

MASNA BOLEST JETRE – SAVREMENI TRENDovi U RANOM OTKRIVANJU I LEČENJU

Bojan Mitrović^{1,3}, Ratko Tomašević^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}

1. Služba gastroenterologije sa hepatologijom, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija
2. Služba endokrinologije, Klinika za internu medicinu, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija
3. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Autor za korespondenciju: Bojan Mitrović, Vukova 9, Beograd, Srbija

Email: mitrovicbojan84@gmail.com

FATTY LIVER DISEASE – MODERN TRENDS IN EARLY DETECTION AND TREATMENT

Bojan Mitrović^{1,3}, Ratko Tomašević^{1,3}, Zoran Gluvić^{2,3}

1. Department of gastroenterology with hepatology, Clinic for internal medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
2. Department of endocrinology Služba endokrinologije, Clinic for internal medicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia
3. University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

Corresponding to: Bojan Mitrović, 9th Vukova Street, Belgrade, Serbia

Email: mitrovicbojan84@gmail.com

SAŽETAK

Uvod. Masna bolest jetre udružena sa poremećajem metabolizma (engl. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD) predstavlja najčešću hroničnu bolest jetre sa značajnim kardiovaskularnim i hepatičnim morbiditetom i mortalitetom. Prepoznavanje značaja metaboličkog koncepta doprinelo je izmeni nomenklature ove bolesti, ali i trasiranju inovativne terapije ove hepatične manifestacije metaboličkog sindroma.

Cilj rada. Prikaz savremenih trendova u dijagnostici i terapiji MASLD.

Metode. U metodologiji pretraživanja baze PubMed za period od 2018-2025 godine, korišćene su sledeće ključnih reči: „NAFLD/MASLD“, „NAFLD/MASLD biomarkeri“, „NAFLD/MASLD dijagnostički skorovi“, „NAFLD/MASLD inovativna terapija“. U obzir su uzeti originalni radovi, revije i klinički vodiči na engleskom, srpskom i familijarnim jezicima Balkana. Poseban interes u pretraživanju je stavljen na FIB-4 algoritam, nove neinvazivne skorove (SAFE, LiverRisk, MAFS) i biomarkere (MDA, 8-OHdG, CK-18, PRO-C3).

Rezultati. MASLD je povezana sa povećanim rizikom od fibroze i ciroze jetre, hepatocelularnog karcinoma (HCC) i kardiovaskularnih bolesti. Novi biomarkeri omogućavaju ranu i precizniju dijagnozu i praćenje terapijskog odgovora, dok inovativne terapije – PPAR agonisti, GLP-1 receptorski agonisti i Resmetirom mapiraju personalizovano lečenje MASLD.

Zaključak. MASLD je hronična sistemska bolest koja zahteva multidisciplinarni pristup. Pravovremenom dijagnostikom i personalizovanim pristupom u lečenju stvaraju se povoljniji uslovi za smanjenje kardiovaskularnog i hepatičnog morbiditeta i mortaliteta.

Ključne reči. MASLD, dijagnostički skorovi, biomarkeri, inovativna terapija

ABSTRACT

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is the most common chronic liver disease nowadays which has contributed to significant cardiovascular and hepatic morbidity and mortality. Recognizing the metabolic concept resulted in an evolution in disease nomenclature, as well as the development of innovative treatments for MASLD, the hepatic manifestation of metabolic syndrome.

Objective. To present contemporary trends in the management of MASLD.

Methods. For the search methodology, we used the PubMed database. We employed the following keywords to search for original articles, reviews, and clinical guidelines from 2018. to 2025. year, such as „NAFLD/MASLD“, „NAFLD/MASLD biomarkers“, „NAFLD/MASLD diagnostic scores“, „NAFLD/MASLD innovative therapy“. We used original articles and reviews written in English, Serbian and Balkan-familiar languages. Special attention was given to the FIB-4 algorithm, newly developed non-invasive scores (SAFE, LiverRisk, MAFS), and biomarkers (MDA, 8-OHdG, CK-18, PRO-C3).

Results. MASLD has been associated to an increased risk of liver fibrosis and cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), and cardiovascular diseases. Emerging biomarkers enable early and accurate diagnosis and monitoring of treatment response, while innovative treatments including PPAR agonists, GLP-1 receptor agonists, and Resmetirom are mapping the personalized MASLD treatment.

