célula única, se han descrito subpoblaciones de células hepáticas estrelladas activadas con firmas fibrogénicas y proinflamatorias distintas, lo que revela la heterogeneidad funcional de este tipo celular y puede facilitar el potencial desarrollo de dianas terapéuticas específicas<sup>26,27</sup>.

Clínicamente, el grado de fibrosis es el principal predictor de eventos hepáticos y extrahepáticos y de mortalidad, por encima de otras características histológicas, lo que justificaría estrategias de estratificación no invasiva de la fibrosis y la priorización de objetivos antifibróticos<sup>28-30</sup>. La fibrosis puede progresar a cirrosis, con distorsión arquitectural y nódulos de regeneración que comprometerían la función hepática, y en una fracción de los pacientes puede progresar a carcinoma

hepatocelular (HCC). Cabe señalar que el continuo MASLD-MASH-cirrosis-HCC no siempre es lineal: una proporción no desdeñable de HCC en la MASLD ocurre en pacientes sin cirrosis establecida, aunque con fibrosis avanzada en muchos casos, lo que complicaría el cribado y la detección precoz<sup>31</sup>.

Más allá del hígado, la MASLD aumenta de forma significativa el riesgo cardiovascular, siendo la principal causa de muerte en estos pacientes, y se asocia a mayor mortalidad por todas las causas, así como a un incremento de neoplasias extrahepáticas y comorbilidad cardiometabólica<sup>32,33</sup>. Este perfil de riesgo sistémico refuerza la necesidad de estrategias de manejo integradas con otras especialidades clínicas, centradas en el cambio en el estilo de vida, el control de los

factores de riesgo y, cuando corresponda, terapias específicas, en línea con las guías vigentes.

En conjunto, la MASLD es un trastorno complejo y multifactorial en el que convergen lipogénesis y metabolismo lipídico desregulado, resistencia a la insulina, estrés oxidativo y del retículo endoplásmico, inflamación inmunomediada, susceptibilidad genética/epigenética y disbiosis intestinal. En las secciones siguientes de esta revisión se abordarán en profundidad los principales ejes mecanísticos con el objetivo de integrar la evidencia básica, traslacional y clínica que sustenta la fisiopatología y la progresión de la enfermedad.

## Aspectos fisiopatológicos más relevantes de la MASLD

### Exceso de energía y lipogénesis de novo

El exceso de energía, especialmente derivado del consumo de dietas hipercalóricas ricas en azúcares simples (como la fructosa) y grasas saturadas, constituye uno de los principales factores desencadenantes de la MASLD. Cuando la ingesta energética supera las necesidades metabólicas del organismo, el hígado actúa como un órgano de almacenamiento, acumulando triglicéridos en los hepatocitos. Este proceso se ve exacerbado por la activación de la lipogénesis *de novo*, una vía metabólica que convierte los hidratos de carbono en ácidos grasos.

La lipogénesis *de novo* está regulada por factores de transcripción, tales como SREBP-1c (*Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c*) y ChREBP (*Carbohydrate Response Element-Binding Protein*), que se activan en respuesta a la presencia de niveles elevados de insulina y glucosa. Estos factores inducen la expresión de enzimas clave, como la acetil coenzima A carboxilasa y la ácido graso sintasa, encargadas de la síntesis de ácidos grasos. Estos ácidos grasos se esterifican posteriormente con glicerol para formar triglicéridos, que se acumulan en el citoplasma de los hepatocitos<sup>34-36</sup>.

Además, el exceso de energía inhibe la oxidación de ácidos grasos y la secreción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, *Very Low Density Lipoproteins*), lo que contribuye aún más a la acumulación lipídica intrahepática<sup>37,38</sup>. Esta sobrecarga lipídica no solo genera esteatosis hepática, sino que además induce lipotoxicidad, un fenómeno en el que ciertos lípidos, como las ceramidas y los diacilglicéridos, alteran la función celular y generan estrés oxidativo, inflamación y apoptosis<sup>39</sup>. Por ello, este desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético y la

capacidad del hígado para manejar los lípidos representa el primer paso en la cascada patogénica de la MASLD, preparando el terreno para la progresión hacia formas más graves, como MASH y fibrosis hepática.

### Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es uno de los pilares fisiopatológicos más relevantes en el desarrollo de MASLD. En condiciones normales, la insulina regula el metabolismo energético promoviendo la captación de glucosa en los tejidos periféricos, inhibiendo la lipólisis en el tejido adiposo y favoreciendo la síntesis de glucógeno en el hígado. Sin embargo, en situaciones de resistencia a la insulina, frecuentemente asociadas a obesidad visceral, sedentarismo y dieta hipercalórica, estas funciones se ven comprometidas.

