

ARTICOL DE CERCETARE

Profilul de risc cardiovascular la pacienți cu steatoza hepatică

Angela Peltec^{1*}, Victoria Ivanov², Ines Toaca³, Sergiu Matcovschii⁴

Afilierile autorilor

¹Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

²Institutul de cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

³Departamentul Medicina Internă, Institutul Clinic Fundeni, București, Romania

⁴Disciplina de sinteze clinice, Departamentul Medicina Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 25.05.2021

Data acceptării spre publicare: 21.02.2022

Autor corespondent:

Angela Peltec, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004 E-mail: angela.peltec@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular risk profile in patients with hepatic steatosis

Angela Peltec^{1*}, Victoria Ivanov², Ines Toaca³, Sergiu Matcovschii⁴

Authors' affiliations

¹Discipline of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova

² Institute of Cardiology, Chisinau, Republic of Moldova

³Department of Internal Medicine, Clinical Institute Fundeni, Bucharest, Romania

⁴Discipline of Clinical Synthesis, Department of Internal Medicine, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 25.05.2021

Accepted for publications: 21.02.2022

Corresponding author:

Angela Peltec, associated professor, Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy 165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004 E-mail: angela.peltec@usmf.md

Titlul scurt: Profilul de risc CV în steatoza hepatică
Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Condițiile și factorii care influențează riscurile cardiovasculare în populația generală sunt bine cunoscute. Cea ce ține de steatoza hepatică, conexiunile între ficat și cord necesită studii suplimentare în vederea elucidării mecanismelor relaționale dintre steatoza hepatică și patologia cardiovasculară. La momentul actual nici unul din modelele de predicție a riscului cardiovascular nu este autentificat pentru pacienți cu steatoza hepatică.

Ipoteza de cercetare

Estimarea profilului riscului cardiovascular și compararea diferitor modele de evaluare a riscului de dezvoltare în 10 ani a bolilor cardiovasculare poate permite stratificarea pacienților cu steatoza hepatică în dependență de gradul riscului.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Găsirea celor mai eficiente modele de predicție a riscului cardiovascular la pacienții cu steatoza hepatică ajută la stratificarea pacientului cu risc cardiovascular ridicat.

Short title: Cardiovascular risk profile in hepatic steatosis

What is not known on the issue addressed in the submitted manuscript yet

Conditions and factors that influence the cardiovascular risk in general population are well known. Regarding hepatic steatosis, the connections between the liver and the heart require additional studies in order to elucidate the relational mechanism between hepatic steatosis and cardiovascular pathology. At present, none of the models for predicting cardiovascular risk are validated for patients with hepatic steatosis.

The research hypothesis

Estimating the cardiovascular risk profile and comparing different models of assessment of risk for the development of cardiovascular disease in 10 years can allow the stratification of patients with liver steatosis depending on the degree of risk.

Article's added novelty on this scientific topic

Finding the most effective models for predicting cardiovascular risk for patients with hepatic steatosis helps to stratify patient with high cardiovascular risk.

Rezumat

Introducere. Boala ficatului gras reprezintă o largă gamă de patologii, incluzând boala ficatului gras metabolic asociată (BFGMA). Bolile cardiovasculare (BCV) sunt cele mai răspândite cauze a mortalității la acest grup populațional. Modelele predictive al riscului privind BCV sunt ideale pentru stratificarea și abordarea populației cu risc crescut, dar actualmente nici unul din modelele de predicție a riscului cardiovascular nu sunt autentificate pentru pacienți cu steatoza hepatică.

Material și metode. Studiul transversal, observațional, prospectiv, caz-control a inclus 680 pacienți cu BFGMA și grupul de control fără BFGMA (N = 96). Grupul experimental a fost împărțit în trei subgrupe (SG): A - supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m²) (N= 498); B - slabi/masa ponderală normală (IMC BMI < 25 kg/m²) care prezintă cel puțin două anomalii metabolice cu risc (N = 58); C - diabet zaharat tip II (DZT2) (N= 156). Pentru fiecare pacient s-a estimat riscul cardiovascular folosind ecuația Framingham (Risc_{FRS}) (risc $\geq 20\%$ - risc înalt), metoda SCORE (Risc_{SCORE}) (risc $\geq 10\%$ - risc înalt) și metoda Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Algorithm AHA/ACC (American College of Cardiology and the American Heart Association)(Risc_{ACC/AHA}) (risc $\geq 20\%$ - risc înalt).

Rezultate. Modele Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA} au identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt, însă scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (Risc_{SCORE} - 7% vs Risc_{ACC/AHA} - 15% vs Risc_{FRS} - 38%; p < 0,001). Corelații statistic semnificative au fost depistate între sistemele de scorificare Risc_{FRS} și Risc_{ACC/AHA} (Pearson's r = 0,939; p = 0,0001, Spearman's rho=0,960; p <0,001). Risc_{FRS} a identificat cea mai mare proporție pacienților cu risc înalt din subgrupul DZT2 - 82,7%, prezentând diferențe semnificative statistic cu subgrupa A și B - 28,1% vs 6,8%, p < 0,001. Aceiași tendință a fost observată pentru scoruri Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA} (Risc_{SCORE} DZT2 - 26,3% vs Risc_{ACC/AHA} DZT2 - 46,8%, p < 0,001), dar aceste scoruri au identificat în acest grup populațional mai puțini pacienți cu risc CV înalt.

Concluzie. Pentru pacienți cu BFGMA cel mai util model de predicție a riscului cardiovascular este scorul Framingham, care poate să identifice un număr mai mare de pacienți cu "risc ridicat" în comparație cu modelul SCORE sau metoda AHA/ACC.

Cuvinte cheie: boala ficatului gras metabolic asociată, riscuri cardiovasculare, scorul Framingham, SCORE, AHA/ACC.

Introducere

Patologia hepatică cronică are un impact important privind morbiditatea și mortalitatea globală. Boala ficatului gras (BFG) reprezintă o largă gamă de patologii, incluzând boala ficatului asociată consumului de alcool și boala ficatului gras metabolic asociată (BFGMA). Se estimează că BFGMA afectează 25% din populația globală și cuprinde un spectrul larg de patologii hepatice de la steatoza simplă și steatohepatită până la ciroză [1].

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt cele mai răspândite cauze a mortalității la acest grup populațional [2], care sunt urmate de cancer non-hepatic și complicațiile hepatice. Pa-

Abstract

Background. Fatty liver disease (FLD) is composed of a wide spectrum including metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of mortality in this populational group. Many risk estimation systems are in existence for improving the management of population groups, but currently, none of the available risk prediction models are authenticated in patients with hepatic steatosis.

Materials and methods. Transversal, observational, prospective, case control study has been included 680 patients with MAFLD and 96 control subjects without MAFLD. Experimental group was divided in three subgroups: A - overweight or obesity (BMI ≥ 25 kg/m²) N= 498; B - lean/normal weight (BMI <25kg/m²) N= 58 and C - Type 2 diabetes mellitus N= 156. For each patient, cardiovascular risk was estimated using the Framingham equation (risk $\geq 20\%$ - high), SCORE risk chat (risk $\geq 10\%$ - high) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association (AHA/ACC) (risk $\geq 20\%$ - high).

Results. Model Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA} had identified the low proportion of patients with high risk, however, Risk_{FRS} determined the highest proportion of the patients as being 'at high-risk' (Risk_{SCORE} -7% vs Risk_{ACC/AHA} - 15% vs Risk_{FRS} - 38%, p <0.001). Statistically significant correlations were found between the scoring systems Risk_{FRS} and Risk_{ACC/AHA} (Pearson's r = 0.939, p = 0.0001, Spearman's rho=0.960, p <0.001). The highest proportion of the patients as being 'at high-risk' from group C - DMT2 was found by model Risk_{FRS} - 82.7%, with statistically significant difference between group A and B - 28.1% vs 6.8%, p < 0.001. The same tendency was observed for Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA} (Risk_{SCORE} DMT2 - 26.3% vs Risk_{ACC/AHA} DMT2 - 46.8%), but these scores have identified the low proportion of patients with high risk in this populational group.

Conclusions. The study shows that Risk_{FRS} appeared to be most useful CVD risk assessment model in hepatic steatosis, Risk_{FRS} is likely to identify a greater number of patients at 'high-risk' as compared to Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA}.

Keywords: metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), cardiovascular risk factors (CV risk), score Framingham, SCORE, AHA/ACC.

Introduction

Chronic liver diseases (CLD) contribute to a major burden to both morbidity and mortality worldwide with a significant impact on public health. Fatty liver disease (FLD) is composed of a wide spectrum of disorders including alcoholic liver disease (ALD) and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). Metabolic associated fatty liver disease is estimated to affect 25% of the world's population and encompasses a spectrum of liver disease that ranges from simple steatosis (SS) to steatohepatitis and cirrhosis [1].

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of

cienții cu BFGMA au cel mai mare risc de dezvoltare a patologiei vasculare și coronariene din cauza prezenței dereglărilor metabolice caracteristice acestei patologii. Patologia cardiovasculară influențează evoluția acestor pacienți mult mai important decât progresia bolii hepatice *per se*.