Conclusion. MASLD is a chronic systemic disease requiring a multidisciplinary approach. Proper diagnosis and personalized innovative therapy create the favorable conditions for reducing cardiovascular and hepatic morbidity and mortality.

Keywords. MASLD, biomarkers, diagnostic scores, innovative therapy

UVOD

Masna bolest jetre udružena sa poremećajem metabolizma (engl. Metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, MASLD) predstavlja najčešću hroničnu nezaraznu bolest jetre. Prihvatanje značaja metaboličke komponente u MASLD uslovilo je promenu nomenklature bolesti i implementaciju sveobuhvatnijeg koncepta, koji obuhvata steatozu, fibrozu i cirozu jetre, hepatocelularni karcinom (HCC) i povezanost sa metaboličkim sindromom, tzv. MASLD spektar [1,2]. Uvođenje nove nomenklature ima za cilj da naglasi metaboličku osnovu bolesti, da olakša dijagnostički pristup i da podstakne razvoj personalizovanih inovativnih terapijskih strategija.

Prevalenca MASLD iznosi približno 30% u opštoj populaciji [2,3]. Uprkos pandemi-

jskoj prevalenci, veliki broj bolesnika ostaje nedijagnostikovano [3]. Prevalenca MASLD-a je naročito visoka u rizičnim populacijama, te kod obolelih od tipa 2 dijabetesa (T2DM) i gojaznih bez T2DM iznosi 55–70%, odnosno 55–80%. Ovi podaci upravo potvrđuju metabolički potencijal MASLD i činjenicu da je rizik od njenog nastanka znatno veći u prisustvu metaboličkog sindroma i visceralne gojaznosti [3,4]. Klinički značaj MASLD prevazilazi hepatološke okvire. Ona se posmatra kao hepatična manifestacija metaboličkog sindroma, bidirekciono je povezana sa T2DM, insulinskom rezistencijom, gojaznošću i dislipidemijom. Pored toga, MASLD je povezana sa povećanim kardiovaskularnim rizikom, koji predstavlja vodeći uzrok mortaliteta kod ovih bolesnika [2–4]. Masovnost oboljevanja i prisustvo pomenutih metaboličkih i aterosklerotskih komplikacija ukazuju na značaj multidisciplinarnog pristupa zasnovanog na savremenim kliničkim vodičima [4].

Cilj ovog revijalnog rada je prikaz aktuelnih trendova u ranom otkrivanju i lečenju MASLD-a, sa fokusom na nove neinvazivne dijagnostičke skorove, laboratorijske biomarkere, kao i terapijske inovacije.

DEFINICIJA MASLD: SAVREMENI GENERALIZOVAN METABOLIČKI KONCEPT

Termin MASLD je uveden 2023. godine, kako bi se preciznije opisao spektar bolesti jetre povezanih sa metaboličkom disfunkcijom. Ova nomenklatura obuhvata ranije korišćene pojmove ne-alkoholne masne bolesti jetre (engl. Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), metabolički asociranu masnu bolest jetre (engl. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD), kao i metabolički asociran steatohepatitis (engl. Metabolic dysfunction–associated steatohepatitis, MASH), fibrozu i cirozu jetre i HCC. Razumevanje metaboličkog koncepta doprinelo je ideji o definisanju MASLD kao kontinuuma bolesti sa zajedničkom metaboličkom osnovom [1–3]. Evolucija nomenklature od NAFLD ka MASLD ima praktične implikacije: ona pomera fokus sa „obustavljanja alkoholnih pića“ ka prepoznavanju metaboličke disfunkcije, kao centralnog patogenetskog mehanizma. Time se olakšava dijagnostički pristup i omogućava preciznija stratifikacija rizika, što je ključno za ranu detekciju MASLD i njenu personalizovanu terapiju [1–4].

Klinički, MASLD je povezana i sa ostalim organ-specifičnim manifestacijama metaboličkog sindroma: policističnim ovarijalnim sindromom (PCOS), opstruktivnom sleep-apneom, kao i pojedinim malignim bolestima. Ova sistemska povezanost naglašava da MASLD nije izolovana bolest jetre, već deo sveobuhvatnijeg metaboličkog poremećaja [2–4].

