

МЕТАБОЛИТНО АСОЦИИРАНАТА СТЕАТОЗНА ЧЕРНОДРОБНА БОЛЕСТ И ВРЪЗКАТА Й С ХРОНИЧНОТО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Красимир Тодоров, Ивелина Дудренова

*Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна,
Факултет по медицина, Медицински университет – Варна*

METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH THE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Krasimir Todorov, Ivelina Dudrenova

Clinic of Internal Diseases, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

В последните години терминологията, свързана с неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD), претърпя съществена ревизия, отразяваща по-точно патофизиологичната връзка с метаболитната дисфункция. През 2023 г. терминът метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест (MASLD) бе официално въведен, замествайки NAFLD, като диагностичните критерии вече включват наличието на поне един кардиометаболически рисков фактор. Тази промяна не само подобри клиничната дефиниция на заболяването, но и насочи вниманието към съпътстващите системни усложнения.

Все по-убедителни данни сочат значима асоциация между MASLD и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Връзката между двете заболявания се обуславя от общи патогенетични пътища, включително инсулинова резистентност, хронично възпаление, ендотелна дисфункция и активация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Хората с MASLD са изложени на по-висок риск от развитие на ХБЗ в сравнение с индивиди без метаболитно асоциирана чернодробна стеатозна болест, дори при контрол на традиционните рискови фактори.

Ключови думи: NAFLD, MASLD, ХБЗ, метаболитен синдром

ABSTRACT

In recent years, the terminology related to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has undergone significant revision to more accurately reflect its pathophysiological association with metabolic dysfunction. In 2023, the term metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) was officially introduced, replacing NAFLD. The updated diagnostic criteria now require the presence of at least one cardiometabolic risk factor. This change not only enhances the clinical definition of the disease but also shifts attention toward its systemic complications.

Growing evidence highlights a significant association between MASLD and chronic kidney disease (CKD). Mechanistically, this relationship is driven by shared pathogenic pathways, including insulin resistance, chronic low-grade inflammation, endothelial dysfunction, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Individuals with MASLD are at an increased risk of developing CKD compared to those without metabolically associated hepatic steatosis, even when traditional risk factors are accounted for.

Keywords: NAFLD, MASLD, CKD, metabolic syndrome

ВЪВЕДЕНИЕ

Неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) и ХБЗ са два значими глобални проблема за общественото здраве, които засягат съответно почти 30% от възрастно население в много региони по света (1–3). И двете хронични състояния се очаква да нарастват значително в близко бъдеще и са тясно свързани с неблагоприятна прогноза, преждевременна смъртност, понижено качество на живот и високи социално-икономически разходи (1–3).

Нарастващия обем клинични данни подкрепят твърдението, че NAFLD може да идентифицира група от индивиди с повишен риск от развитието на ХБЗ, които се нуждаят от по-стриктно проследяване и лечение с цел намаляване на риска от настъпване на бъбречно увреждане (4). Метаанализ на 13 проспективни кохортни проучвания (включващи над 1,2 милиона души) показва, че NAFLD е свързана с 1,5 пъти по-висок риск от развитие на ХБЗ за среден период на проследяване от приблизително 10 години (5).

1. От NAFLD към MAFLD и MASLD: еволюция на терминологията и диагностичните критерии

В началото на 80-те години на XX в. Ludwig и съавт. въвеждат термините неалкохолен стеатохепатит (NASH) и неалкохолна мастна чернодробна болест (NAFLD) (6). Тези автори описват мастна чернодробна болест при умерено затлъстели индивиди, повечето от които са със захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2), възникваща при липса на прекомерна консумация на алкохол или други конкуриращи се причини за чернодробна стеатоза. От тогава насам има значителни постижения в разбирането на патофизиологичните механизми на това широко разпространено чернодробно заболяване (7). През 2020 г. голям панел от международни експерти предлагат промяна в терминологията и дефиницията на NAFLD при възрастни индивиди, въвеждайки термина мастна чернодробна болест, свързана с метаболитна дисфункция (MAFLD) (8). През 2023 г. три големи многонационални чернодробни асоциации, съвместно с редица национални хепатологични дружества и пациентски организации приеха замяната на термина NAFLD с MASLD (ме-

таболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест) (9). MASLD се дефинира като наличие на прекомерно натрупване на триглицериди в черния дроб в присъствието на поне един кардиометаболитен рисков фактор (повишен BMI/обиколка на талията, преддиабет/ЗД тип 2, повишено артериално налягане, повишени триглицериди и нисък HDL-холестерол при пациенти с документирана стеатоза). Терминът MASLD обхваща различни състояния: изолирана чернодробна стеатоза (*метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест*, MASL), метаболитно асоцииран стеатохепатит (MASH), както и чернодробна фиброза и цироза. Освен MASLD стеатозната чернодробна болест (SLD) включва още: MASLD с умерена (повишена) алкохолна консумация (MetALD), алкохолно чернодробно заболяване (ALD), SLD със специфична етиология (напр. медикаментозно-индуцирана, моногенни заболявания) и криптогенна SLD (*с неустановена причина*) (10).

2. Епидемиологични доказателства за връзката между MASLD и риска от хронично бъбречно заболяване

През 2008 г. две проспективни проучвания съобщиха, че NAFLD (оценена чрез ултразвуково изследване) е свързана с повишен риск от настъпване на ХБЗ както при пациенти със (11), така и без ЗД тип 2 (12), независимо от обичайните бъбречни рискови фактори. По отношение на ХБЗ е известно, че ЗД тип 2 е най-честата причина за бъбречно увреждане (5,38). ЗД тип 2 е една от общите характеристики на NAFLD и ХБЗ. След тези първи проучвания редица други изследвания потвърдиха тясната асоциация между NAFLD и риска от развитие на ХБЗ. През 2022 г. беше публикуван обстоен метаанализ на 13 лонгитудинални проучвания (публикувани до август 2020 г.), включващ приблизително 1,2 милиона индивиди на средна възраст, от които 28,1% са с NAFLD. Резултатите показаха, че NAFLD е свързана с умерено повишен риск от развитие на ХБЗ стадий ≥ 3 (дефиниран като стойност на изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR] <60 mL/min/1,73 m², със или без съпътстваща протеинурия) за среден период на проследяване от 9,7 години (5). Този риск е независим от възраст, пол, затлъстяване, хипертония, ЗД тип 2 и други традиционни рискови фактори за бъбречно заболяване. Ин-

тересно е, че метаанализът също така показва, че рискът от ХБЗ нараства допълнително при по-напреднало чернодробно заболяване, особено при наличие на изразена чернодробна фиброза (5). В лонгитудинално проучване с участие на 3627 китайски индивиди със ЗД тип 2 Wei и съавт. съобщават, че MAFLD, установена чрез ултразвук, е свързана с повишен риск от настъпване на ХБЗ в рамките на 10-годишен период на проследяване, независимо от възраст, пол, затлъстяване, хипертония, дислипидемия, чернодробни ензими и начална стойност на eGFR (13). В друго лонгитудинално проучване с 6873 китайски участници Liang и съавт. съобщават, че MAFLD, открита чрез ултразвук, е независимо свързана с повишен риск от възникване на ХБЗ за среден период от 4,6 години (14). По подобен начин в лонгитудинално проучване с 21 713 южнокорейски възрастни, подложени на поне два последователни профилактични прегледа, Kwon и съавт. съобщават, че пациенти с MAFLD (ултразвуково диагностицирана) имат значимо по-висок риск от развитие на ХБЗ за период от 5,3 години (15). Асоциация между MAFLD и риска от терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRD) също е докладвана наскоро. В лонгитудинално проучване с участие на 337 783 души от Великобритания Biobank, Chen и съавт. установяват, че пациентите с MAFLD имат близо два пъти по-висок риск от развитие на ESRD в сравнение с тези без MAFLD в рамките на среден период от 12,8 години проследяване (16). Следователно множество епидемиологични проучвания показват, че дефинициите за NAFLD и MAFLD могат ефективно да идентифицират подгрупа от пациенти с повишен риск от развитие на ХБЗ стадий ≥ 3 във времето. Освен това изглежда, че напредналата чернодробна фиброза е свързана с по-висок риск от ХБЗ (7).

