

# МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ И ВРЪЗКАТА МУ С ХБЗ И NAFLD

Ивелина Дудренова, Красимир Тодоров

*Клиника по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна*

## METABOLIC SYNDROME AND ITS RELATIONSHIP TO CKD AND NAFLD

Ivelina Dudrenova, Krasimir Todorov

*Clinic of Internal Medicine, St. Marina University Hospital, Varna*

### РЕЗЮМЕ

Връзката на метаболитния синдром (МС) с хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) и неалкохолната мастна чернодробна болест (NAFLD) придобива повишен интерес през последните години. Ранното разпознаване на тази връзка е важно за прогнозата при пациентите с NAFLD и ХБЗ. Освен ранната диагностика точната оценка на бъбречната функция също е от ключово значение в практика на клиницистите. Целта на този обзор е да представи епидемиологията и патофизиологичната връзка на МС с NAFLD и ХБЗ и да опише различните методи за оценка на бъбречната функция при пациенти с NAFLD.

**Ключови думи:** ХБЗ, NAFLD, изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR), съотношение албумин към креатинин (ACR), маркери на бъбречната функция

### ABSTRACT

In recent years, there has been a growing interest in the association between metabolic syndrome (MS), chronic kidney disease (CKD), and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Early recognition of this relationship is important for the prognosis of patients with NAFLD and CKD. In addition to early diagnosis, accurate assessment of renal function plays a pivotal role in clinical practice. The aim of this review is to present the epidemiology and pathophysiological relationship of MS with NAFLD and CKD while providing insights into various methods for assessing renal function in NAFLD patients.

**Keywords:** CKD, NAFLD, estimated glomerular filtration rate (eGFR), albumin to creatinine ratio (ACR), markers of renal function

### ВЪВЕДЕНИЕ

С нарастващото разпространение в популацията на затлъстяването, захарния диабет и метаболитния синдром NAFLD се е превърнала в най-честата причина за хронично чернодробно заболяване (4). NAFLD се отнася до широк спектър от чернодробни увреждания, вариращи от стеатоза до неалкохолен стеатопатит, напреднала фиброза и цироза, както и хепатоцелуларен карцином (4,5). NAFLD е свързана главно със захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) и сърдечносъдови заболявания (ССЗ), както и редица други тежки хронични заболя-

вания, включително ХБЗ. Няколко проучвания, включващи както пациенти с диабет, така и пациенти без диабет, показват, че разпространението на ХБЗ се увеличава при хора с NAFLD (6). NAFLD и ХБЗ споделят някои общи характеристики, включително висцерално затлъстяване, ЗД тип 2, хипертония и метаболитен синдром, като двете заболявания са свързани с повишен риск от ССЗ.

Установяването на връзка между чернодробно и бъбречно увреждане би подобрило ранното им идентифициране и би позволило избор на лечение, насочено както към чернодробното, така и към бъбречното заболяване

с потенциално значими превантивни и терапевтични последици. Крайната цел за идентифициране на пациенти с установени, но също така и с ранни ХБЗ и NAFLD е да се предотврати прогресията на заболяванията и да се сведат до минимум усложненията, да се насърчи качеството на живот и да се подобри преживяемостта. Мета-анализа на Musso и колектив (6) предполага, че лицата с NAFLD трябва да бъдат изследвани за ХБЗ чрез оценка на GFR и анализ на урината, дори при липса на клинически рискови фактори за ХБЗ, особено ако има съмнение за MC, NASH и/или напреднала фиброза. Ранното разпознаване на нарушената бъбречна функция при пациенти с NAFLD може също така да позволи коригиране на дозата на лекарствата, особено при тези, които се лекуват за съпътстващи заболявания, свързани с MC (7).

Прецизната оценка на бъбречната функция при пациенти с чернодробно заболяване е от централно значение, особено при тези с цироза. eGFR е един от индикаторите за мониториране на бъбречната функция. Най-често използваните методи за оценка на GFR се основават на креатинина, който обаче се променя от ниското му производство при тези пациенти, намалената мускулна маса, повишения серумен билирубин и понижените нива на албумин (8). От друга страна, формулите на основата на цистатин С изглеждат по-добри при оценката на GFR при пациенти с чернодробно заболяване, особено при цироза, като демонстрират по-малко отклонение от eGFR на базата на креатинин (9). Но този метод е дал смесени резултати и са необходими допълнителни проучвания, за да се оцени неговата полезност (8).

### Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

ХБЗ се определя от наличието на намалена скорост на гломерулна филтрация (GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) и/или данни за бъбречно увреждане, обикновено индикирано от албуминурия или протеинурия за 3 или повече месеца. От друга страна, бъбречната недостатъчност се определя като GFR под 15 mL/min на 1.73 m<sup>2</sup> или необходимост от лечение с диализа или трансплантация. В клиничната практика най-честите тестове за диагностициране на ХБЗ включват eGFR, албуминурия, както и съ-

отношението албумин към креатинин в урината (ACR). Нормалният ACR в урината е <10 mg/g. ACR в урината между 10–29, 30–300 и >300 mg е съответно високо нормално, високо и много високо. ACR в урината >2000 mg/g се придружава от признаци и симптоми на нефротичен синдром (нисък серумен албумин, оток и висок серумен холестерол) (1).

### Епидемиологични данни

Научната общност се интересува през последните години от епидемиологичната връзка на MC с ХБЗ и NAFLD. Разпространение на NAFLD в популацията е приблизително 30–40% при мъжете и 15–20% при жените и е по-високо при хората със ЗД тип 2 и MC, като се среща до 70% в тази група пациенти (11). ХБЗ засяга над 25% от населението на възраст над 65 г. в западните страни, и до 16% от население от всички възрасти (16).

Няколко проучвания, включващи както пациенти без диабет, така и с диабет, установяват, че разпространението на ХБЗ при пациенти с NAFLD варира от 20% до почти 55% в сравнение с 5–35% при пациенти без NAFLD (6,7,11). Проучвания, при които се използва чернодробна биопсия за диагностициране на NAFLD, показват, че пациентите с хистологично дефинирана NAFLD имат по-ниска eGFR и повишена албуминурия в сравнение със съответните контроли. В допълнение тези проучвания показват повишена положителна връзка между хистологичната тежест на NAFLD и бъбречно-то заболяване, в зависимост от рисковите фактори за ХБЗ, включително характеристиките на метаболитен синдром (6).

|                                                                       |     |                                  |       | Persistent albuminuria categories<br>Description and range |                             |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                                                       |     |                                  |       | A1                                                         | A2                          | A3                       |
|                                                                       |     |                                  |       | Normal to mildly increased                                 | Moderately increased        | Severely increased       |
|                                                                       |     |                                  |       | <30 mg/g<br><3 mg/mmol                                     | 30-300 mg/g<br>3-30 mg/mmol | >300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
| GFR categories (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )<br>Description and range | G1  | Normal or high                   | ≥90   |                                                            |                             |                          |
|                                                                       | G2  | Mildly decreased                 | 60-89 |                                                            |                             |                          |
|                                                                       | G3a | Mildly to moderately decreased   | 45-59 |                                                            |                             |                          |
|                                                                       | G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 |                                                            |                             |                          |
|                                                                       | G4  | Severely decreased               | 15-29 |                                                            |                             |                          |
|                                                                       | G5  | Kidney failure                   | <15   |                                                            |                             |                          |

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Фиг. 1. Определяне на ХБЗ спрямо eGFR и албуминурия (10)

В мета-анализ, извършен от Musso et al. (5), е доказано, че пациентите с NAFLD, диагностицирани чрез хистологично изследване, ултразвук или повишаване на чернодробните ензими, имат повишена честота на ХБЗ. NASH се свързва с по-високо разпространение и честота на ХБЗ отколкото простата стеатоза, както напредналата фиброза спрямо ненапредналата. Освен това се съобщава, че NAFLD е свързана с приблизително двукратно повишен риск от ХБЗ (5,11). Въпреки това е важно да се подчертае, че нито едно от тези проучвания не е използвало бъбречна биопсия за изследване на патологията на ХБЗ, така че дали NAFLD, или МС са свързани със специфичен тип бъбречно заболяване, в момента не е известно (7). В бъдеще са необходими големи проспективни проучвания върху хистологично диагностицирани пациенти с NAFLD, които включват честотата на ХБЗ в техните дългосрочни резултати и влиянието на МС, за да се потвърди причинно-следствената връзка между МС, NAFLD и ХБЗ (7,19).

### **Рискови фактори**

NAFLD се свързва с МС - централно затлъстяване, хипертония, дислипидемия и хипергликемия, като всички са рискови фактори за ССЗ и захарен диабет (1).