En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina provoca una activación descontrolada de la lipólisis, lo que genera un aumento en la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación portal<sup>40</sup>. Estos ácidos grasos libres son captados por el hígado, donde se reesterifican en triglicéridos, contribuyendo a la esteatosis hepática. Además, los ácidos grasos libres pueden activar vías de señalización proinflamatorias, tales como la del factor nuclear kappa B y la JNK (*Jun-N-terminal Kinase*), que interfieren con la vía de señalización de la insulina, perpetuando el estado de resistencia<sup>41,42</sup>.

En el hígado, la resistencia a la insulina altera el equilibrio entre la gluconeogénesis y la lipogénesis<sup>43,44</sup>. Aunque la insulina pierde su capacidad de inhibir la producción de glucosa hepática, mantiene su efecto lipogénico, lo que resulta en una paradoja metabólica, ya que aumenta la producción de glucosa a la vez que se acumulan lípidos. Esta situación favorece la disfunción metabólica y el desarrollo de lipotoxicidad.

A nivel molecular se ha descrito una disminución en la fosforilación del receptor de insulina y de proteínas clave como IRS-1 y Akt, lo que compromete la transducción de señales<sup>45-47</sup>. Además, la inflamación crónica de bajo grado, mediada por citocinas como el TNF- $\alpha$  y la IL-6, contribuye a la inhibición de esta<sup>48</sup>. En conjunto, la resistencia a la insulina no solo promueve la acumulación de grasa hepática, sino que también establece un entorno proinflamatorio y prooxidativo que facilita la progresión hacia MASH.

### Alteraciones en el metabolismo lipídico

El metabolismo de los lípidos en el hígado es un proceso dinámico que involucra la captación, la

síntesis, la oxidación y la exportación de ácidos grasos. En el contexto de la MASLD, este equilibrio se ve profundamente alterado, favoreciendo la acumulación de lípidos en los hepatocitos y contribuyendo al inicio y la progresión de la enfermedad.

En condiciones fisiológicas, el hígado capta ácidos grasos provenientes de la dieta, de la lipólisis del tejido adiposo y de la lipogénesis *de novo*<sup>49</sup>. Estos ácidos grasos pueden ser oxidados en las mitocondrias, los peroxisomas o el retículo endoplasmático, o bien ser esterificados para formar triglicéridos que se almacenan o se exportan como VLDL<sup>50</sup>.

En la MASLD, este proceso se desequilibra por varios mecanismos. En primer lugar, la captación de ácidos grasos se incrementa debido a la resistencia a la insulina y al aumento de la lipólisis periférica, lo que eleva la carga lipídica en el hígado<sup>49</sup>. Además, en segundo lugar, la oxidación de ácidos grasos se ve comprometida por la disfunción mitocondrial, lo que reduce la capacidad para eliminar el exceso de lípidos por parte del hepatocito<sup>51</sup>. Por último, la exportación de triglicéridos como VLDL se vuelve insuficiente, ya sea por defectos en la síntesis de apolipoproteínas o por sobrecarga del sistema de secreción<sup>52,53</sup>.

En conjunto, este desequilibrio favorece la acumulación de lípidos tóxicos, como ceramidas, diacilglicéricos y colesterol libre, induciendo lipotoxicidad. Estos lípidos alteran diversas vías de señalización celular, inducen estrés oxidativo e inflamación, y promueven la apoptosis de los hepatocitos. Además, la acumulación de colesterol libre en las membranas celulares puede desestabilizar los orgánulos, especialmente las mitocondrias y el retículo endoplasmático. Por tanto, se considera que la alteración del metabolismo lipídico no solo contribuye a la esteatosis hepática, sino que también actúa como un motor de progresión hacia fases avanzadas de la enfermedad.

### Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Como ya se ha comentado, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son elementos clave en la progresión de la MASLD desde la esteatosis simple a la MASH y la fibrosis hepática. La acumulación excesiva de lípidos en los hepatocitos, en especial de ácidos grasos libres y colesterol, sobrecarga las mitocondrias, que son las encargadas de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. Esta sobrecarga genera un aumento en la producción de ROS, superando la capacidad antioxidante celular<sup>54-57</sup>.