EPIDEMIOLOGIJA MASLD-A: PANDEMIJSKE RAZMERE

Metabolički disfunkcionalna masna bolest jetre je najčešća hronična nezarazna hepatična bolest [5–7]. Globalno posmatrano, visoka prevalenca MASLD ukazuje da više od milijardu ljudi boluje od MASLD-a, dok je broj bolesnika sa MASH-om preko 400 miliona. Uprkos poražavajućim brojkama, veliki broj ispitanika ostaje nedijagnostikovano [6–8]. Prevalenca MASLD značajno varira u zavisnosti od posmatrane populacije (Tabela 1). Globalne epidemiološke studije ukazuju i na regionalne razlike: prevalenca MASLD u nekim azijskim i

latinoameričkim zemljama prelazi 40%, dok u Evropi i Severnoj Americi iznosi 25–35%. Ove razlike odražavaju uticaj životnog stila, genetskih faktora, kao i socioekonomskih faktora na nastanak i razvoj bolesti [5–7].

Populacija	Prevalenca MASLD (%)	Napomena
Oboleli sa T2DM	55-70%	Visok rizik za fibrozu i cirozu jetre
Gojazni pacijenti	55-80%	Rizik raste sa visceralnom gojaznošću i prisustvom metaboličkog sindroma
Opšta populacija	25-30%	Regionalne razlike; u nekim zemljama prevalenca >40%

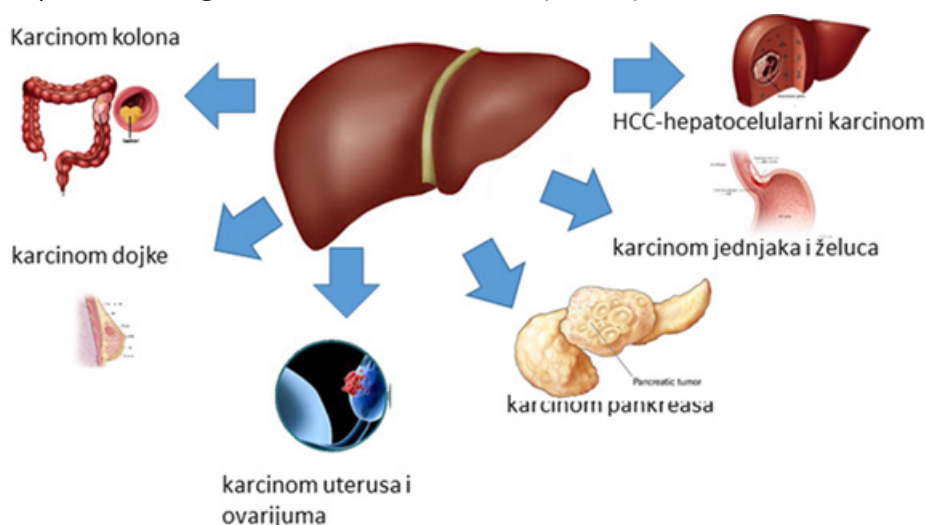
T2DM- tip 2 djabetes melitus

Tabela 1: Prevalenca MASLD u različitim populacijama

MASLD: SISTEMSKI KONCEPT

Kao komponenta metaboličkog sindroma, MASLD se danas posmatra kao stanje sistemske hronične inflamacije niskog intenziteta [9,10]. Pored toga, MASLD se više ne posmatra kao izolovana hepatična bolest, već sistemski poremećaj sa metaboličkim, kardiovaskularnim i onkološkim implikacijama. Najvažniji klinički aspekt sistemske povezanosti jeste kardiovaskularni rizik. Kod obolelih od MASLD, kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti, prevazilazeći po uticaju i komplikacije same hronične bolesti jetre [7,10].