Често срещаните метаболитни рискови фактори като затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия и хипертония участват в развитието и прогресията както на NAFLD, така и на ХБЗ. Освен това връзката с тези рискови фактори е реципрочна и затова е още по-трудно да се разберат техните точни патофизиологични механизми. При NAFLD се смята, че артериалната хипертония представлява сравнително скромнен рисков фактор в сравнение с други фактори. Затлъстяването е независим рисков фактор за двете заболявания и въпреки че е важен рисков фактор за NAFLD, понастоящем е известно, че чернодробната стеатоза е налице и при пациенти без наднормено тегло (3).

Известно е, че повече от 70% от пациентите със ЗД тип 2 имат NAFLD. От друга страна, пациентите с NAFLD са изложени на повишен риск (от два до пет пъти) от развитие на инсулинова резистентност и ЗД тип 2. По отношение на ХБЗ е известно, че ЗД тип 2 е най-честа-

та причина за бъбречно увреждане (2). ЗД тип 2 е една от общите характеристики на NAFLD и ХБЗ, докато останалите рискови фактори са компоненти на метаболитния синдром.

Очевидно е, че ХБЗ и NAFLD участват в сложни взаимовръзки, в които са включени общи рискови фактори и по този начин разбирането на причинно-следствената връзка в момента е изключително предизвикателство.

### **Потенциални механизми**

Основните механизми, които се предполага, че са отговорни за връзката между NAFLD и бъбречните заболявания, не са напълно изяснени, но се смята, че МС може да доведе до тяхното развитие и прогресия (17). Черният дроб е ключов регулатор в метаболизма на глюкозата и липидите, както и основният източник на възпалителни фактори. Има доказателства, че NAFLD, особено в неговата форма NASH, е не само маркер за увреждане на бъбреците, но може също така да участва в неговата патогенеза. Възможните механизми са системното освобождаване на патогенни медиатори от стеатозния черен дроб, включително повишени реактивни кислородни видове (ROS), С-реактивен протеин (CRP) (17), фибробластен растежен фактор (FGF)-21, тумор некрозис фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), трансформиращ растежен фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и инхибитор на плазминогенния активатор-1 (PAI-1), като всички имат способността да насърчават увреждането на бъбреците (5).

Съществуването на пътища, свързващи черния дроб и бъбреците, се подкрепя и от наличието на хепаторенален синдром, който може да се развие при пациенти с цироза и портална хипертония (7).

NAFLD и ХБЗ споделят общи рискови фактори, свързани с МС, като централно затлъстяване, хипертония, дислипидемия и хипергликемия и следователно увреждането както на черния дроб, така и на бъбреците може да бъде предизвикано от оксидативен стрес, повишени провъзпалителни цитокини и активиране на оста на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) (5). Известно е, че затлъстяването е независим рисков фактор за ХБЗ и е свързано с протеинурия, подоцитна хипертрофия и фокална сегментна гломерулна склероза, дори при липса на диабет и хи-

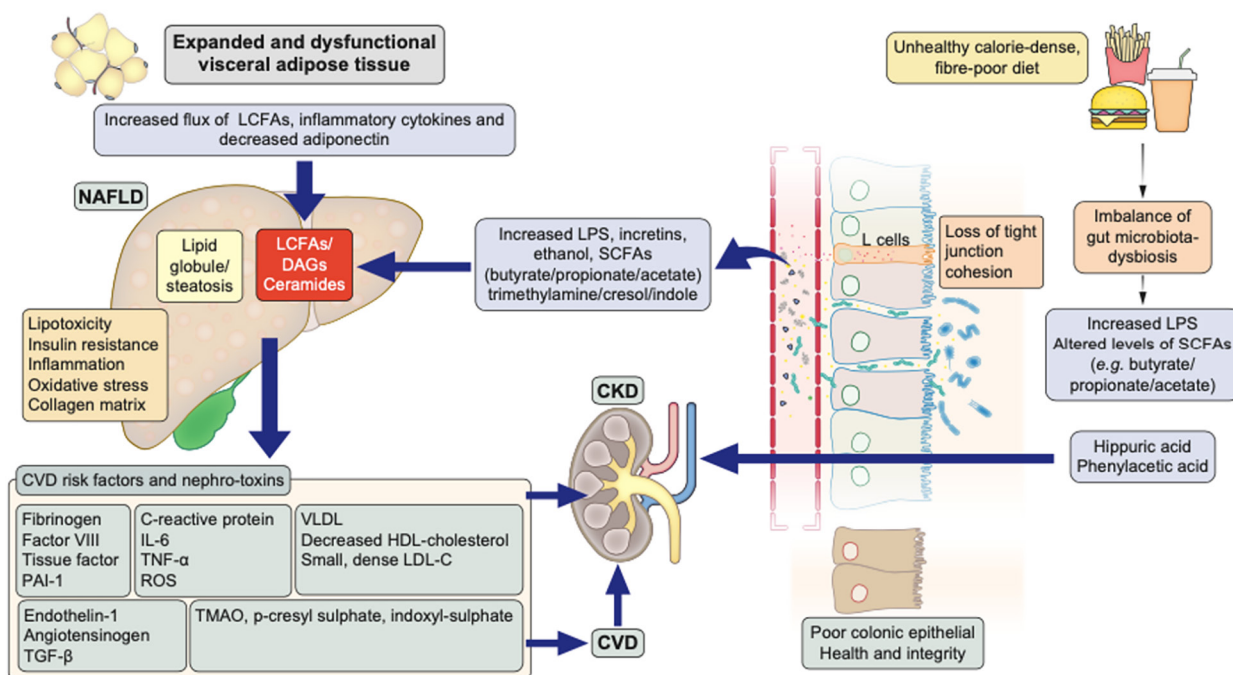
пертония. В допълнение проучванията показват, че затлъстяването, както и метаболитният синдром са силен предиктор за развитието на NAFLD и ХБЗ и тези заболявания са свързани (19). Освен това стеатозата на черния дроб може да увреди бъбрека чрез свръхсекреция на липопротеини от типа на VLDL и да индуцира дислипидемия като част от МС, тъй като богатите на триглицериди липопротеини и окислените LDL насърчават гломерулното увреждане и пролиферацията на мезангиалните клетки (5).