Las ROS, tales como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y los radicales hidroxilo ( $OH\cdot$ ), pueden dañar a los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos, alterando la integridad de las membranas celulares y organelares<sup>58</sup>. En el hígado, este daño se traduce en peroxidación lipídica, disfunción del retículo endoplasmático, activación de vías inflamatorias y muerte celular por apoptosis o necrosis<sup>59</sup>.

La disfunción mitocondrial también implica una alteración en la dinámica mitocondrial ( fusión y fisión), pérdida del potencial de membrana, disminución de la fosforilación oxidativa y liberación de citocromo c, lo que activa la cascada apoptótica. Además, las mitocondrias dañadas liberan señales de peligro, como los DAMP, que activan el sistema inmunitario innato, incluyendo el inflamasoma NLRP3<sup>60</sup>.

Otro aspecto relevante es la disminución de la actividad de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, lo que agrava el desequilibrio redox<sup>61</sup>. El estrés oxidativo también puede interferir con la función de receptores nucleares, entre ellos PPAR- $\alpha$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha*) y FXR (*Farnesoid X Receptor*), que regulan el metabolismo lipídico y la inflamación<sup>62</sup>.

Por tanto, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial no solo contribuyen al daño hepatocelular directo, sino que también amplifican la respuesta inflamatoria y fibrogénica, y son elementos centrales en la transición de MASLD hacia estadios más graves.

### Inflamación y activación del inflamasoma

La inflamación es un componente central en la progresión de la MASLD, ya que el hígado se convierte en un órgano inmunitariamente activo, donde múltiples señales de daño celular y metabólico desencadenan respuestas inflamatorias tanto innatas como adaptativas. Uno de los mecanismos más relevantes es la activación del inflamasoma, en especial el complejo NLRP3, que actúa como sensor de estrés celular<sup>63-65</sup>.

El inflamasoma NLRP3 se activa en respuesta a señales de peligro (DAMP y PAMP), como endotoxinas bacterianas, cristales de colesterol, ácidos grasos saturados y trifosfato de adenosina extracelular. Su activación conduce a la activación de la caspasa-1, que a su vez procesa las proformas de la IL-1 $\beta$  y la IL-18 en sus formas activas. Estas citocinas son potentes mediadores inflamatorios que amplifican la necroinflamación hepática,

favoreciendo el reclutamiento de células inmunitarias como neutrófilos, monocitos y linfocitos<sup>63,64,66,67</sup>.

Además, esta inflamación en la MASLD está modulada por la polarización de los macrófagos hepáticos (también conocidos como células de Kupffer) hacia un fenotipo proinflamatorio (M1), que secreta TNF- $\alpha$ , IL-6 y otras citocinas que interfieren con la señalización de la insulina y promueven el daño hepatocelular<sup>68,69</sup>. Esta inflamación crónica de bajo grado también afecta a las células endoteliales sinusoidales y a las células hepáticas estrelladas, facilitando su activación y contribuyendo a la fibrogénesis<sup>70</sup>.

La activación del inflamasoma, además de tener implicaciones locales en el hígado, también puede generar efectos sistémicos, como resistencia a la insulina, disfunción endotelial y alteraciones en otros órganos<sup>71,72</sup>, por lo que la combinación de inflamación y activación del inflamasoma representa un puente entre el metabolismo alterado y la respuesta inmunitaria, siendo mecanismos fundamentales en la progresión de la MASLD.

## Factores genéticos

Los factores genéticos desempeñan un papel fundamental en la susceptibilidad individual al desarrollo y la progresión de enfermedad<sup>73</sup>. Aunque los factores ambientales y metabólicos son determinantes clave, la variabilidad genética explica por qué algunos individuos desarrollan formas graves de enfermedad incluso en ausencia de factores de riesgo metabólico, mientras que otros presentan esteatosis leve sin progresión de la enfermedad pese a tener múltiples factores de riesgo.

Entre los genes más estudiados se encuentra *PNPLA3* (*Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3*), cuyo polimorfismo rs738409 (I148M) se asocia fuertemente con acumulación de grasa hepática, inflamación y fibrosis, así como con un riesgo incrementado de desarrollar cirrosis y HCC. Este alelo mutado reduce la actividad lipasa de la proteína, favoreciendo la retención de triglicéridos en los hepatocitos. Su efecto es independiente de la resistencia a la insulina, lo que le convierte en un robusto marcador genético de riesgo<sup>74,75</sup>.