Pored rizika od kardiovaskularnih i hroničnih hepatičnih komplikacija, MASLD je povezana i sa povećanim rizikom od maligniteta digestivnog i van-digestivnog sistema. Rizik za pojavu HCC je osam puta veći u poređenju sa ispitanicima bez MASLD i u značajnom broju slučajeva nastaje i bez postojeće ciroze jetre. Povećana je i učestalost kolorektalnog karcinoma i adenoma, sa rizikom većim za 60% i 40%, dok se kod karcinoma želuca, jednjaka i pankreasa beleži porast rizika za 80–90% i prediktuje lošiju prognozu obolelih. Dokazana je značajna povezanost sa MASLD za pojavu van-digestivnih tumora– karcinoma dojke, endometrijuma, pluća, bubrega i štitaste žlezde [11,12] (Slika 1).



Slika 1. Povezanost MASLD sa digestivnim i van-digestivnim malignitetima

MASLD: DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

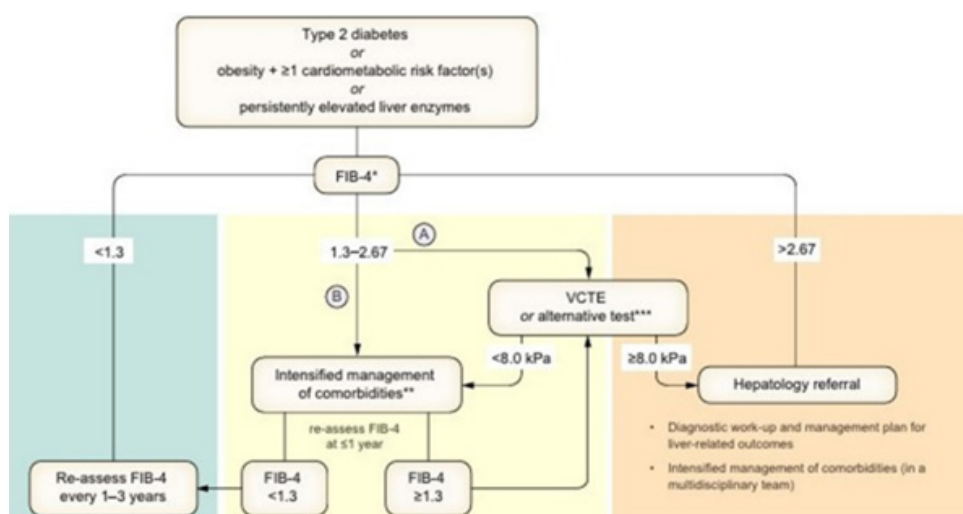
Za postavljanje dijagnoze MASLD neophodno je isključiti sekundarne uzroke steatoze, uključujući: značajnu konzumaciju alkohola, druge hronične bolesti jetre (virusne, nasledne i autoimunske bolesti), upotrebu steatogenih lekova (npr. amiodarona, kortikosteroida, pojedinih antimikrobnih i citotoksičnih agenasa) [4].

KLASIČNI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Prvi dijagnostički algoritmi za NAFLD/MASLD datiraju iz 2016. godine, a zasnivali su se na ultrazvuku jetre kao inicijalnom skriningu, uz anamnezu i isključivanje sekundarnih uzroka steatoze. Procena fibroze se tradicionalno oslanjala na neinvazivne skorove, među kojima je FIB-4 bio najčešće korišćen u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Kod bolesnika sa umerenim ili visokim rizikom, dodatno se primenjuje ELF (engl. Enhanced Liver Fibrosis) test ili tranzitorna elastografija (engl. Vibration-Controlled Transient Elastography, VCTE), a u nejasnim slučajevima i biopsija jetre kao invazivni zlatni standard [13].

SAVREMENI DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Najnoviji dijagnostički algoritam za MASLD, predstavljen 2024. godine, zasniva se na kombinaciji FIB-4 skora i VCTE, čime se postiže znatno preciznija stratifikacija rizika u poređenju sa ranijim vodičima iz 2016. godine. Ovaj dvofazni model danas predstavlja standard u proceni rizika od napredne fibroze kod bolesnika sa MASLD, a njegov potencijal se ogleda u jednostavnoj primeni FIB-4 skora uz jasno definisane cut-off vrednosti koji usmeravaju dalju evaluaciju i upućivanje (Slika 2). Ovakav algoritam omogućava postepeni, jasno strukturisan pristup koji je lako primenljiv u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U poređenju sa vodičem iz 2016. godine, model iz 2024. godine pokazuje poboljšanu dijagnostičku tačnost, uz smanjuje broja lažno pozitivnih rezultata, čime se postiže efikasnija i kvalitetnija selekcija bolesnika za hepatološki pregled [13–15].