Pentru a reduce rata mortalității din cauza BCV sunt necesare măsuri preventive pentru indivizi cu "risc înalt". Modele predictive al riscului privind BCV sunt ideale pentru stratificarea și abordarea populației cu risc crescut [3]. Există o gamă largă de sisteme pentru estimarea riscului cardiovascular, așa ca scorul Framingham ($Risc_{FRS}$), scorul the American Heart Association (AHA) și the American College of Cardiology (ACC) ($Risc_{ACC/AHA}$) și SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ($Risc_{SCORE}$) [4-6]. La momentul actual nici unul din modelele de predicție a riscului cardio-vascular nu sunt autentificate pentru pacienți cu steatoza hepatică.

Scopul acestui studiu a fost estimarea profilului riscului cardiovascular pe o cohortă de pacienți cu steatoza hepatică și compararea diferitor modele de evaluare a riscului de dezvoltare în 10 ani a BCV ($Risc_{FRS}$, $Risc_{ACC/AHA}$ and $Risc_{SCORE}$) la acest grup de pacienți.

Material și metode

Populația studiată

Studiul transversal, observațional, prospectiv, caz - control a inclus 680 pacienți consecutivi (403 bărbați și 277 femei) cu boala ficatului gras metabolic asociată internă în Secția Hepatologie a Spitalului Clinic Republican; Departamentul de Boli ischemice a cordului a Institutului de Cardiologie; Secția de Cardiologie a Spitalului Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale. Grupul de control a constituit 96 de pacienți care nu au prezentat boala ficatului gras metabolic asociată și au fost comparabile după vârsta cu grupul experimental (37 bărbați și 59 femei).

Toți pacienții au fost evaluați clinic și antropometric, cu examinare ultrasonografică de rutină. La momentul includerii a fost înregistrate următoarele date: demografice (gen, vârstă, etnie, fumat), antropometrice (indicele masei corporale, circumferința abdominală) și datele biochimice (teste funcționale hepatice, hemoleucograma, lipidograma). Statutul privind fumatul a fost împărțit în categorii: a) nefumător, b) ex-fumător, c) fumător [7].

Subiecții au fost intervievați privind istoricul de hipertensiune, diabet zaharat, dislipidemie, infarct miocardic, ictus, precum și consumul de alcool și fumatul. Istoricul familial privind diabetul zaharat (rudele de gradul I și II) și patologia cardiovasculară (rudele de gradul I: bărbații mai tineri de 55 ani, femeile mai tinere de 60 ani) la fel a fost înregistrat, s-au colectat datele privind tratamentul farmacologic curent (agenți hipolipimianți, medicamente anti hipertensive, hipoglicemizante orale). Au fost luate în considerație hipertensiunea arterială în cazul existenței diagnosticului documentat; administrarea medicației antihipertensive. Diabetul zaharat a fost constatat în baza diagnosticelor documentate din actele medicale.

Cinci componente a sindromului metabolic (SMet) s-au evaluat la toți pacienți. Cei care prezentau obezitate centra-

mortality in this group [2], followed by non-liver cancer and liver-related complications. Because of the underlying metabolic disorder, MAFLD patients are expected to have a higher risk of vascular and coronary heart disease as well. Cardiovascular disease dictates the outcome (or outcomes) in patients with MAFLD more frequently and largely than does the progression of liver disease.

In order to reduce the CVD mortality rate, some preventive measures of "at high risk" individuals are necessary. CVD risk prediction models are ideal for recognizing and treating high-risk populations [3]. Many risk estimation systems are in existence for improving the management of population groups, such as Framingham risk score ($Risk_{FRS}$) and the American Heart Association (AHA) and the American College of Cardiology (ACC) score ($Risk_{ACC/AHA}$) and the SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ($Risk_{SCORE}$) [4-6]. Currently, none of the available risk prediction models are authenticated in patients with hepatic steatosis.

The aim of this study was to measure the cardiovascular risk profile of the cohort of hepatic steatosis cases and to compare different 10-year CVD risk assessment models ($Risk_{FRS}$, $Risk_{ACC/AHA}$ and $Risk_{SCORE}$) in this populational group.

Material and methods

Study population

The transversal, observational, prospective, case control study was included 680 consecutive patients (403 males and 277 females) with MAFLD attending the Hepatology unit of Republican Clinical Hospital, Unit of Ischemic Hard Disease of Institute of Cardiology, Unit of Cardiology of Hospital of Ministry of Health, Kishinev and 96 control subjects without MAFLD (37 males and 59 females).

All patients underwent a complete clinical and anthropometric evaluation, and a routine liver ultrasonographic scan. At the time of enrolment: demographic (gender, age, ethnicity, smoking habit), anthropometric (body mass index, waist circumference) and biochemical data (liver function tests, full blood count, fasting lipids) were recorded. Smoking-level was categorized as (a) nonsmokers, (b) ex-smokers, (c) smokers [7].

The subjects were interviewed to obtain their history of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, myocardial infarction, stroke, as well as alcohol consumption and smoking. Family history of diabetes (first- and second-degree relatives) and of cardiovascular disease (first-degree relatives: males younger than 55 years, females younger than 60 years), as were current pharmacological treatments (lipid-lowering agents, antihypertensive drugs, oral hypoglycemic agents) were also registered. Hypertension was recorded as present if documented in their medical records; it was noted that some patients were taking antihypertensive medication for nonhypertensive indications. Diabetes mellitus was recorded as present if documented in the patients' medical records.

The five components of the MetS were searched in all patients. Subjects having central obesity (waist circum-

lă (circumferința abdominală ≥ 102 cm pentru bărbați și ≥ 88 cm pentru femei) plus alte două sau mai multe criterii [(1) nivelul trigliceridelor $> 1,7$ mmol/L sau administrarea curentă al fibratilor; (2) nivelul HDL-colesterolului $< 1,0$ mmol/L la bărbați și $< 1,3$ mmol/L la femei, sau folosirea tratamentului pentru această anomalie lipidică; (3) tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau existența tratamentului farmacologic antihipertensiv; (4) glucoza "în a jeun" $\geq 5,6$ mmol/l sau tratamentul hipoglicemiant] au fost etichetați ca pacienți cu SMet [8].

Metode

Indicele masei corporale a fost estimat prin folosirea definiției National Institute of Health (NIH): indicele masei corporale (IMC) este egal masei ponderale în kilograme divizată la pătratul taliei în metri. Subiecții au fost considerați obezi atunci, când IMC a fost ≥ 30 kg/m², supraponderali - 25 kg/m² \leq IMC $\leq 29,9$ kg/m² și normoponderali - IMC < 25 kg/m² [9].

Evaluările de laborator au inclus măsurarea glucozei serice în „a jeun”, trigliceridelor serice, colesterolul total, colesterolului de densitate înaltă (HDL-C), alanin aminotransferazei (ALAT) și aspartat aminotransferazei (ASAT). Pentru fiecare pacient s-a estimat riscul cardiovascular folosind ecuația Framingham [4,10], metoda SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation risk chat) [6] și metoda AHA/ACC (Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Algorithm from the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA)) [5].

Examenul ultrasonografic și Sistemul Hamaguci de scorificare a steatozei hepatice

Un hepatolog antrenat (P.A.) a efectuat ultrasonografia abdominală cu transductor de 3,5 MHz și scannerul în modul B de rezoluție înaltă (General Electric, Logic P6, GE Co., Ltd., Yorba Linda, SUA). Patru parametri au fost testați ultrasonografic: (1) ecotextura difuz hiperecogenă ("ficat strălucit"); (2) creșterea ecotexturii hepatice în comparație cu rinichii (contrast hepatorenal); (3) estomparea desenului vascular; (4) atenuarea posterioară [11].

Criterii de includere

Lotul esențial de studiu a constat din pacienți cu steatoza hepatică, detectată prin tehnici imagistice - ultrasonografie, folosind scorul Hamaguci mai mare de 2 (N=680). *Subgrupul A* - supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m²) (N=498). *Subgrupul B* - subponderali (IMC < 25 kg/m²) sau normoponderali care au prezentat cel puțin două anomalii metabolice cu risc: circumferința abdominală ≥ 102 cm la bărbați și $\geq 102/88$ cm femei respectiv; tensiunea arterială $\geq 130/85$ mmHg sau tratament medicamentos specific; trigliceride plasmatic $\geq 1,70$ mmol/l sau tratament medicamentos specific; HDL-C plasmatic $< 1,0$ mmol/L pentru bărbați și $< 1,3$ mmol/L pentru femei sau tratament medicamentos specific; pre diabet (adică, nivelul glucozei în "a jeun" de la 5,6 până la 6,9 mmol/L, sau nivelul glucozei la 2 ore după încărcare de la 7,8 până la 11,0 mmol/L sau HbA1c de la 5,7% până la 6,4%; homeostasis model assessment (HOMA) - insulin resistance score $\geq 2,5$; nivelul proteinei C reactive

ference ≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women) plus any two or more of the following criteria [(1) triglyceride levels > 1.7 mmol/L or current use of fibrates; (2) high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level < 1.0 mmol/L in men and < 1.3 mmol/L in women, or receiving treatment for this lipid abnormality; (3) arterial pressure $\geq 130/85$ mmHg or pharmacologically treated; (4) fasting glucose ≥ 5.6 mmol/l or on treatment of elevated glucose] were labeled as MetS [8].