Otro gen relevante es *TM6SF2* (*Transmembrane 6 Superfamily Member 2*), cuyo polimorfismo rs 58542926 (E167K) se asocia con una disminución en la secreción de VLDL, lo que favorece la acumulación de lípidos intrahepáticos<sup>76</sup>. Sin embargo, aunque este gen parece proteger contra enfermedades cardiovasculares al reducir los niveles plasmáticos de lípidos, se ha demostrado que aumenta el riesgo de fibrosis hepática<sup>77</sup>.

El gen *MBOAT7* (*Membrane-Bound O-Acyltransferase Domain-Containing 7*) también ha sido implicado en la regulación del metabolismo de fosfolípidos. Su variante rs641738 se asocia con inflamación y fibrosis, posiblemente por alterar la composición de las membranas celulares y la señalización intracelular<sup>78</sup>.

Más recientemente, se ha identificado el gen *HSD17B13*, variante rs72613567, cuya pérdida de función parece tener un efecto protector en la progresión hacia MASH y fibrosis<sup>79-81</sup>. Este hallazgo ha abierto nuevas vías terapéuticas basadas en la modulación genética.

Los factores genéticos no solo modulan la expresión clínica y fenotípica de la MASLD, sino que ofrecen oportunidades para la medicina personalizada, permitiendo identificar individuos de alto riesgo y desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas.

## Disbiosis y permeabilidad intestinal

El eje intestino-hígado desempeña un papel crucial en la fisiopatología de las enfermedades hepáticas, en concreto de la MASLD, y su alteración por disbiosis intestinal y aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal contribuye significativamente a la progresión<sup>82</sup>. El intestino alberga una comunidad microbiana diversa que participa en la digestión, el metabolismo de nutrientes, la modulación inmunitaria y la protección de la barrera epitelial<sup>83</sup>. En la MASLD, esta microbiota se ve alterada tanto en su composición como en su función, fenómeno conocido como disbiosis.

La disbiosis intestinal se caracteriza por una disminución de bacterias beneficiosas (como *Faecalibacterium prausnitzii* y *Akkermansia muciniphila*) y un aumento de especies proinflamatorias (como *Enterobacteriaceae* y *Proteobacteria*)<sup>84,85</sup>. Esta alteración favorece la producción de metabolitos nocivos, como etanol endógeno, y el desequilibrio de la proporción de ácidos grasos de cadena corta, amonio, y lipopolisacáridos, que pueden atravesar la barrera intestinal cuando esta se encuentra comprometida, fenómeno conocido como intestino permeable (*leaky gut*)<sup>86</sup>.

La permeabilidad intestinal aumentada permite el paso de endotoxinas y otros productos bacterianos hacia la circulación portal, alcanzando el hígado y activando receptores como los TLR4 (*Toll-like Receptor 4*) en las células de Kupffer y los hepatocitos. Esta activación desencadena respuestas inflamatorias, producción de citocinas y activación del inflamasoma, contribuyendo a la necroinflamación hepática y a la progresión hacia MASH<sup>87</sup>.

Además, la disbiosis puede influir en el metabolismo de los ácidos biliares, alterando la señalización de receptores como FXR y TGR5 (*Takeda G Protein-Coupled Receptor 5*), que regulan la homeostasis energética, la inflamación y la sensibilidad a la insulina<sup>88</sup>. También se ha observado que ciertos perfiles microbianos pueden modular la expresión de genes hepáticos relacionados con la lipogénesis y la fibrosis, poniendo de relevancia el papel crucial de la disbiosis intestinal en la progresión de la enfermedad<sup>89</sup>.

### **Disfunción microcirculatoria hepática y fibrosis**

La disfunción microcirculatoria hepática representa una consecuencia directa de la interacción de los mecanismos fisiopatológicos descritos en la MASLD. El hígado posee una arquitectura vascular única, compuesta por sinusoides que permiten el intercambio eficiente de nutrientes, metabolitos y células inmunitarias entre la sangre portal y los hepatocitos. En la MASLD, esta microcirculación se ve progresivamente alterada, contribuyendo al deterioro funcional del órgano y al desarrollo de fibrosis.