Slika 2. Dijagnostički algoritam za MASLD (15)

KLASIČNI I INOVATIVNI DIJAGNOSTIČKI SKOROV I BIOMARKERI

Studije su pokazale da serijsko praćenje FIB-4 ima značajnu prognostičku vrednost. Povećanje vrednosti FIB-4 skora tokom praćenja značajno povećava rizik od fibroze, ciroze i insuficijencije jetre, HCC i hepatičnog mortaliteta. Iako dostupan i lak za korišćenje i tumačenje, FIB-4 ipak nije dovoljan za skrining opšte populacije, pa je neophodno razvijati preciznije alate [16]. Poslednjih godina razvijeni su novi dijagnostički skorovi sa ciljem preciznije stratifikacije fibroze (Tabela 2) [17].

Pored neinvazivnih skorova, savremeni pristup u dijagnostici MASLD se sve više oslanja na biomarkere (Tabela 3). Ovi biomarkeri omogućavaju ranu dijagnozu, diferencijaciju steatoze od MASH-a i praćenje terapijskog odgovora, čime dopunjuju klasične neinvazivne skorove (18,19).

Naziv skora	Komponente	Izorna populacija	Stadijum fibroze
SAFE	Godine, ITM, DM, Tr, AST, ALT, AST/ALT odnos	NASH CRN kohorta	F2
MAFLD fibrosis	Godine, ITM, INR, Tr, ALT, GGT, AST/ALT odnos	MAFLD biopsijska kohorta	F2
LiverRisk	Godine, pol, 10 krvnih markera	VCTE u opštoj populaciji	F2, F3
LiverPro	Godine + 3–9 krvnih markera	SCT u biopsijskoj kohorti	F2, F3
MAFS	OS, ITM, AST, ALT, Tr	NHANES 2017–2020	F3, F4

SAFE- engl. Steatosis-Associated Fibrosis Estimator; ITM- indeks telesne mase; DM- dijabetes melitus; Tr- trombociti; INR- engl. International Normalized Ratio; AST- Aspartat aminotransferaza; ALT- Alanin aminotransferaza; GGT- gama glutamil transpeptidaza; VCTE- engl. Vibration-Controlled Transient Elastography; SCF- engl. Simulated Comparator Trials; MAFS- engl. Metabolic-dysfunction Associated Fibrosis Score; NHANES- engl. National Health and Nutrition Examination Survey

Tabela 2. Noviji neinvazivni skorovi stratifikacije fibroze kod obolelih sa MASLD

Kategorija	Biomarker	Klinička primena	Metode detekcije
Oksidativni stres	MDA	Marker lipidne peroksidacije, korelira sa stadijumom bolesti, potencijal za ranu dijagnozu i praćenje terapijskog odgovora	ELISA, spektrofotometrija
Oštećenje DNK	8-OHdG	Marker oksidativnog oštećenja DNK; povezan sa inflamacijom i progresijom fibroze	ELISA (serum/urin), LC-MS/MS, imunohistohemija
Apoptoza	CK-18 (M30 fragmenti)	Diferencijacija MASH i steatoze, praćenje aktivnosti bolesti, izbegavanje nepotrebne biopsije	ELISA testovi za M30 fragment
Fibrigenaza	PRO-C3	Marker aktivne fibrogeneze, uključen u ADAPT skor, koristan u kliničkim ispitivanjima antifibrotičnih terapijskih agenasa	ELISA, validirani serumski testovi

MDA- Malondialdehid; 8-OHdG- 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin; CK-18- citokeratin 18; PRO-C3- Propeptid tipa III kolagena; LC-MS/MS- engl. Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry; ADAPT skor- engl. Age, DiAbetes, PRO-C3, plaTelet count score

Tabela 3. Inovativni biomarkeri u dijagnostici MASLD

SAVREMENI KONCEPTI U LEČENJU MASLD

Terapijski pristup MASLD se poslednjih godina značajno menja, prelazeći sa isključivo nefarmakoloških mera na razvoj ciljane farmakoterapije. Osnovu i dalje čini modifikacija životnog stila – redukcija telesne mase, fizička aktivnost i dijetetske mere, koje dokazano smanjuju steatozu i poboljšavaju metaboličke parametre. Međutim, sve veći broj kliničkih studija pokazuje da farmakološki agensi mogu imati ključnu ulogu u prevenciji progresije ka fibrozi i cirozi [20].