Methods

National Institute of Health (NIH) defined body mass index (BMI) as weight in kilograms divided by the square of height in meters. The obesity was considered as BMI ≥ 30 kg/m², overweight as 25 kg/m² \leq BMI ≤ 29.9 kg/m² and normal weight - BMI < 25 kg/m² [9].

The laboratory evaluation included measurement of the fasting blood glucose, fasting serum triglycerides, total cholesterol, HDL-cholesterol levels, alanine aminotransferase (ALAT) and aspartate aminotransferase (ASAT). For each patient, cardiovascular risk was estimated using the Framingham equation [4,10], Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) risk chat [6] and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Algorithm from the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) [5].

Ultrasonography and the Hamaguci Scoring System

Trained hepatologists (P.A.) performed abdominal ultrasonography with a 3.5 MHz transducer and a high-resolution B-mode scanner (General Electric, Logiq P6, GE Co., Ltd., Yorba Linda, USA). At ultrasounds, four parameters were tested: (1) diffuse hyperechoic echotexture ("bright liver"); (2) increased liver echotexture compared with the kidneys; (3) vascular blurring; (4) deep attenuation [11].

Inclusion criteria

Experimental group - hepatic steatosis (detected by imaging techniques, ultrasound investigation using Hamaguci score more than 2) (N = 680). *Subgroup A* - overweight or obesity (defined as BMI ≥ 25 kg/m²) (N = 498). *Subgroup B* - lean/normal weight (defined as BMI < 25 kg/m²). Presence of at least two metabolic risk abnormalities: waist circumference $\geq 102/88$ cm (men/women); blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or specific drug treatment; plasma triglycerides ≥ 1.70 mmol/l or specific drug treatment; plasma HDL-cholesterol < 1.0 mmol/L for men and < 1.3 mmol/L for women or specific drug treatment; prediabetes (i.e., fasting glucose levels 5.6 to 6.9 mmol/L, or 2-hour post-load glucose levels 7.8 to 11.0 mmol/L or HbA1c 5.7% to 6.4%; homeostasis model assessment (HOMA) - insulin resistance score ≥ 2.5 ; plasma high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level > 2 mg/L (N = 58). *Subgroup C* - Type 2 diabetes mellitus (fasting glucose levels ≥ 7.0 mmol/L, or 2-hour post-load glucose levels > 11.0 mmol/L or HbA1c $\geq 6.5\%$) (N = 156). The *control subjects* had no evidence of fatty liver at ultrasounds. They were matched with FLD cases for age and sex (N = 96).

plasmatică de sensibilitate înaltă (hs-CRP) > 2 mg/L (N = 58). *Subgrupa C* - Diabet zaharat tip II (nivelul glucozei în "a jeun" $\geq 7,0$ mmol/L, sau la 2-ore după încărcare nivelul glucozei > 11,0 mmol/L sau HbA1c $\geq 6,5\%$) (N = 156). Subiecții din *grupul de control* nu au prezentat evidențe de ficat gras la ultrasonografie. Persoanele incluse în acest grup au fost comparabile după vârsta cu cei ce prezentau ficat gras (N = 96).

Criteria de excludere

(1) Patologie metabolică genetică a ficatului (boala Wilson, hemocromatoza, deficit de alfa1-antitripsină); (2) intervenție chirurgicală cu bypass intestinal, enteropatie glutemică; (3) ingestie de medicamente cunoscute prin producerea steatozei hepatice incluzând metotrexatul, tamoxifenul, amiodaronul, analogii nucleozidici; (4) istoric de alte boli hepatice cunoscute; (5) lipsa acordului informat al pacientului sau solicitarea acestuia de a ieși din studiu; (6) prezența bolilor cronice organice active sau decompensate; (7) patologie neoplazică.

Designul studiului

Lotul esențial de studiu a inclus pacienți cu BFGMA (N = 680) și grupul de control – pacienții fără BFGMA (N = 96). Grupa Experimentală a fost divizată în trei subgrupe: *Subgrupa A* – BFGMA, supraponderali și obezi N = 498; *Subgrupa B* – BFGMA cu masa ponderală normală N = 58 și *subgrupa C* – BFGMA cu Diabet zaharat tip 2, N = 156. (Figura 1). În toate subgrupurile au fost evaluat și comparat profilul riscului cardiovascular.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Aprobarea 33, Nr 44 din 12.05.2016). De la toți subiecții incluși în studiu a fost obținut consensul informațional.

Analiza statistică

Diferențele între grupe cu și fără BFGMA au fost comparate folosind „*unpaired t test*” și *analiza nonparametrică* (Mann-Whitney U test sau Kruskal-Wallis test). Testul one way ANOVA s-a efectuat pentru compararea mediilor la două sau mai multe grupe independente în vederea determinării existenței dovezilor statistice privind diferența semnificativă. *Analiza de regresie lineară și corelare Spearman rank* s-a utilizat pentru examinarea relațiilor între variabile. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă. Datele în text și tabele s-au raportat ca media \pm deviația standard (DS). Variabile folosite în compararea între grupe au fost: vârsta, obezitatea centrală, hipertrigliceridemia, nivelul mic de HDL-C, hipertensiunea și hiperglicemia. Corelațiile între estimările derivate din trei scoruri de risc cardiovascular diferite, folosind dihotomizarea scorul (risc < 20% și $\geq 20\%$), au fost evaluate prin Spearman rank test.

Rezultate

Caracteristicile de bază a populației

Caracteristicile de bază a populației din studiu sunt prezentate în Tabelul 1. Vârsta medie a subiecților din studiu a fost de $48,68 \pm 10,85$ ani, din care 439 (56,6% au fost bărbați). Subiecții din studiu au prezentat factorii de risc cardiovascular predictivi așa ca: hipertensiunea (61,2%);

Exclusion criteria

(1) Metabolic genetic disorders of the liver (Wilson disease, hemochromatosis, deficiency of alfa1- antitripsine); (2) intestinal bypass surgery, glutenic enteropathy; (3) ingestion of drugs known to produce hepatic steatosis including methotrexate, tamoxifen, amiodarone, nucleoside analogues; (4) a history of another known liver disease; (5) lack of informed consent of the patient or his request to leave the study; (6) the presence of chronic active or decompensated organic disease; (7) neoplastic disorders.

Study design

Experimental group included patients with metabolic associated fatty liver disease (N = 680) and control group – patients without metabolic associated fatty liver disease (N = 96). Experimental group was divided in three subgroups: *Subgroup A* – MAFLD - Overweight or obesity N = 498; *Subgroup B* – MAFLD - Lean/normal weight N = 58 and *Subgroup C* – MAFLD and Type 2 Diabetes Mellitus N = 156. In all of these subgroups cardiovascular risk profile was measured and compared (Figure 1).

The Ethics of Resource Committee of State University of Medicine and Pharmacy "Nicolae Testemițanu" approved the study (Approvement 33, Nb 44 from 12.05 2016). We obtained informed consent from all subjects.

Statistical analysis

The difference between groups with or without MAFLD was compared using an unpaired t test or nonparametric analysis (Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test). One-Way ANOVA ("analysis of variance") compares the means of two or more independent groups in order to determine whether there is statistical evidence that the associated population means are significantly different. Linear regression analysis and Spearman rank correlation were used to examine the relationship between variables. A p value < 0.05 was considered significant. Data in text and tables are reported as mean \pm SD. Variables used in the univariate comparison between groups were: age, central obesity, hypertriglyceridemia, low HDL-C, hypertension and high glucose. Correlations of all three scores estimates derived using dichotomized CVD risk scores (risk < 20% and $\geq 20\%$) were assessed using Spearman rank test.

Results

Baseline characteristics

Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. The mean age of the study subjects was 48.68 ± 10.85 years and 439 (56.6%) were males. The predictable CV risk factors in the study subjects were hypertension (61.2%), diabetes (20.1%) and current smokers (14%). Around 51.2% had a family history of premature CVD. The mean BMI was 31.5 ± 5.3 kg/m². Average LDL was 3.72 ± 0.54 mmol/L and HDL – 1.21 ± 0.34 mmol/L. A low HDL and high triglyceride were extremely prevalent.

10-year CV risk according to the different risk scores

Experimental group. The 10-year CVD risk assessment was calculated in all patients using Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} and

diabet (20,1%); fumători curenți (14%). În jur de 51,2% au avut istoric familial de boli cardiovasculare premature. Media IMC a fost de $31,5 \pm 5,3$ kg/m². Valoarea medie a colesterolului LDL și HDL s-a constatat de $3,72 \pm 0,54$ mmol/L vs $1,21 \pm 0,34$ mmol/L, respectiv. Extrem de prevalente au fost valorile mici a colesterolului HDL și hipertrigliceridemia.