La acumulación de lípidos en los hepatocitos, el estrés oxidativo y la inflamación crónica inducen daño endotelial en las células endoteliales sinusoidales. Estas células pierden su fenotipo especializado, caracterizado por fenestraciones y baja expresión de moléculas de adhesión, y adoptan un estado proinflamatorio, vasoconstrictor y procoagulante<sup>90</sup>. Esta transformación aumenta el tono vascular hepático y reduce el intercambio entre la sangre y los hepatocitos, promoviendo hipoxia local y disfunción metabólica. A su vez, la hipoxia activa factores, como HIF-1 $\alpha$  (*Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha*), que promueven la angiogénesis patológica y la activación de células hepáticas estrelladas. Estas células, en respuesta a citocinas inflamatorias (TGF- $\beta$ , factor de crecimiento derivado de plaquetas, IL-1 $\beta$ ), se diferencian en miofibroblastos, adquiriendo propiedades contráctiles, migratorias y secretoras. El resultado es una producción excesiva de componentes de la matriz extracelular (colágeno tipo I y III, fibronectina), que se depositan en el espacio de Disse, alterando aún más la microcirculación<sup>91,92</sup>.

La fibrosis hepática se caracteriza por un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular, debido a la inhibición de metaloproteinasas y la activación de sus inhibidores<sup>93</sup>. Este proceso distorsiona la arquitectura hepática, compromete el flujo sanguíneo portal y puede evolucionar hacia

cirrosis, con formación de nódulos regenerativos y pérdida de función hepática. La fibrosis, sumada al aumento en el tono vascular derivado de la desdiferenciación de las células endoteliales sinusoidales y la activación de las células hepáticas estrelladas, conlleva un aumento de la resistencia vascular intrahepática, factor primario en el derivado desarrollo de hipertensión portal<sup>94</sup>.

### **Conclusiones**

La MASLD representa un desafío clínico y científico de creciente relevancia, dada su alta prevalencia global y su carácter multisistémico. A lo largo de esta revisión se ha analizado su carácter dinámico y multifactorial, siendo el resultado de una compleja interacción de factores genéticos, ambientales, metabólicos y celulares que convergen en una cascada de eventos patológicos.

Además, la progresión fisiopatológica de la MASLD desde la esteatosis hepática hasta la fibrosis avanzada tiene implicaciones clínicas significativas que afectan no solo al hígado, sino también al estado general del paciente, cuyas consecuencias clínicas derivan de la interacción de alteraciones metabólicas, inflamatorias, genéticas, inmunitarias y microcirculatorias<sup>95</sup>.

Sistémicamente se asocia con un aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular, que representa la principal causa de muerte en estos pacientes. La resistencia a la insulina, la dislipidemia, la inflamación crónica y la disfunción endotelial contribuyen al desarrollo de aterosclerosis, hipertensión y eventos cardiovasculares mayores<sup>96-99</sup>. Además, se ha observado una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y algunos tipos de cáncer extrahepáticos, como el colorrectal y el de mama<sup>100-103</sup>. La disbiosis intestinal y la inflamación sistémica también pueden afectar la función renal, el sistema nervioso central y el estado inmunitario general<sup>104,105</sup>.

En el hígado, la acumulación de grasa y el daño celular progresivo pueden evolucionar hacia MASH, caracterizada por necroinflamación, balonización hepatocelular y activación de las células hepáticas estrelladas<sup>25,106</sup>. Esta etapa puede conducir hacia el desarrollo de fibrosis, que puede avanzar hacia cirrosis hepática, con distorsión de la arquitectura hepática, hipertensión portal, insuficiencia hepática y riesgo de HCC<sup>92,107</sup>. Es importante destacar que esta progresión no siempre es lineal, y algunos pacientes pueden desarrollar HCC en ausencia de cirrosis, es decir, en etapas tempranas de una enfermedad hepática crónica avanzada.

Además, esta patología se asocia con un aumento significativo del riesgo cardiovascular, metabólico y neoplásico, lo que refuerza la necesidad de abordajes diagnósticos y terapéuticos integrales. La identificación de biomarcadores específicos, el estudio de variantes genéticas y el análisis del microbioma intestinal abren nuevas vías para la medicina personalizada y la prevención de complicaciones. En este escenario complejo, la medicina personalizada emerge como una estrategia prometedora para mejorar el manejo clínico de la enfermedad. La identificación de variantes genéticas asociadas a mayor susceptibilidad, junto con el análisis fenotípico del paciente, permite una estratificación más precisa del riesgo y una selección más racional de las intervenciones terapéuticas. Además, el desarrollo de biomarcadores no invasivos y de herramientas de diagnóstico molecular facilitará la monitorización dinámica de la enfermedad y la evaluación de la respuesta al tratamiento. En conjunto, la medicina personalizada no solo optimiza la eficacia clínica, sino que también reduce el riesgo de efectos adversos y mejora la calidad de vida de los pacientes, posicionándose como un pilar fundamental en el futuro del tratamiento de la MASLD<sup>108</sup>.