Оксидативният стрес и особено митохондриалната дисфункция играят роля в патогенезата на NAFLD и развитието на ХБЗ чрез производство на реактивни кислородни видове (ROS) (20,21). Повишената висцерална мастна тъкан при пациенти с NAFLD също е важен източник на ROS, а генерирането на ROS влияе върху инсулиновите сигнални пътища, водещи до инсулинова резистентност и възпалителен отговор (20), като повишените нива на ROS, оксидативният стрес и възпалителният отговор също участват в развитието и прогресията на ХБЗ (21). Интересно е да се отбележи, че по последни данни биомаркерите на оксидативен стрес и възпаление (малондиалдехид (MDA), усъвършенствани оксидантни протеинови продукти (AOPP)) могат да идентифицират па-

циенти с повишен риск от развитие на стеатоза на черен дроб и ХБЗ (22,23).

Напредналото чернодробно заболяване и свързаните с черния дроб усложнения при пациенти с NAFLD са по-чести между 6-ото и 8-ото десетилетие от живота. Това откритие може да бъде свързано с прогресията на фиброза с възрастта или с митохондриалната дисфункция (която причинява стеатоза и инсулинова резистентност), развиваща се при възрастните хора. В допълнение генетичните фактори също предразполагат към NAFLD/NASH. Всички пътища, за които понастоящем се смята, че обясняват връзката между NAFLD и CKD, са показани на фиг. 2. Разбирането на всички тези механизми може да доведе до модифицируеми рискови фактори и терапевтични цели за превенция и лечение на NAFLD и CKD (43).

Убеждението, че NAFLD и ХБЗ споделят общи патогенетични механизми за прогресия, води до хипотезата, че те също могат да споделят потенциални терапевтични цели (24,25). През последните години няколко терапевтични средства са тествани във фаза II и III на клинични проучвания (Obeticholic acid (OCA), elafibranor, ASK1 инхибитор, Cenicriviroc (CVC)) (24,26). Основните им цели са да коригират съответните метаболитни аномалии и да спрат развитието на чернодробна фиброза. Смята



Фиг. 2. Патогенетични пътища, свързващи ХБЗ и NAFLD (40)

се, че тези средства предпазват и от бъбречно възпаление и бъбречна фиброза (24,27). Освен това два нови класа антидиабетни лекарства (GLP-1RA и SGLT2 инхибитори), които оказват благоприятен ефект върху бъбречната функция, в момента се тестват и при пациенти с NASH и до момента съобщават обещаващи резултати (26,28,29).

### **Бъбречни маркери**

Точната оценка на бъбречната функция при пациенти с MC и/или ХБЗ, NAFLD е от жизненоважно значение за техния клиничен резултат. Въпреки това досега няма достатъчно публикувани проучвания, оценяващи диагностичната точност на маркерите за бъбречна функция при пациенти с MC и NAFLD. Повечето проучвания са фокусирани върху пациенти с чернодробна цироза или диабет. Следователно повечето от данните се отнасят главно за тези пациенти, а не особено за пациентите с NAFLD.