Riscul de evenimente CV în 10 ani calculate cu diferite scoruri

Grupul Experimental. Evaluarea riscului CV în 10 ani s-a efectuat prin calcularea la toți pacienți scorurilor Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} și Risk_{SCORE} (Tabel 2, Figura 2). Risk_{SCORE} (7% - cu risc $\geq 10\%$) și Risk_{ACC/AHA} (15% - cu risc $\geq 20\%$) a identificat o proporție mică de pacienți cu risc înalt, însă scorul Framingham a permis determinarea celui mai mare număr de pacienți cu risc înalt (38% cu risc $\geq 20\%$ risc). Corelațiile semnificative statistic a fost găsite între modelul Risk_{FRS} și Risk_{ACC/AHA} (Pearson's $r = 0,939$; $p = 0,0001$; Spearman's $\rho = 0,960$; $p < 0,001$) (Figura 3).

Riscul de evenimente CV în 10 ani calculate la subgrupe A, B și C

Caracteristicile de bază al subgrupelor A, B și C sunt expuse în Tabelul 3. Vârsta medie în subgrupul B (pacienți cu masa ponderală normală) a fost de $43,83 \pm 12,35$ ani, cu diferențe semnificative cu datele din subgrupurile A și C ($47,7 \pm 10,9$ vs $54,38 \pm 7,5$ ($p < 0,05$), respective); 39,7% (23/58) au fost bărbați, ce la fel a prezentat diferențe semnificative statistic cu subgrupul A și C - 63,1% vs 51,9% ($p < 0,05$). Riscurile cardiovasculare predictive în subgrupul A și C a fost hipertensiunea (40% vs 89,1%) având diferențe semnificative cu subgrupul B - 29,3% ($p < 0,05$) și prevalența fumătorilor curenți a fost mai mare în subgrupul B - 24,1% ($p < 0,05$). În jur de 62,2 % au prezentat istoric familial de patologie cardiovasculară prematură în grupul C, având diferențe statistice cu subgrupul A - 49,6% ($p < 0,05$). Cea mai mare medie a indicelui masei corporale s-a identificat în subgrupul C ($33,2 \pm 5,2$ kg/m²) cu diferențe semnificative statistic cu subgrupul A și B ($31,9 \pm 4,6$ kg/m² vs $22,9 \pm 2,1$ kg/m², respective).

Evaluarea riscului CV în 10 ani s-a calculat la subgrupurile A, B și C, folosind Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} și Risk_{SCORE} (Tabel 4, Figura 4). Risk_{FRS} a identificat cea mai mare proporție pacienților cu risc înalt din subgrupa C - DZT2 - 82,7% cu risc $\geq 20\%$, prezentând diferențe semnificative statistic cu subgrupa A și B - 28,1% vs 6,9%, $p < 0,001$. Aceiași tendință s-a observat pentru Risk_{SCORE} și Risk_{ACC/AHA}. Risk_{SCORE} (subgrupa A - 11,6%; subgrupa B - 10,3%, subgrupa C - 26,3% cu risc $\geq 10\%$) și Risk_{ACC/AHA} (subgrupa A - 6,2%; subgrupa B - 1,7%, subgrupa C - 46,8% cu $\geq 20\%$ risc) au identificat un număr mai mic de pacienți cu risc crescut.

Discuții

Conceptul primar al cardiologiei preventive constă în evaluarea riscului privind viitoarele evenimente cardiovasculare. Reducerea numărului de persoane cu patologie cardiovasculară se realizează în mod obișnuit utilizând strategii preventive (cum ar fi stilul de viață și sfaturile di-

Risk_{SCORE} (Table 2, Figure 2). Risk_{SCORE} (7% - with $\geq 10\%$ risk) and Risk_{ACC/AHA} (15% - with $\geq 20\%$ risk) had identified the low proportion of patients with high risk, however, Risk_{FRS} identified the highest proportion of the patients as being 'at high-risk' (38% with $\geq 20\%$ risk). Statistically significant correlations were found between the scoring systems Risk_{FRS} and Risk_{ACC/AHA} (Pearson's $r = 0.939$, $p = 0.0001$, Spearman's $\rho = 0.960$, $p < 0.001$) as shown in Figure 3 respectively.

10-year CV risk according to the Subgroup A, B, C

Baseline characteristics of subgroup A, B, C are shown in Table 3. The mean age of the subgroup B (lean subject) was 43.83 ± 12.35 years and represented statistical difference with subgroup A and C (47.7 ± 10.9 vs 54.38 ± 7.5 ($p < 0.05$), respective); 39.7% (23/58) were males, which differ significantly statistic from subgroup A and C - 63.1% vs 51.9% ($p < 0.05$). The predictable, CV risk factors in the subgroup A and C were hypertension (40% vs 89.1%) with statistical difference with subgroup B - 29.3% ($p < 0.05$) and prevalence of current smokers was higher in subgroup B - 24.1% ($p < 0.05$). Around 62% had a family history of premature CVD in subgroup C, with statistical difference with subgroup A - 49.6% ($p < 0.05$). The mean body-mass index was the highest in subgroup C - 33.2 ± 5.2 kg/m², with significant statistical difference with subgroup A and B - 31.9 ± 4.6 kg/m² vs 22.9 ± 2.1 kg/m², respectively ($p < 0.05$).

The 10-year CVD risk assessment was calculated in all subgroups using Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} and Risk_{SCORE} (Table 4, Figure 4). Risk_{FRS} identified the highest proportion of the patients as being 'at high-risk' from group C - DMT2-82.7% with $\geq 20\%$ risk, with statistically significant difference between group A and B - 28.1% vs 6.8%, $p < 0.001$. The same tendency was observed for Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA}. Risk_{SCORE} (subgroup. A - 11.6%; subgroup B - 10.3%, subgroup C - 26.3% with $\geq 10\%$ risk) and Risk_{ACC/AHA} (subgroup A - 6.2%; subgroup B - 1.7%, subgroup C - 46.8% with $\geq 20\%$ risk) have identified the low proportion of patients with high risk.

Discussion

Assessment of the risk of future CV events is a primary concept in preventive cardiology. Reduction of cardiovascular disease burden is commonly accomplished using preventive strategies (like lifestyle and dietary advice or preemptive drug treatment) in individuals with marked elevations in risk factors [12]. Existing prevention strategies tend to focus on patients at relatively short-term (10-year) risks and upon specific thresholds for pharmacological therapies. This approach is intelligent and has been successful in guiding treatment to those at higher risks that remain to gain the greatest advantage [13]. Identification of high-risk individuals is often achieved using CVD risk prediction models of which over 360 different variants have been published [14]. However, different prediction models may predict different (sets of) CVD outcomes which may lead to variation

etice sau tratamentul medicamentos preventiv) mai ales la cei cu prezență semnificativă ale factorilor de risc [12]. Strategiile existente de prevenire tind să se focalizeze asupra pacienților cu riscuri pe termen relativ scurt (10 ani) și pe momentele potrivite pentru începerea tratamentelor farmacologice specifice. Această abordare este inteligentă și a reușit să ghideze tratamentul către cei cu riscuri mai mari care rămân să obțină cel mai mare avantaj [13]. Peste 360 de variante diferite a modelelor de predicție a riscului BCV au fost publicate. Identificarea persoanelor cu risc ridicat se realizează adesea utilizând aceste modele [14]. Modele de predicție pot prezice diferite rezultate ale BCV, ce duc la variații în selecția persoanelor cu risc ridicat. În consecință, nu este clar în ce măsură riscurile de dezvoltare a bolilor cardiovasculare prevăzute, obținute din diferite modele de predicție sunt comparabile și pot fi interpretate în mod similar în practica clinică [15-18].

Interpretarea consecințelor asociate riscurilor bolilor cardiovasculare prezise este direct afectată de diferite consecințe a BCV. Scorul Framingham a fost creat în 1998 pentru a anticipa doar riscul bolilor coronariene, dar un alt instrument general de prognoză a riscului a fost dezvoltat în 2008 pentru a prezice riscul CV generale, asociate cu o combinație largă de rezultate ale BCV, inclusiv infarctul miocardic, decesul coronarian, insuficiența coronariană, angina pectorală, accidentul vascular cerebral ischemic, accidentul vascular cerebral hemoragic, atacul ischemic tranzitoriu, boala arterelor periferice și insuficiența cardiacă. În schimb, celelalte motoare / instrumente estimează riscul numai pentru infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral [3]. „Ghidul ACC/AHA 2013 privind evaluarea riscului CV” oferă recomandări clare pentru estimarea „riscului ridicat” privind BCV [5]. Scopul esențial privind dezvoltarea scorului ACC/AHA a fost demonstrarea managementului colesterolului la adulți [19]. Modelul SCORE a fost elaborat pentru a estima riscul la populația Europeană atât cu risc ridicat, cât și cel scăzut. Din 2003, Ghidurile Europene privind prevenirea BCV în practica clinică recomandă utilizarea sistemului SCORE, deoarece se bazează pe seturi de date din cohorte europene mari și reprezentative. Sistemul SCORE estimează riscul de 10 ani al unui prim eveniment aterosclerotic fatal.