Finalmente, desde el punto de vista clínico, estas consecuencias requieren un enfoque multidisciplinario en el manejo del paciente con MASLD, que incluirá hepatología, endocrinología, cardiología y nutrición. La identificación precoz de los pacientes en riesgo, el uso de biomarcadores no invasivos y la implementación de estrategias terapéuticas personalizadas son esenciales para prevenir las complicaciones y mejorar el pronóstico, reduciendo su impacto en la carga económica de los sistemas sanitarios públicos.

## Financiamiento

Los autores agradecen la financiación continuada por parte del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; actualmente PI23/00945, DTS22/00010, DTS24/00035 y AC24/00124 a J. Gracia-Sancho; CD21/00095, PI22/01342 y PI24/02008 a R. Gallego-Durán, todos cofinanciados por la Unión Europea), AGAUR-Generalitat de Catalunya (2021 SGR 01322, 2021 PROD 00036, 2025 PROD 00184 y 2025 INNOV 00043) a J. Gracia-Sancho, y el CIBEREHD (financiado por el Instituto de Salud Carlos III).

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.**

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

- Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2025;31:32-50.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;79:1542-56.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81:492-542.
- Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Uhalp-Arida A, Tonascia J, et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52:913-24.
- Samuel VT, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease as a nexus of metabolic and hepatic diseases. *Cell Metab.* 2018;27:22-41.
- Trépo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: from new variants to the clinic. *J Hepatol.* 2020;72:1196-209.
- Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell.* 2021;184:2537-64.
- Cantero I, Abete I, Babio N, Arós F, Corella D, Estruch R, et al. Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. *Clin Nutr.* 2018;37:1736-43.
- Bowden Davies KA, Sprung VS, Norman JA, Thompson A, Mitchell KL, Harrold JA, et al. Physical activity and sedentary time: association with metabolic health and liver fat. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51:1169-77.
- Bahithi W, Banou Y, Aljahdali M, Almuaiqly G, Bahswan SM, Aljahdali L, et al. 'Trust your gut': exploring the connection between gut microbiome dysbiosis and the advancement of Metabolic Associated Steatosis Liver Disease (MASLD)/Metabolic Associated Steatohepatitis (MASH): a systematic review of animal and human studies. *Front Nutr.* 2025;12:1637071.
- An G, Song J, Ying W, Lim W. Overview of the hazardous impacts of metabolism-disrupting chemicals on the progression of fatty liver diseases. *Mol Cell Toxicol.* 2025;21:387-97.
- Choi MA, Rose S, Langouët S. Per- and polyfluoroalkyl substances as potentiators of hepatotoxicity in an exposome framework: current challenges of environmental toxicology. *Toxicology.* 2025;515:154167.
- Riechelmann-Casarín L, Valente LC, Otton R, Barbisan LF, Romualdo GR. Are glyphosate or glyphosate-based herbicides linked to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD)? The weight of current evidence. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2025;116:104705.
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65:1038-48.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gómez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73:202-9.
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24:908-22.
- Sunny NE, Bril F, Cusi K. Mitochondrial adaptation in nonalcoholic fatty liver disease: novel mechanisms and treatment strategies. *Trends Endocrinol Metabol.* 2017;28:250-60.
- Li X, Chen W, Jia Z, Xiao Y, Shi A, Ma X. Mitochondrial dysfunction as a pathogenesis and therapeutic strategy for metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease. *Int J Mol Sci.* 2025;26:4256.