3. Предполагаеми механизми, свързващи MASLD с ХБЗ

Точните патофизиологични механизми, които свързват тези заболявания, не са напълно изяснени и вероятно включват взаимодействие между черния дроб и множество извънчернодробни органи. ХБЗ е мултисистемно заболяване, което споделя множество кардиометаболитни рискови фактори с NAFLD/MASLD, което затруднява установяването на причинно-следствени връзки между двете

състояния. Комплексната комбинация от метаболитни и хемодинамични промени, липидна нефротоксичност и генетична предиспозиция вероятно играят роля в развитието на ХБЗ при лица с NAFLD/MASLD (7).

3.1. Метаболитен синдром и чернодробно-медирирани механизми на увреждане.

Много от кардиометаболитните характеристики на MASLD са общи рискови фактори както за сърдечносъдови заболявания (ССЗ), така и за ХБЗ. Те могат да допринесат за прогресията както на чернодробното заболяване, така и на ХБЗ чрез създаване на съдова и метаболитна дисфункция, заедно с нискостепенно хронично възпаление (7). Проатерогенната дислипидемия, често наблюдавана при лица със затлъстяване и/или метаболитен синдром, също допринася за съдова патология на бъбреците и понижение на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR), с което потенциално повишава риска от ХБЗ (17,37). Освен промените в плазмените липопротеинови концентрации, характерни за MASLD и ХБЗ, се предполага, че и промените в състава на малки молекули, протеини и мастни киселини в липопротеините могат допълнително да способстват за бъбречно увреждане, възпаление и фиброза (17). Други системни фактори при MASLD, като артериална хипертония и хронична хипергликемия, обикновено формират клъстер от метаболитни рискови фактори, които заедно с абдоминалното затлъстяване са добре известни с това, че повишават риска от ХБЗ и допринасят пряко за развитието на макро- и микроваскуларни бъбречни усложнения (4). Тези системни метаболитни рискови фактори могат да индуцират бъбречен оксидативен стрес, както и инфилтрация и активиране на проинфламаторни имунни клетки, които модифицират бъбречната микросреда, потенциално водейки до албуминурия и понижение на eGFR (18,37). Промените в секрецията на хепатокини при MASLD също могат да допринесат за развитието на ХБЗ. Действително различни хепатокини са замесени в патогенезата на ХБЗ (19).

3.2. Мастна тъкан, липидни включвания и дисфункция на PPAR- γ като свързващи механизми между MASLD и ХБЗ

Дисфункцията на мастната тъкан, а не само то затлъстяване, вероятно допринася за разви-

тието на ХБЗ при MASLD чрез преки и непреки механизми, включително влошаване на кардиометаболитните рискови фактори. Хипертрофията на адипоцитите, свързана със затлъстяване и/или инсулинова резистентност, води до дисбаланс на адипокините, който може да повлияе не само на самата мастна тъкан, но и на черния дроб и бъбреците. Действително множество проучвания показват, че натрупването на липидни включвания в бъбреците е отличителна характеристика на ХБЗ (20). В бъбрека липидите обикновено се натрупват в периреналното пространство, синуса на бъбрека и бъбречния паренхим. Натрупването на периренална мастна тъкан е силно свързано с ХБЗ и може пряко да допринася за бъбречна дисфункция, въпреки че подлежащите механизми все още не са напълно изяснени (21). Прекомерната периренална мастна тъкан може да притиска съдовете и паренхима на бъбрека, повишавайки интерстициалното хидростатично налягане, секрецията на ренин и понижавайки eGFR (22). По подобен начин повишеното количество мастна тъкан в бъбречния синус (разглеждана като периваскуларна мастна тъкан) се намира в непосредствена близост до бъбречните съдове и може да продуцира множество биологично активни молекули, включително адипокини (напр. лептин и адипонектин), проинфламаторни медиатори, азотен оксид и реактивни кислородни радикали (23). В резултат дисфункцията и натрупването на мастна тъкан в бъбречния синус може да допринесе за възпаление, фиброза и хипертония, като по този начин улеснява прогресията на ХБЗ (7). Допълнително влошаващо бъбречната функция е натрупването на липиди в бъбречния паренхим, т.е. в кортикалната и медуларната част на бъбрека, което е свързано с увреждане на бъбречните клетки, гломерулосклероза, интерстициална фиброза и протеинурия (20). Освен че допринася за ектопична липидна инфилтрация, дисфункционалната мастна тъкан при затлъстяване може да способства за развитие на системно нискостепенно възпаление, което е силно свързано както с ХБЗ, така и с MASLD (7). Интересно е, че взаимодействието между мастната тъкан и бъбреците изглежда двупосочно. Повишените системни концентрации на уремични токсини, произтичащи от бъбречна дисфункция, могат