Rezultatele prezentului studiu demonstrează diferențele dintre diversele modele de evaluare a riscului BCV la pacienții cu steatoză hepatică. Modelul Risk_{FRS} ar putea stratifica în mod eficient pacienții cu risc crescut de BCV în comparație cu Risk_{ACC/AHA} și Risk_{SCORE} care identifică un număr mai mic de pacienți. În plus, pierderile sanitare (expected health loss) din cauza evenimentelor prezise de SCORE este de așteptat să fie mai mari decât cele prezise de FRS datorită modului în care toate evenimentele incluse în SCORE sunt fatale, dar în FRS pot fi fatale sau non-fatale. Chiar și pentru un singur model de predicție, impactul unui eveniment complex prezis va depinde de vârstă, deoarece proporția evenimentelor fatale crește odată cu vârsta și pierderea efectivă a sănătății datorită evenimentelor CVD scade odată cu vârsta (adică cu scăderea speranței de viață). Se preferă aplicarea modelelor care acopăr o gamă largă de tipuri de

in selection of high-risk individuals. Consequently, it is unclear to what extent the predicted CVD risks obtained from different prediction models are comparable and can be interpreted similarly in clinical practice [15-18].

The interpretation of the associated consequences of predicted CVD risks is directly affected by the different composite endpoints. The Risk_{FRS} which was created in 1998 anticipated only coronary heart disease risk but another general risk forecast tool was developed in 2008 to predict the general CV risk, associated with a large combination of CVD outcomes including myocardial infarction, coronary death, coronary insufficiency, angina, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, transient ischemic attack, peripheral artery disease and heart failure. In contrast, the other risk engines/ tools estimate risk mainly for myocardial infarction and stroke only [3]. The “2013 ACC/AHA guideline on the assessment of CV risk” provides clear recommendations for estimating CVD ‘at high risk’ [5]. The essential goal for developing Risk_{ACC/AHA} has demonstrated the cholesterol management among adults [19]. The SCORE charts have been developed to estimate risk in both high- and low-risk European populations. Since 2003, the European Guidelines on CVD prevention in clinical practice recommend use of the SCORE system, because it is based on large, representative European cohort datasets. The SCORE system estimates the 10-year risk of a first fatal atherosclerotic event.

The results of the present study show the comparison of different CVD risk assessment models in patients with hepatic steatosis. Risk_{FRS} model could stratify effectively patients into high CVD risk in comparison with Risk_{ACC/AHA} and Risk_{SCORE} that recognize lower number of patients. In addition, the expected health loss due to events predicted by SCORE is expected to be higher than the health burden or health loss due to events predicted by FRS due to how all included events in SCORE are fatal, but can be fatal or non-fatal in FRS. Even for a single prediction model, the impact of experiencing a predicted composite event is likely to depend on age, since a) the proportion of fatal events increases with age, and b) the actual health loss due to CVD events decreases with age (i.e., with decreasing life expectancy). Models are applied that have a broad rather than narrow composite endpoint, i.e., models covering a large range of CVD event types. For example, SCORE may be less useful in this context than FRS, as the latter cover more manifestations of the underlying cardiovascular disease process.

The large variation in CVD risk estimates combined with different recommended risk thresholds for each prediction model, may lead to different definitions of high-risk individuals. For example, the Pooled Cohort Equation stratifies individuals with a > 7.5% 10-year CVD risk as high-risk whereas the recommended threshold for the Framingham risk equation is 10% [5,20]. Different definitions of high-risk individuals may, in turn, lead to different treatment recommendations. Further-

evenimente CVD. De exemplu, SCORE poate fi mai puțin util în acest context decât FRS, deoarece acel din urmă acoperă mai multe manifestări ale patologiei cardiovasculare.

Din cauza variațiilor mari a estimării riscului de BCV pentru fiecare model de predicție, definirea indivizilor cu risc ridicat poate fi diferită. De exemplu, the Pooled Cohort Equation stratifică indivizii cu un risc ridicat în caz de risc mai mare de 7.5% de apariție BCV în următorii 10 ani. În timp ce pragul recomandat pentru ecuația Framingham este de 10% [5, 20]. Diferite definiții ale persoanelor cu risc crescut pot, la rândul lor, să conducă la recomandări de tratament diferite. Mai mult, beneficiile preconizate pentru sănătate ale tratamentului pot fi, de asemenea, diferite, deoarece impactul asupra calității vieții diferă în funcție de tipul de eveniment CVD și severitate. De exemplu, se așteaptă ca pierderea de sănătate așteptată din cauza unui accident vascular cerebral să fie mai mare decât pierderea de sănătate datorată unui infarct miocardic [21].

Concluzii

Studiul prezent arată ca pentru pacienți cu steatoza hepatică este mai bine de folosit modelul Framingham de predicție riscului de evenimente cardiovasculare în următorii 10 ani, fiindcă acest model permite identificarea mai multor pacienți cu "risc ridicat", în comparație cu modelul ACC/AHA și SCORE.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interes, financiar și nonfinanciar, asociat cu subiectul acestei lucrări.

Contribuția autorilor

AP a conceput studiul, design-ul studiului, a efectuat procedurile experimentale, colectarea analiza și interpretarea datelor, elaborarea manuscrisului. VI a participat la elaborarea design-ului studiului, colectarea datelor și a ajutat la redactarea manuscrisului, a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare. IT a efectuat colectarea datelor, a ajutat la redactarea manuscrisului, pregătirea manuscrisului. SM -a participat la elaborarea design-ului studiului, a revăzut manuscrisul în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă, a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare.

Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

more, the expected health benefits of treatment may also be different since the impact on quality of life differs per CVD event type and severity. For example, the expected health loss due to a stroke is expected to be higher than the health loss due to a myocardial infarction [21].

Conclusion

The present study shows that Framingham model appeared to be the most useful CVD assessment model for patient with hepatic steatosis, because this equation is likely to identify a greater number of patients at "high risk" as compared to ACC/AHA and SCORE models.

Declaration of conflicting interests

The authors have no financial or nonfinancial disclosures to declare.

Authors' contributions

AP conceived the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, collected, analyzed and interpreted data, manuscript preparation and work publication. VI - participated in study design, collection of data and helped drafting the manuscript, approved the final version of the manuscript ready for publication. IT - performing the collection and analysis of data, helped drafting the manuscript. SM - has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution, approved the final version of the manuscript ready for publication; approved the final version of the manuscript ready for publication.

Final manuscript was read and approved by all authors.

Table 1. Caracteristicile de bază a populației din studiu (n = 776).**Table 1.** Baseline characteristics of the study population (n = 776).

Parametrii/ Parameters	Populația studiată/ Study population N = 776	Grupul experimental/ Experimental group N = 680	Grupul de control/ Control group N = 96	p/ p
Vârsta (ani), media ± DS/ Age (year), mean ± SD	48,68 ± 10,85	46,84 ± 10,85	46,84 ± 10,85	0,157
Gen masculin (%) / Male gender (%)	439 (56,6*)	418 (58,7)	36 (56,25)	0,709
Hipertensiunea (%) / Hypertension (%)	475 (61,2)	455 (63,9)	20(31,2)	< 0,05
Diabet zaharat (%) / DMT2 (%)	156 (20,1)	156 (21,9)	0	< 0,05
Fumători curenți (%) / Current smokers (%)	109 (14,0)	99 (13,9)	10 (15,6)	0,704
Alcool (%) / Alcohol (%)	196 (24,3)	184 (25,8)	12 (18,7)	0,029
Istoric familial de BCV(%) / Family history CVD (%)	397 (51,2)	362 (50,8)	35 (54,7)	0,558
Istoric familial de DZT2 (%) / Family history DMT2 (%)	189 (24,4)	174 (24,4)	15 (23,4)	0,858
IMC (kg/m ²), media ±DS/ BMI (kg/m ²), mean ±SD	31,04 ± 5,43	31,58 ± 5,20	26,98 ± 4,95	< 0,05
Obezitatea abdominală (%) / Abdominal obesity (%)	677 (87,2)	646 (90,7)	42 (65,6)	< 0,01
Colesterol total (mmol/L) / Total cholesterol (mmol/L)	5,55 ± 1,35	5,59 ± 1,36	5,32 ± 1,27	0,99
HDL colesterol (mmol/L) / HDL cholesterol (mmol/L)	1,21 ± 0,344	1,39 ± 0,46	1,17 ± 0,32	0,003
LDL colesterol (mmol/L) / LDL cholesterol (mmol/L)	3,96 ± 1,29	4,00 ± 1,29	3,60 ± 1,25	0,804
Trigliceride (mmol/L) / Triglyceride (mmol/L)	1,98 ± 1,38	2,06 ± 1,26	1,54 ± 0,66	< 0,01
Sindrom metabolic(%) / Metabolic Syndrome (%)	514 (66,2)	503 (70,6)	23 (35,4)	< 0,01
Hiperglicemia(%) / Hyperglycemia (%)	341 (43,9)	334 (46,9)	15 (22,9)	< 0,01
Hipertrigliceridemia(%) / Hypertriglyceridemia (%)	386 (49,7)	375 (52,6)	19 (29,2)	< 0,01
HipoLDL(%) / Hypo LDL (%)	463 (59,7)	445 (62,5)	25 (39,6)	< 0,01

Nota: *Numerele în paranteze indică % din populația totală. Abrevierile: DS - deviația standard; IMC - Indicele de Masa Corporală; BCV - boli cardiovasculare; DZT2 - diabet zaharat tip 2.