19. Le Guillou D, Siao K, Her CL, Duwaerts CC, Maher JJ. iPSC-derived hepatocytes from patients with MASLD exhibit early mitochondrial dysfunction. *bioRxiv [Preprint]*. 2025 Aug 30:2025.08.27.672733. doi: 10.1101/2025.08.27.672733.
20. Dua A, Kumar R, Singh M, Kumar R, Pradeep S, Ojesina AI, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): the interplay of gut microbiome, insulin resistance, and diabetes. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1618275.
21. Che Z, Xue W, Zhao X, Hu C, Tian Y. Regulatory role and biomarker potential of gut microbiota metabolites in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) to hepatocellular carcinoma (HCC). *Clin Transl Gastroenterol*. 2025 Sep 5. doi: 10.14309/ctg.0000000000000914. Online ahead of print.
22. Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. Hepatocyte death: a clear and present danger. *Physiol Rev*. 2010;90:1165-94.
23. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:1706-21.
24. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:397-411.
25. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev*. 2008;88:125-72.
26. Cheng S, Zou Y, Zhang M, Bai S, Tao K, Wu J, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the heterogeneity and intercellular communication of hepatic stellate cells and macrophages during liver fibrosis. *MedComm* (2020). 2023;4:e378.
27. Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori JR, Dora EF, Henderson BEP, Luu NT, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature*. 2019;575:512-8.
28. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwiriyha P, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149:389-97.e10.
29. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65:1557-65.
30. Younossi ZM, Loomba R, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, et al. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018;68:361-71.
31. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2021;3:100305.
32. Celsa C, Pennisi G, Tulone A, Ciancimino G, Vaccaro M, Pecorella F, et al. Risk of hepatic and extrahepatic outcomes associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction and alcohol-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025;10:998-1012.
33. Sohrabi M, Mosallli M, Hassanzadeh P, Bahrami S, Khounsari M, Ajdarkosh H, et al. Extrahepatic comorbidities associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; a tertiary hospital experience. *Middle East J Dig Dis*. 2025;17:96-104.
34. Sanders FWB, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2016;91:452-68.
35. Denechaud PD, Dentin R, Girard J, Postic C. Role of ChREBP in hepatic steatosis and insulin resistance. *FEBS Lett*. 2008;582:68-73.
36. Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology - divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:710-30.
37. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:3313-27.
38. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1081-90.
39. Iturbe-Rey S, Maccalli C, Arrese M, Aspichuela P, Oliveira CP, Castro RE, et al. Lipotoxicity-driven metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Atherosclerosis*. 2025;400:119053.
40. Nielsen S, Guo ZK, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004;113:1582-8.
41. Luukkonen PK, Zhou Y, Sädevirta S, Leivonen M, Arola J, Orešić M, et al. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1167-75.
42. Solinas G, Naugler W, Galimi F, Lee MS, Karin M. Saturated fatty acids inhibit induction of insulin gene transcription by JNK-mediated phosphorylation of insulin-receptor substrates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:16454-9.
43. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance: a pathogenic paradox. *Cell Metab*. 2008;7:95-6.
44. Bo T, Gao L, Yao Z, Shao S, Wang X, Proud CG, et al. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cell Metab*. 2024;36:947-68.
45. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91:4854-8.
46. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem*. 2000;275:9047-54.
47. Gual P, Grémeaux T, Gonzalez T, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. MAP kinases and mTOR mediate insulin-induced phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 on serine residues 307, 612 and 632. *Diabetologia*. 2003;46:1532-42.
48. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E745-51.
49. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115:1343-51.
50. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2014;4:177-97.
51. Sunny NE, Parks EJ, Browning JD, Burgess SC. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2011;14:804-10.
52. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92.
53. Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Xing XY, Pandey SK, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007;45:1366-74.
54. Begriche K, Igoudjil A, Pessaire D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion*. 2006;6:1-28.
55. Shi S, Wang L, Van der Laan LW, Pan Q, Versteegen MMA. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in liver transplantation and underlying diseases: new insights and therapeutics. *Transplantation*. 2021;105:2362.
56. Pessaire D, Mansouri A, Haouzi D, Fromenty B. Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. *Cell Biol Toxicol*. 1999;15:367-73.
57. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001;120:1183-92.
58. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82:47-95.
59. Chen Z, Liu X, Ye Y. Oxidative stress causes liver injury via the damage of redox system and the apoptosis induced by mitochondria of broiler. *Ital J Anim Sci*. 2024;23:1469-78.
60. Zong Y, Li H, Liao P, Chen L, Pan Y, Zheng Y, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9:1-29.
61. Svobodová G, Horní M, Velecká E, Boušová I. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-induced changes in the antioxidant system: a review. *Arch Toxicol*. 2025;99:1-22.
62. Zhou S, You H, Qiu S, Yu D, Bai Y, He J, et al. A new perspective on NAFLD: focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR $\alpha$ ) and farnesoid X receptor (FXR). *Biomed Pharmacother*. 2022;154:113577.
63. Mridha AR, Wree A, Robertson AAB, Yeh MM, Johnson CD, Van Rooyen DM, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice. *J Hepatol*. 2017;66:1037-46.
64. Wree A, McGeough MD, Peña CA, Schlattjan M, Li H, Inzaugarat ME, et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92:1069-82.
65. Gallego-Durán R, Montero-Vallejo R, Maya-Miles D, Lucena A, Martín F, Ampuero J, et al. Analysis of common pathways and markers from non-alcoholic fatty liver disease to immune-mediated diseases. *Front Immunol*. 2021;12:667354.
66. Craven RR, Gao X, Allen IC, Gris D, Wardenburg JB, McElvania-TeKippe E, et al. Staphylococcus aureus alpha-hemolysin activates the NLRP3-inflammasome in human and mouse monocytic cells. *PLoS One*. 2009;4:e7446.
67. Patel S. Inflammasomes, the cardinal pathology mediators are activated by pathogens, allergens and mutagens: a critical review with focus on NLRP3. *Biomed Pharmacother*. 2017;92:819-25.
68. Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol*. 2014;60:1090-6.
69. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JEM, Van Rooijen N, et al. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1 beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology*. 2010;51:511-22.

70. Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J Hepatol.* 2016;65:608-17.
71. Yao J, Sterling K, Wang Z, Zhang Y, Song W. The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9:1-30.
72. Vandamagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17:1779-89.
73. Kocas-Kilicarslan ZN, Cetin Z, Faccioli LAP, Motomura T, Amirmeni S, Díaz-Aragón R, et al. Polymorphisms associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease influence the progression of end-stage liver disease. *Gastro Hep Adv.* 2023;3:67.
74. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2011;53:1883-94.
75. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40:1461-5.
76. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjærg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014;46:352-6.
77. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JBS, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014;5:4309.
78. Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, Pingitore P, Meroni M, Rametta R, et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology.* 2016;150:1219-30.e6.
79. Su W, Mao Z, Liu Y, Zhang X, Zhang W, Gustafsson JA, et al. Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;489:119-25.
80. Abu-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1096-106.
81. Gil-Gómez A, Rojas A, García-Lozano MR, Muñoz-Hernández R, Gallego-Durán R, Maya-Miles D, et al. Impact of a loss-of-function variant in HSD17B13 on hepatic decompensation and mortality in cirrhotic patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23:11840.
82. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:397-411.
83. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Pérez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63:764-75.
84. Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16:375-81.
85. Wang J, Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490:55-60.
86. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49:1877-87.
87. Csak T, Ganz M, Pespisa J, Kodys K, Dolganicu A, Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology.* 2011;54:133-44.
88. Jiao N, Baker SS, Chapa-Rodríguez A, Liu W, Nugent CA, Tsompana M, et al. Suppressed hepatic bile acid signalling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD. *Gut.* 2018;67:1881-91.
89. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:279-97.
90. Gracia-Sancho J, Caparrós E, Fernández-Iglesias A, Francés R. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:411-31.
91. Copple BL. Hypoxia stimulates hepatocyte epithelial to mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor and transforming growth factor-beta-dependent mechanisms. *Liver Int.* 2010;30:669-82.
92. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005;115:209-18.
93. Arthur MJP. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279:G245-9.
94. Gracia-Sancho J, Marrone G, Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16:221-34.
95. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84.
96. Golabi P, Owraghi S, Younossi ZM. Global perspective on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis—prevalence, clinical impact, economic implications and management strategies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024;59:S1-9.
97. Lonardo A, Ballestri S, Guaraldi G, Nascaibeni F, Romagnoli D, Zona S, et al. Fatty liver is associated with an increased risk of diabetes and cardiovascular disease—evidence from three different disease models: NAFLD, HCV and HIV. *World J Gastroenterol.* 2016;22:9674-93.
98. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2025 Sep 29:S0735-1097(25)07555-2. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.047. Online ahead of print.
99. Wang X, He B. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *MedComm* (2020). 2024;5:e651.
100. Mantovani A, Scortellini E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2020;111:154170.
101. Ran D, Xin CL, Ma Y, Lu Y. Increased risk of colorectal adenomas with metabolic-associated fatty liver disease components. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2024;48:102302.
102. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Tilg H, Byrne CD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. *Gut.* 2022;71:778-88.
103. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1260-70.
104. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014;11:e1001680.
105. Mikkelsen ACD, Kjærsgaard K, Schapira AHV, Mookerjee RP, Thomsen KL. The liver-brain axis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025;10:248-58.
106. Brunt EM, Wong WWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15080.
107. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY. Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol.* 2018;68:238-50.
108. Priego-Parra BA, Gallego-Durán R, Román-Calleja BM, Velarde-Ruiz Velasco JA, Romero-Gómez M, Gracia-Sancho J. Advancing precision medicine in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2025;36:1000-13.