Jedna od prvih grupa lekova u tretmanu MASLD, PPAR (engl. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) agonisti (pioglitazon, lanifibranor) pokazali su efikasnost u redukciji patohistoloških promena u jetri. Pioglitazon poboljšava insulinsku senzitivnost i redukuje steatozu, ali je njegova primena delom ograničena zbog neželjenih efekata (povećanje telesne mase, edemi). Lanifibranor, pan-PPAR agonist, pokazuje obećavajuće rezultate u smanjenju inflamacije i fibroze u pretkliničkim studijama (20).

Agonisti glukagon-like receptora (engl. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP1-RAs) (liraglutid, semaglutid) doneli su revoluciju u terapiji gojaznosti i T2DM, a njihovi efekti na MASLD su evidentni. Pored značajne redukcije telesne mase, ovi lekovi smanjuju intrahepatičnu akumulaciju masti i poboljšavaju patohistološku sliku MASLD u studijama na animalnim i humanim modelima. Intenzivniji učinci se očekuju od dualnih i tripl inkretinskih agonista poput tirzepatida i retatrutida, koji kombinuju GLP-1 sa GIP-om (engl. Gastric Inhibitory Polypeptide) i/ili GCGR-om (engl. Glucagon Receptor), čime se postiže efikasnija metabolička kontrola i ostvaruje potencijalno direktno delovanje na hepatocyte [20,21].

Posebno mesto zauzima Resmetirom (Rezdiffra®) – prvi agonist za tiroidne receptore β (THR β) i ujedno prvi lek zvanično odobren od FDA (engl. Food and Drug Agency) za lečenje MASLD u SAD aprila meseca 2024. godine. Resmetirom selektivno aktivira THR β u hepatocitima, čime smanjuje intrahepatičnu akumulaciju masti, lipotoksičnost i inflamaciju, uz istovremenu redukciju fibroze. Kliničke studije pokazale su da Resmetirom dovodi do smanjenja sadržaja masti u jetri (>30%), poboljšanja lipidnog profila ($\downarrow$ ApoB, $\downarrow$ Lp(a)), kao i normalizacije hepatograma ($\downarrow$ AST, ALT, GGT). Terapijski efekat se dodatno ogleda u korekciji FT3/rT3 (engl. Free Triiodothyronin/reverse Triiodothyronine) odnosa, što ukazuje na smanjenje intrahepatične inflamacije i fibrogeze. Mogući neželjeni efekti su blagi gastrontestinalni (nauzeja i dijareja), dok je lek kontraindikovao kod obolelih sa dekompenzovanom cirozom jetre [22]. Resmetirom predstavlja prekretnicu u terapiji MASLD – od nefarmakoloških mera i eksperimentalnih agenasa, promovisan je lek sa dokazanim histološkim benefitom. Njegovo uvođenje otvara novu eru personalizovane terapije, gde će kombinacija biomarkera, neinvazivnih skorova i ciljane farmakoterapije omogućiti preciznu stratifikaciju i optimalno lečenje bolesnika [22].

ZAKLJUČAK

Razvoj novih neinvazivnih skorova (SAFE, LiverRisk, MAFS) i biomarkera (MDA, 8-OHdG, CK-18, PRO-C3) omogućava precizniju diferencijaciju steatoze od MASH-a, procenu aktivne fibrogeze i praćenje terapijskog odgovora. Time se kliničarima obezbeđuje