Note: *Numbers in parenthesis indicate % of total population. Abbreviations: SD - standard deviation, BMI - Body mass index, CVD - cardiovascular disease, DMT2 - diabetes mellitus type 2.

Tabelul 2. Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani, în acord cu diferite modele de evaluare al populației studiate.**Table 2.** Estimated 10-year risk of CV events according to different risk assessment models in the study population.

Categoriile de risc CV de 10 ani/ 10yr CV Risk category	Risc _{ACC/AHA} / Risk _{ACC/AHA}	Risc _{SCORE} / Risk _{SCORE}	Risc _{FRS} / Risk _{FRS}	p/ p
<10%	472 (66%)	663 (93%)	290 (41%)	
10 - 19,9%	133 (19%)	49 (7%)	149 (21%)	
20 - 29,9%	54 (8%)	0	103 (14%)	< 0,001
30 - 39,3%	24 (3%)	0	58 (8%)	
> 40%	27 (4%)	0	112 (16%)	

Nota: p < 0,01 pentru toate modele de risc comparate. Abrevierile: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risc scor; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation

Note: p < 0,01 for all comparisons of risk models. Abbreviations: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risk score; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation

Tabelul 3. Caracteristicile de bază al subgrupeii A, B, C.**Table 3** Baseline characteristic of subgroup A, B, C.

Parametrii Parameters	Supraponderali sau obezi (IMC ≥ 25 kg/m ²)/ Overweight or obesity (defined as BMI ≥ 25 kg/m ²) N = 498	Slabi/masa ponderală normală (IMC <25kg/m ²)/ Lean/normal weight (defined as BMI < 25kg/m ²) N = 58	DZT2/ DMT2 N = 156	p/ p
Vârsta (ani), media ± DS/ Age (year), mean ± SD	47,7 ± 10,9	43,83 ± 12,3*	54,38 ± 7,5	< 0,05
Genul masculin(%)/ Male gender (%)	314 (63,1)	23 (39,7)*	81(51,9)*	< 0,05
Hipertensiunea (%)/ Hypertension (%)	299 (40)	17 (29,3)	139 (89,1)*	< 0,001
Fumători curenți (%)/ Current smokers (%)	67 (13,5)	14 (24,1)*	18 (11,5)	< 0,05
Alcool (%)/ Alcohol (%)	131 (26,3)	19 (32,7)	34 (21,8)	0,2990
Istoric familial PCV (%)/ Family history CVD (%)	247 (49,6)	18 (31)*	97 (62,2)*	< 0,05
Istoric familial DZT2 (%)/ Family history DMT2 (%)	102 (20,5)	5 (8,6)*	67 (42,9)*	< 0,05
IMC (kg/m ²), media ± DS/ BMI (kg/m ²), mean ±SD	31,9 ± 4,6	22,9 ± 2,1*	33,2 ± 5,2*	< 0,05

Nota: *Numerele în paranteze indică % din populația totală. Abrevierile: IMC - Indicele Masei Corporale; PCV - patologia cardiovasculară; DZT2 - diabet zaharat tip 2.

Note: *Numbers in parameter indicate % of total population. Abbreviations: BMI - Body mass index; CVD - cardiovascular disease; DMT2 - diabetes mellitus type 2.

Tabelul 4. Proporția pacienților cu risc crescut de evenimente CV la 10 ani în acord cu modelul Risc_{FRS}, Risc_{SCORE} și Risc_{ACC/AHA} în subgrupe A, B, C. (Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA} - scorul de risc înalt ≥20%, Risc_{SCORE} - scorul de risc înalt ≥10%).**Table 4.** Proportion of high-risk patients estimated by 10-year risk of CV events according Risk_{FRS}, Risk_{SCORE} and Risk_{ACC/AHA} in subgroup A, B, C. (Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} - high risk score ≥20%, Risk_{SCORE} - high risk score ≥10%).

Modelul de evaluare a riscului/ Risk assessment model	Obezitate / Obesity N=498	Slabi/ Lean N=58	DZT2 / DMT2 N=156	p / p
Risc _{FRS} / Risk _{FRS}	140 (28,1%)	4 (6,9%)*	129 (82,7%)*	< 0,001
Risc _{SCORE} / Risk _{SCORE}	58 (11,6%)	6 (10,3%)	41 (26,3%)*	< 0,001
Risc _{ACC/AHA} / Risk _{ACC/AHA}	31 (6,2%)	1 (1,7%)	73 (46,8%)*	< 0,001

Nota: *valori cu p < 0,001; valoarea p < 0,01 pentru toate modele de risc comparate. Abrevierile: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risc scor; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation.

Note: *value with p < 0,001; p value < 0,01 for all comparisons of risk models. Abbreviations: CV - cardiovascular; FRS - Framingham risk score; ACC - American College of Cardiology; AHA - American Heart Association; SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation.

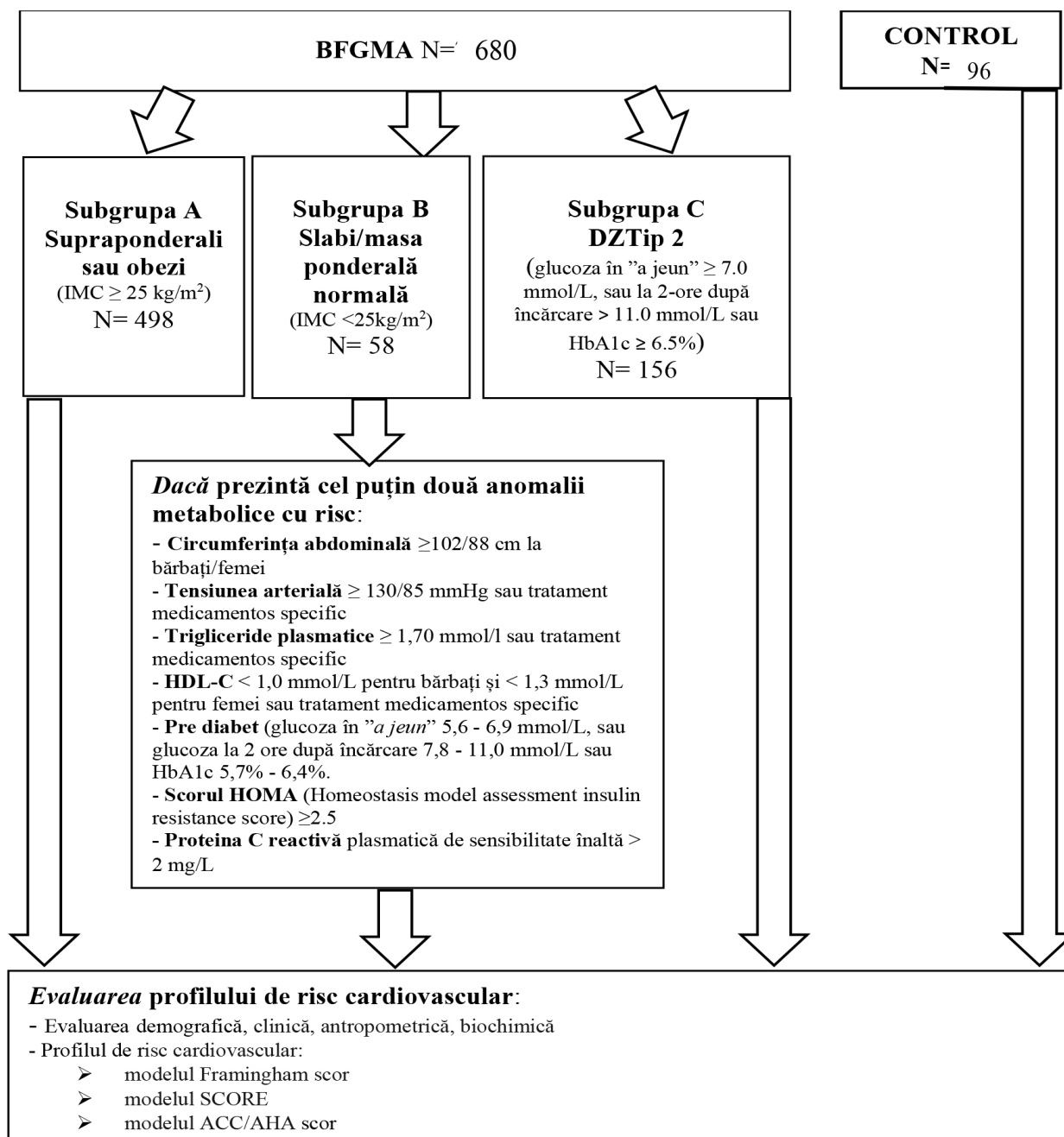


Fig. 1 Design-ul studiului

Abrevieri: BFGMA – boala ficatului gras metabolic asociată, IMC- indicele masei corporale, HbA1c – hemoglobina glicata, HDL-C - high-density lipoprotein colesterol, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation chat, ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association.