да стимулират възпаление в мастната тъкан и да променят профила на адипокините, като по този начин се създава един „порочен кръг“ (24). Пероксизомният пролифератор-активиран рецептор гама (PPAR- γ), изпълнява важни функции в натрупването на мазнини, метаболитната хомеостаза и адипогенезата. Нарушения в сигнализирането чрез PPAR- γ компрометират функцията и пластичността на мастната тъкан, водейки до локална и системна инсулинова резистентност - централна движеща сила в развитието както на MASLD, така и на ХБЗ (25,26).

3.3. Чревна дисфункция и дисбиоза при MASLD и ХБЗ

Чревната дисбиоза е отличителна характеристика както на NAFLD/MASLD, така и на ХБЗ, като се смята, че нарушенията в чревната функция допринасят за развитието и на двете хронични състояния (27,28). Промените в състава на чревната микробиота при MASLD и ХБЗ обикновено включват намалено бактериално разнообразие, както и дефицит на полезни бактерии като *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. За сметка на това популации като *Enterobacteria* и *Enterococci* са в повече при пациенти с MASLD и ХБЗ (29). Тази дисбиоза улеснява преминаването на липополизахариди (LPS) в системната циркулация. LPS са мощен активатор на ядрения фактор карпа В (NF- κ B), както и на пътищата, свързани с рецепторите Toll-like (TLR)-2 и TLR-4, като неговото присъствие в отдалечени органи - като черен дроб и бъбреци, може да засили тъканното възпаление и да ускори развитието на чернодробна и бъбречна фиброза (30). Намаленото производство на късоверижни мастни киселини, дължащо се на чревна дисбиоза, е свързано с прогресия на ХБЗ и NAFLD/MASLD чрез различни механизми, включително засилено възпаление и оксидативен стрес (31). Освен това чревната дисбиоза може да допринесе за развитие на артериална хипертония чрез оста черва-мозък-бъбреци, за която се знае, че играе роля в увреждането на бъбречната микроциркулация и развитието на ХБЗ (32).

3.4. Генетична предиспозиция към MASLD и ХБЗ

Ролята на генетичните полиморфизми, свързани с NAFLD/MASLD, като рискови фактори за бъбречна дисфункция и ХБЗ са обект

на внимание в редица скорошни публикации (33,34). Макар че между отделните изследвания съществуват известни противоречия, няколко полиморфизми, асоциирани с MASLD, като тези в гените PNPLA3, TM6SF2, HSD17B13, MBOAT7 и GCKR, са свързани и с повишен риск от възникване на ХБЗ (33). Скорошни данни показват, че вариантът PNPLA3-I148M, който засяга протеин, свързан с липидните включвания, е свързан с понижена бъбречна функция и повишен риск от бъбречна дисфункция както при възрастни, така и при деца (35,36).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години промяната в номенклатурата от NAFLD към MAFLD, а впоследствие MASLD, бележи значителен напредък в разбирането и дефинирането на метаболитно асоциираната стеатозна чернодробна болест. Натрупващите се епидемиологични и клинични данни убедително показват, че MASLD е не само чернодробно, но и системно заболяване, което е тясно свързано с повишен риск от развитие на ХБЗ. Връзките между MASLD и ХБЗ са сложни и включват метаболитни, хемодинамични, възпалителни, хормонални и генетични фактори. Доказателствата сочат, че чернодробната стеатоза, инсулиновата резистентност, нискостепенното системно възпаление, нарушената функция на адипокините, чревната дисбиоза и генетични варианти (като PNPLA3-I148M) играят ключова роля в увреждането на бъбречната структура и функция. Освен това MASLD често съществува в контекста на други кардиометаболитни рискови състояния, които сами по себе си ускоряват прогресията на ХБЗ. Въпреки напредъка в познанията остава необходимост от допълнителни изследвания, за да се установи причинно-следствената връзка между MASLD и ХБЗ. Наличието на медикаменти с доказан ефект както върху чернодробната, така и върху бъбречната функция (като SGLT2 инхибитори, GLP-1 рецепторни агонисти, пиоглитазон и инхибитори на ренин-ангиотензиновата система) дават надежда за интегриран терапевтичен подход. Цялостното управление на MASLD трябва да бъде мултидисциплинарно, насочено не само към черния дроб, но и към сърдечносъдовия и бъбречния риск, с акцент върху ранната ди-