alat za personalizovano donošenje odluka, uz smanjenje potrebe za invazivnim metodama poput biopsije jetre. Ovi dijagnostički alati predstavljaju most između epidemiološke realnosti i individualizovanog lečenja. Poslednjih godina smo svedoci značajnog pomaka na terapijskom planu: od nefarmakoloških mera ka ciljanoj farmakoterapiji. PPAR agonisti i GLP-1 RAs su otvorili put ka metaboličkom pristupu, dok je odobrenje Resmetiroma (Rezdiffra®) 2024. godine označilo započinjanje nove ere u lečenju MASLD-a. Kao prvi THRβ agonist sa dokazanim patohistološkim benefitom, Resmetirom potvrđuje da MASLD više nije “tiha epidemija” bez terapijskog rešenja, već bolest za koju se razvijaju personalizovane strategije zasnovane na biomarkerima i preciznoj stratifikaciji rizika. MASLD je, dakle, više od bolesti jetre – ona je sistemski poremećaj koji zahteva multidisciplinarni pristup. Kombinacija novih dijagnostičkih skorova, biomarkera i inovativnih terapija predstavlja temelj personalizovanom tretmanu ove bolesti.

REFERENCE

1. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). New MASLD Nomenclature [Internet]. URL: <https://www.aasld.org/new-masld-nomenclature>.
2. Ramírez-Mejía MM, Méndez-Sánchez N. What Is in a Name: from NAFLD to MAFLD and MASLD—Unraveling the Complexities and Implications. *Curr Hepatol Rep*. 2023;22(4):221–7. DOI: 10.1007/S11901-023-00620-9.
3. Portincasa P, Baffy G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Evolution of the final terminology. *Eur J Intern Med*. 2024;124:35–9. DOI: 10.1016/J.EJIM.2024.04.013. PMID: 38653634.
4. Gluvic Z, Tomasevic R, Bojovic K, Obradovic M, Isenovic ER. Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary clinical practice approach—the institutional adaptation to existing Clinical Practice Guidelines. *Emergency and Critical Care Medicine*. 2022;2(1):12–22. DOI: 10.1097/EC9.0000000000000016.
5. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:81–4. DOI: 10.1111/LIV.13299. PMID: 28052624.
6. Jennings A. Global prevalence of NAFLD and related metabolic risk factors. *J Hepatol*. 2016;64(1):138–47.
7. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. DOI: 10.1038/NRGASTRO.2017.109. PMID: 28930295.
8. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387–95. DOI: 10.1002/HEP.20466. PMID: 15565570.
9. Rinella ME. Examining the Nomenclature Change From NAFLD and NASH to MASLD and MASH. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19(11):697. PMID: 38405223.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57. DOI: 10.1002/HEP.29367. PMID: 28714183.

11. Zhou BG, Jiang X, She Q, Ding YB. Association of MASLD with the risk of extrahepatic cancers: A systematic review and meta-analysis of 18 cohort studies. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(11). DOI: 10.1111/ECI.14276. PMID: 38943276.
12. Mantovani A, Lonardo A, Stefan N, Targher G. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and extrahepatic gastrointestinal cancers. *Metabolism.* 2024;160. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.156014. PMID: 39182602.
13. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PMID: 27062661.
14. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492–542. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031. PMID: 38851997.
15. Yip TCF, Lee HW, Lin H, Tsochatzis E, Petta S, Bugianesi E, et al. Prognostic performance of the two-step clinical care pathway in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *J Hepatol.* 2025;83(2):304–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.014. PMID: 39863175.
16. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73(5):1023–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.007. PMID: 32621944.
17. Sripongpun P, Kim WR, Mannalithara A, Charu V, Vidovszky A, Asch S, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: A tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology.* 2023;77(1):256–67. DOI: 10.1002/HEP.32545. PMID: 35477908.
18. De A, Chalasani N, Duseja A. Biomarkers in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2026;55(1). DOI: 10.1016/J.GTC.2025.09.003. PMID: 41581949.
19. Nielsen MJ, Dolman GE, Harris R, Frederiksen P, Chalmers J, Grove JJ, et al. PRO-C3 is a predictor of clinical outcomes in distinct cohorts of patients with advanced liver disease. *JHEP Reports.* 2023;5(6):100743. DOI: 10.1016/J.JHEPR.2023.100743. PMID: 37284140.
20. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2025;392(21):2089–99. DOI: 10.1056/NEJMOA2413258. PMID: 40305708.
21. Lonardo A, Weiskirchen R. Tirzepatide in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and steatohepatitis: a novel star on the horizon? *Exploration of Drug Science.* 2025;3. DOI: 10.37349/EDS.2025.1008128.
22. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497–509. DOI: 10.1056/NEJMOA2309000. PMID: 38324483.