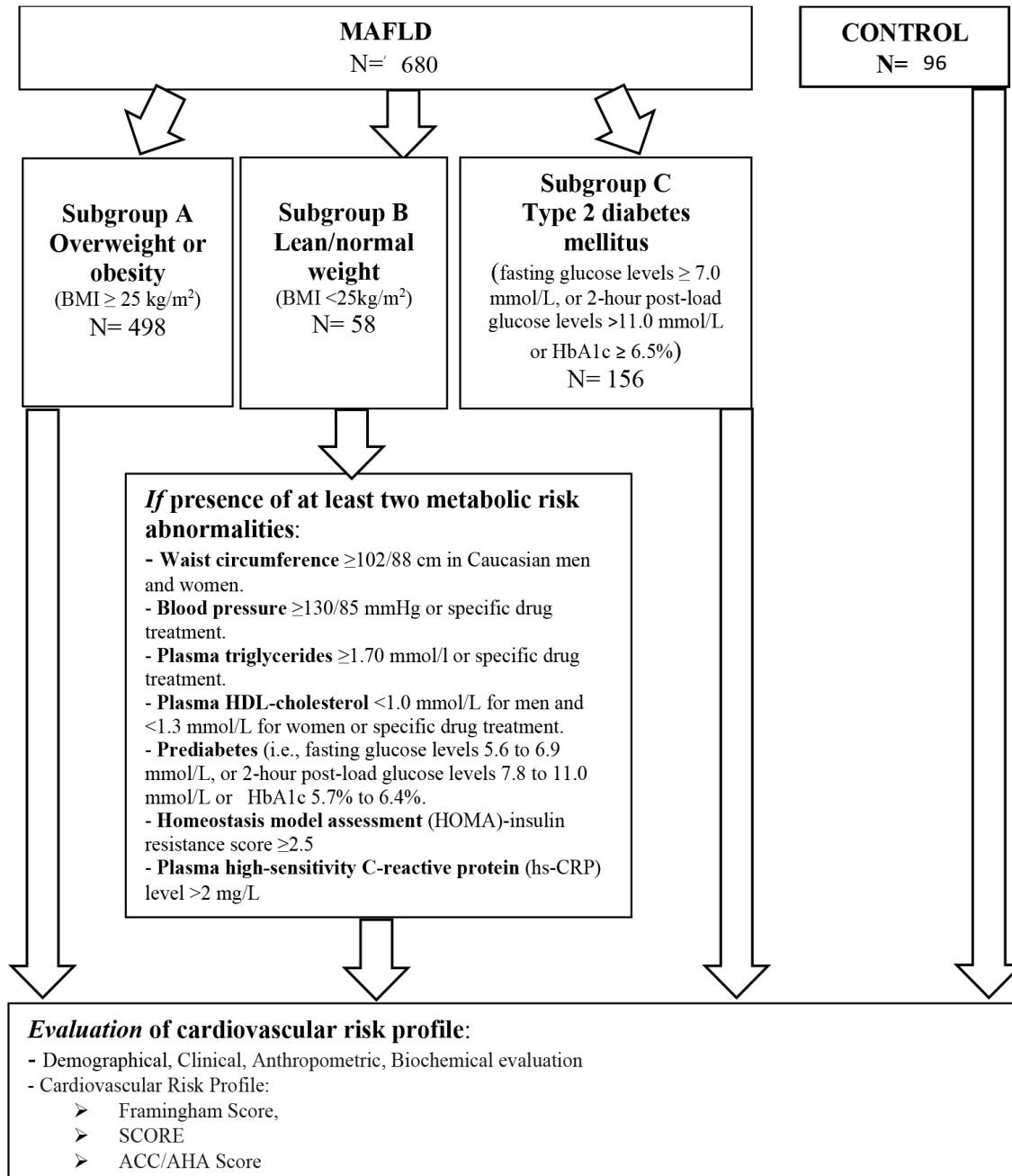


Fig. 1 Design of the study

Abbreviation: MAFLD – metabolic associated fatty liver disease, BMI – body mass index, HbA1c – glycated hemoglobine, HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation chat, ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association.

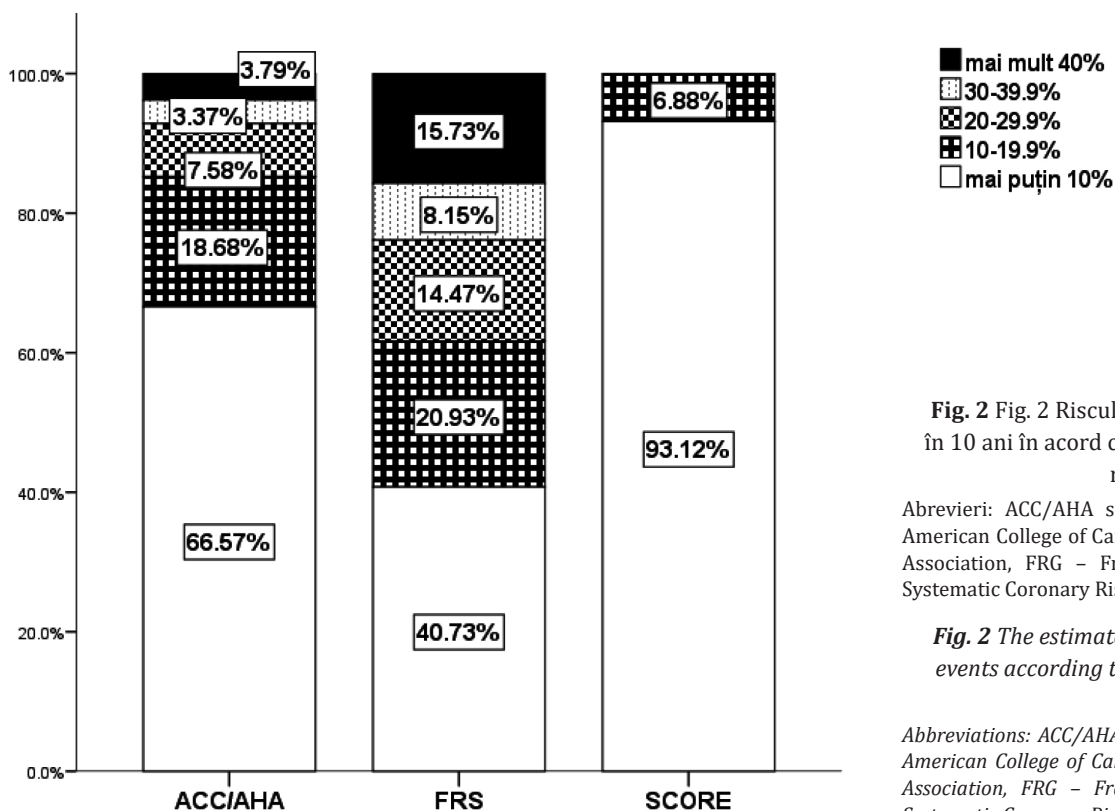


Fig. 2 Fig. 2 Riscul estimat de evenimente CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscurilor.

Abrevieri: ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association, FRG - Framingham risc scor, SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation chat

Fig. 2 The estimated 10-year risk scores of CV events according to the three risk assessment models.

Abbreviations: ACC/AHA score - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association, FRG - Framingham risk score, SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation chat

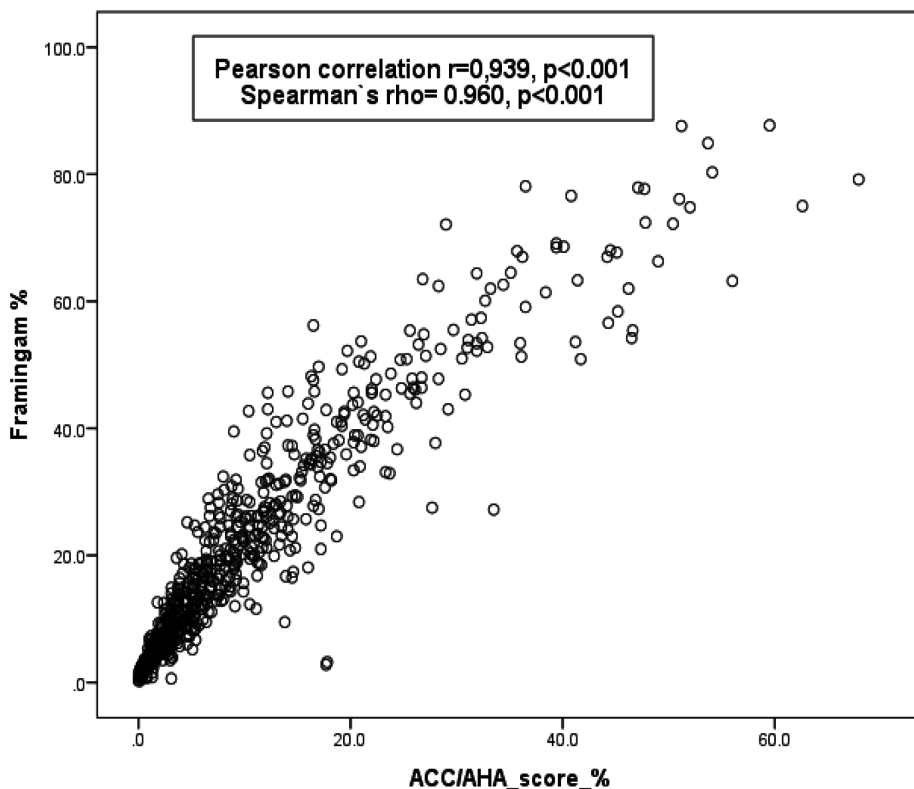


Fig. 3 Corelații între scorul FRS și ACC/AHA.