агностика, модификацията на начина на живот и персонализирано фармакологично лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. V.W. Wong, M. Ekstedt, G.L. Wong, H. Hagstrom Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD *J Hepatol*, 79 (2023), pp. 842-852
2. T.H. Karlsen, N. Sheron, S. Zelber-Sagi, P. Carrieri, G. Dusheiko, E. Bugianesi, et al. The EASL-lancet liver commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality *Lancet*, 399 (2022), pp. 61-116
3. T.K. Chen, D.H. Knicely, M.E. Grams Chronic kidney disease diagnosis and management: a review *JAMA*, 322 (2019), pp. 1294-1304
4. C.D. Byrne, G. Targher NAFLD as a driver of chronic kidney disease *J Hepatol*, 72 (2020), pp. 785-801
5. A.Mantovani, G. Petracca, G. Beatrice, A. Csermely, A. Lonardo, J.M. Schattenberg, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis *Gut*, 71 (2022), pp. 156-162
6. J. Ludwig, T.R. Viggiano, D.B. McGill, B.J. Oh Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease *Mayo Clin Proc*, 55 (1980), pp. 434-438
7. J. Bilson, Al. Mantovani, Chr. D. Byrne, G. Targher, Steatotic liver disease, MASLD and risk of chronic kidney disease, *Diabetes & Metabolism*, Volume 50, Issue 1, 2024, 101506, ISSN 1262-3636
8. M. Eslam, P.N. Newsome, S.K. Sarin, Q.M. Anstee, G. Targher, M. Romero-Gomez, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement *J Hepatol*, 73 (2020), pp. 202-209
9. M.E. Rinella, J.V. Lazarus, V. Ratziu, S.M. Francque, A.J. Sanyal, F. Kanwal, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature *J Hepatol*, 78 (2023), pp. 1966-1986
10. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81:492–542.
11. G. Targher, M. Chonchol, L. Bertolini, S. Rodella, L. Zenari, G. Lippi, et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease *J Am Soc Nephrol*, 19 (2008), pp. 1564-1570
12. Y. Chang, S. Ryu, E. Sung, H.Y. Woo, E. Oh, K. Cha, et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men *Metabolism*, 57 (2008), pp. 569-576
13. S. Wei, J. Song, Y. Xie, J. Huang, J. Yang Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease can significantly increase the risk of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes *Diabetes Res Clin Pract*, 197 (2023), Article 110563
14. Y. Liang, H. Chen, Y. Liu, X. Hou, L. Wei, Y. Bao, et al. Association of MAFLD with diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a 4.6-year cohort study in China *J Clin Endocrinol Metab*, 107 (2022), pp. 88-97

15. S.Y. Kwon, J. Park, S.H. Park, Y.B. Lee, G. Kim, K.Y. Hur, et al. MAFLD and NAFLD in the prediction of incident chronic kidney disease *Sci Rep*, 13 (2023), p. 1796
16. S. Chen, J. Pang, R. Huang, H. Xue, X. Chen Association of MAFLD with end-stage kidney disease: a prospective study of 337,783 UK Biobank participants *Hepatol Int*, 17 (2023), pp. 595-605
17. H. Noels, M. Lehrke, R. Vanholder, J. Jankowski Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations *Nat Rev Nephrol*, 17 (2021), pp. 528-542
18. A. Charlton, J. Garzarella, K.A.M. Jandeleit-Dahm, J.C. Jha Oxidative stress and inflammation in renal and cardiovascular complications of diabetes *Biology*, 10 (2020), p. 18
19. M. Yang, S. Luo, J. Yang, W. Chen, L. He, D. Liu, et al. Crosstalk between the liver and kidney in diabetic nephropathy *Eur J Pharmacol*, 931 (2022), Article 175219
20. A. Mitrofanova, S. Merscher, A. Fornoni Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease *Nat Rev Nephrol*, 19 (2023), pp. 629-645
21. S.H. Hammoud, I. AlZaim, Y. Al-Dhaheer, A.H. Eid, A.F. El-Yazbi Perirenal adipose tissue inflammation: novel insights linking metabolic dysfunction to renal diseases *Front Endocrinol*, 12 (2021), Article 707126
22. L. D'Marco, J. Salazar, M. Cortez, M. Salazar, M. Wettel, M. Lima-Martínez, et al. Perirenal fat thickness is associated with metabolic risk factors in patients with chronic kidney disease *Kidney Res Clin Pract*, 38 (2019), pp. 365-372
23. X.Y. Qi, S.L. Qu, W.H. Xiong, O. Rom, L. Chang, Z-S. Jiang Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword *Cardiovasc Diabetol*, 17 (2018), p. 134
24. T. Arabi, A. Shafqat, B.N. Sabbah, N.A. Fawzy, H. Shah, H. Abdulkader, et al. Obesity-related kidney disease: Beyond hypertension and insulin-resistance *Front Endocrinol*, 13 (2022), Article 1095211
25. H. Chen, H. Tan, J. Wan, Y. Zeng, J. Wang, H. Wang, et al. PPAR- γ signaling in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and therapeutic targets *Pharmacol Ther*, 245 (2023), Article 108391
26. Y. Ma, M. Shi, Y. Wang, J. Liu PPAR γ and its agonists in chronic kidney disease *Int J Nephrol*, 2020 (2020), Article 2917474
27. H. Krukowski, S. Valkenburg, A.M. Madella, J. Garssen, J. vanBergenhengouwen, S.A. Overbeek, et al. Gut microbiome studies in CKD: opportunities, pitfalls and therapeutic potential *Nat Rev Nephrol*, 19 (2023), pp. 87-101
28. J. Bilson, J.K. Sethi, C.D. Byrne Non-alcoholic fatty liver disease: a multi-system disease influenced by ageing and sex, and affected by adipose tissue and intestinal function *Proc Nutr Soc*, 81 (2022), pp. 146-161
29. B.M. Beker, I. Colombo, H. Gonzalez-Torres, C.G. Musso Decreasing microbiota-derived uremic toxins to improve CKD outcomes *Clin Kidney J*, 15 (2022), pp. 2214-2219
30. M.V. Salguero, M.A.I. Al-Obaide, R. Singh, T. Siepmann, T.L. Vasylyeva Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease *Exp Ther Med*, 18 (2019), pp. 3461-3469
31. G. Magliocca, P. Mone, B.R. Di Iorio, A. Heidland, S. Marzocco Short-chain fatty acids in chronic kidney disease: focus on inflammation and oxidative stress regulation *Int J Mol Sci*, 23 (2022), p. 5354
32. E. Stavropoulou, K. Kantartzi, C. Tsigalou, T. Konstantinidis, G. Romanidou, C. Voudarou, et al. Focus on the gut-kidney axis in health and disease *Front Med*, 7 (2020), Article 620102
33. T.Y. Wang, R.F. Wang, Z.Y. Bu, G. Targher, C.D. Byrne, D.Q. Sun, et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease *Nat Rev Nephrol*, 18 (2022), pp. 259-268
34. A. Mantovani, C. Zusi PNPLA3 gene and kidney disease *Explor Med*, 1 (2020), pp. 42-50
35. A. Mantovani, A. Taliento, C. Zusi, G. Baselli, D. Prati, S. Granata, et al. PNPLA3 I148M gene variant and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients with NAFLD: Clinical and experimental findings *Liver Int*, 40 (2020), pp. 1130-1141
36. A. Mantovani, S. Pelusi, S. Margarita, F. Malvestiti, M. Dell'Alma, C. Bianco, et al. Adverse effect of PNPLA3 p.I148M genetic variant on kidney function in middle-aged individuals with metabolic dysfunction *Aliment Pharmacol Ther*, 57 (2023), pp. 1093-1102
37. Стайкова, С. Ръководство по нефрология и бъбречно-заместващо лечение, 2018.
38. Стоянова Л., Хиперфилтрацията – рисков фактор за прогресията на бъбречната увреда при различни метаболитни заболявания, Наука Ендокринология, бр. 1/2020 г., стр. 13-17.

Адрес за кореспонденция:

Красимир Тодоров

Клиника по вътрешни болести,

УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД

бул. „Хр. Смирненски“ 1

Варна, 9010

e-mail: Krasimir.Todorov@mu-varna.bg