Abrevieri: ACC/AHA scor - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association, FRG - Framingham risc scor

Fig. 3 The correlation between the 10-year risk estimates derived using the FRS risk score and the ACC/AHA risk score.

Abbreviations: ACC/AHA score - Risk Algorithm from the American College of Cardiology and the American Heart Association FRG - Framingham risk score

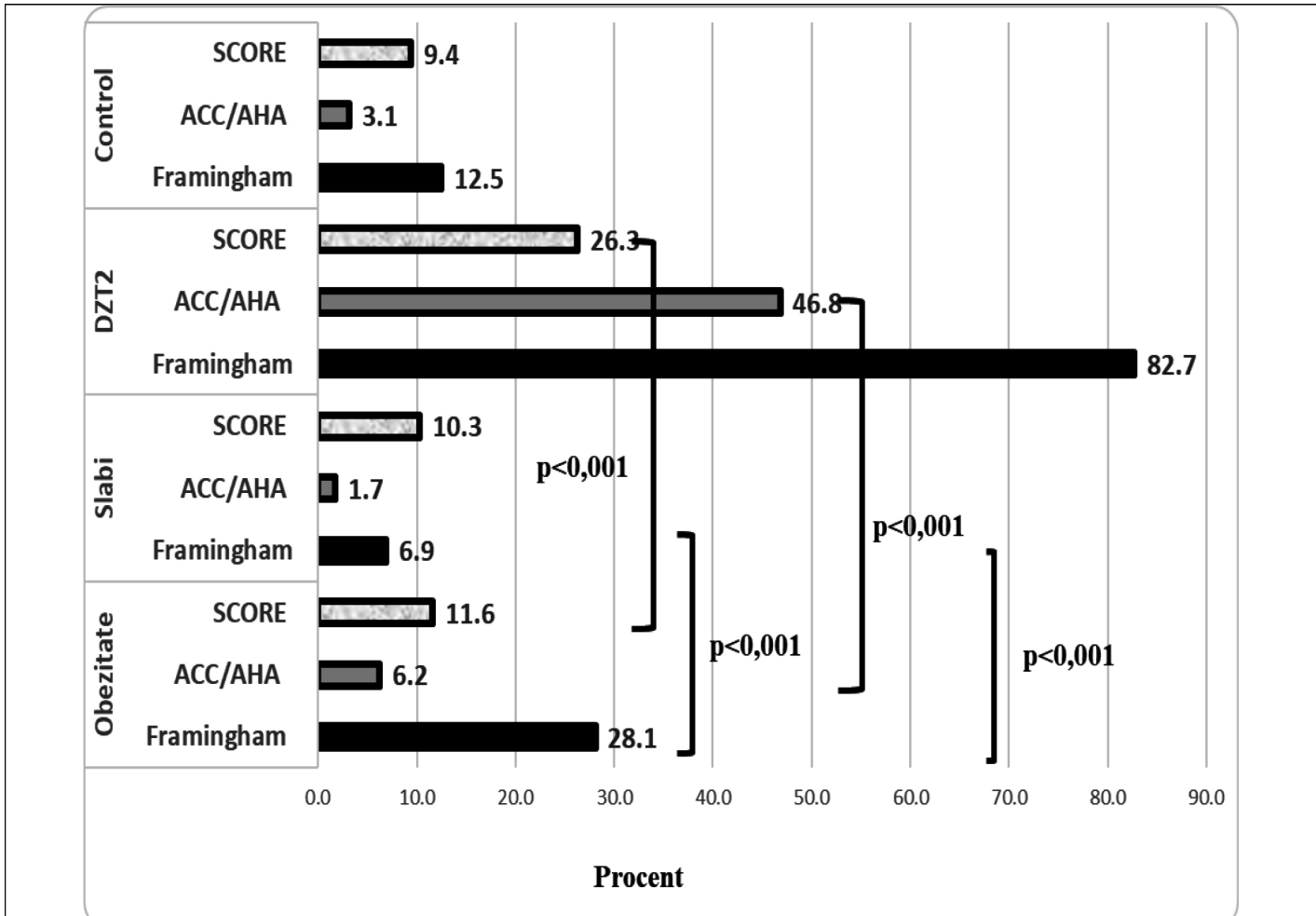


Fig. 4 Proportia pacienților cu “risc ridicat” din subgrupe A, B, C estimată prin scoruri de risc CV în 10 ani în acord cu trei modele de evaluare a riscului (Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA}, Risc_{SCORE})

Nota : Risc_{FRS}, Risc_{ACC/AHA} ≥ 20% - scorul de risc înalt, Risc_{SCORE} ≥ 10% - scorul de risc înalt

Fig 4. Proportion of “high risk” patients from subgroup A, B, C estimated by 10-year risk scores of CV events according to the three risk assessment models (Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA}, Risk_{SCORE})

Note: Risk_{FRS}, Risk_{ACC/AHA} ≥ 20% - high risk, Risk_{SCORE} ≥ 10% - high risk

Referințe / references

1. Wong WK., Chan WK. Nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Clin her*, 2021; 43: 473-499.
2. Przybyszewski EM., Targher G., Roden M. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease. *Clin Liver Dis*, 2021; 17(1): 19-22.
3. Garg N., Muduli SK., Kapoor A., Tewari S., Kumar S., Khanna R., Goel PK. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J*, 2017; 69(4): 458-63.
4. D'Agostino RB., Pencina MJ., Massaro JM., Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart*, 2013; 8(1): 11-23.
5. Goff DC., Lloyd-Jones DM., Bennett G., Coady S., D'agostino RB., Gibbons R. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63(25 Part B): 2935-59.
6. Piepoli MF., Hoes AW., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano AL. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J*, 2016; 37(29): 2315-2381.
7. Kondo T., Osugi S., Shimokata K. et al. Smoking and smoking cessation in relation to all-cause mortality and cardiovascular events in 25,464 healthy male Japanese workers. *Circ J*, 2011; 75: 2885- 2892.
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005; available at: http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf.
9. Wharton S., Lau D., Vallis M. et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*, 2020; 192: E875-91. doi: 10.1503/cmaj.191707
10. Anderson KM., Wilson PW., Odell PM., Kannel WB. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals. *Circulation*, 1991; 83: 356-362.
11. Hamaguchi M., Takao K., Yoshito I., Yuichi H., Kota F., Tomoaki N. et al. The Severity of Ultrasonographic Findings in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Reflects the Metabolic Syndrome and Visceral Fat Accumulation. *The American Journal of Gastroenterology*, 2007; 102: 2708-2715. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x.
12. Naylor M., Vasan R.S. Recent Update to the US Cholesterol Treatment Guidelines: A Comparison With International Guidelines. *Circulation*, 2016; 133(18): 1795-806. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021407> PMID: 27143546.
13. Board JB. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 2014 Apr 1; 100(Suppl 2): ii1-67.
14. Damen JA., Hooft L., Schuit E. et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ*, 2016; 353: i2416. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2416> PMID: 27184143.
15. Doust JA., Bonner C., Bell KJL. Future directions in cardiovascular disease risk prediction. *Aust J Gen Pract*, 2020; 49 (8): 488-494.
16. Kent DM., Shah ND. Risk models and patient-centered evidence: should physicians expect one right answer? *JAMA*, 2012; 307(15): 1585-6. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.469> PMID: 22511683.
17. Rossello X., Dorresteijn JAN., Janssen A. et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol*, 2019; 26(14): 1534-1544.
18. Li Y., Sperrin M., Belmonte M. et al. Do population-level risk prediction models that use routinely collected health data reliably predict individual risks? *Sci Rep*, 2019; 9: 11222. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47712-5>
19. Stone NJ., Robinson JG., Lichtenstein AH., Bairey Merz CN., Blum CB., Eckel RH. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Ame Coll Cardiol*, 2014; 63(25 Pt B): 2889-934.
20. Lundberg GP., Mehta LS., Sanghani RM. et al. Heart Centers for Women: Historical Perspective on Formation and Future Strategies to Reduce Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2018; 138(11): 1155-1165. DOI: 10.1161/circulationaha.118.035351.
21. Brett T., Radford J., Qureshi N., Pang J, Watts GFW. Evolving worldwide approaches to lipid management and implications for Australian general practice. *Aust J Gen Pract*, 2021; 50 (5): 297-304.

ORCID ID autorului / Authors' ORCID ID:

Angela Peltec, <https://orcid.org/0000-0002-2616-5634>

Victoria Ivanov, <https://orcid.org/0000-0001-9258-2092>

Sergiu Matcovschii, <https://orcid.org/0000-0003-1623-930X>