В проучване, проведено върху 52-ма пациенти със ЗД тип 2, Mussar и колеги (31) предполагат, че цистатин С е по-точен серумен маркер от серумния креатинин или оценената от Cockcroft и Gault при разграничаване на пациенти със ЗД тип 2 с намалена GFR от тези с нормална GFR. Като се има предвид, че повечето пациенти с NAFLD са със затлъстяване, възниква въпросът дали конвенционалните маркери за бъбречна функция са точни при тези пациенти. През 2010 г. Michels et al. (31) показват, че уравненията на MDRD и CKD-EPI не са повлияни от индекса на телесна маса (ИТМ).

Както беше посочено по-горе, ЗД тип 2 присъства при много пациенти с NAFLD. В проучване на 166 пациенти с ХБЗ, 91 от които със ЗД тип 2, формулата MDRD се оказва по-точна от уравненията, базирани на цистатин С при пациенти с диабет (32). През 2004 г. Ibrahim et al. (33) заключава, че оценката на Cockcroft-Gault има минимално отклонение и е по-точна при GFR от 60–120 ml/min на 1,73 m<sup>2</sup>, докато оценката на уравнението MDRD е по-точна при GFR > 120 ml/min на 1,73 m<sup>2</sup>.

Диагностичната точност на базираните на креатинин уравнения не е напълно проучена при NAFLD, тъй като повечето проучвания са фокусирани върху пациенти с чернодробна цироза. Всички методи за оценка на GFR, които използват креатинин, имат добре извест-

ни ограничения при пациенти с цироза. Както бе споменато по-горе, серумният креатинин е силно свързан с телесната маса.

За разлика от конвенционалните уравнения, базирани на креатинин, цистатин С не е свързан с мускулния обем и чернодробната функция (9). Някои проучвания докладват, че уравненията за eGFR, базирани на цистатин С, имат превъзходна диагностична точност за оценка на GFR в сравнение с уравненията, базирани на креатинин. По-специално уравнението CKD-EPI, което комбинира измервания на серумен креатинин и цистатин С, има най-добра ефективност, особено при напреднали стадии на цироза (9,34), въпреки че това не е показано във всички съответни проучвания. Трябва да се отбележи, че някои проучвания показват, че цистатин С не е по-добър маркер за бъбречна функция в сравнение с eGFR на базата на креатинин при цироза, което предполага, че са необходими нови специфични формули (35,36).

### **Албуминурия**

Албуминурията, дефинирана като съотношение албумин/креатинин в урината (ACR)  $\geq 30$  mg/g, е диагностичен компонент на ХБЗ (1). Присъствието на албумин в урината в концентрация над 30 mg/ден предполага гломерулно увреждане (2). Предпочитаният метод за оценка на албуминурията е измерване на ACR в първа сутрешна урина (1). В случаите, когато този метод е невъзможен, приемлива е произволна проба от урина, въпреки че някои проучвания показват, че ACR, измерен върху произволни проби от урина, надценява разпространението на албуминурия в сравнение с първите сутрешни проби на урина (37). ACR в урината се влияе от няколко фактора като възраст, пол, физически упражнения, мускулна маса и други (1,2).

Все още остава неопределено дали микроалбуминурията е свързана с NAFLD при пациенти с преддиабет или диабет. Няколко проучвания разкриват положителна корелация между микроалбуминурията и NAFLD. През 2009 г. Casoinic et al. (38) установяват, че микроалбуминурията е значително по-честа при пациенти с NAFLD със ЗД тип 2 отколкото при контролите. В проучване на 1361 пациенти с преддиабет и диабет Hwang et al. (15) демонстрират,

че пациентите с NAFLD имат по-високи нива на микроалбминурия и по-високи стойности на ACR от тези без NAFLD. Yeung и др. (39) също съобщават, че напредналата чернодробна фиброза, но не и стеатозата, е независимо свързана с албминурия при пациенти със ЗД тип 2. Въпреки това в друго проучване на 87 недиабетни пациенти с NAFLD, доказани с биопсия, Yilmaz et al. (16) не успяват да докажат връзка между наличието на микроалбминурия и степента на чернодробна стеатоза. Обаче изследователите установяват, че резултатите за фиброза са по-високи при пациенти с микроалбминурия отколкото при тези без (16).

### **Гама-глутамилтрансфераза (GGT)**

Наскоро GGT беше предложен като ранен предиктор за развитието на ХБЗ. През 2007 г. Ryu et al. (14) изследват 10 337 мъже без хипертония и диабет, демонстрирайки повишен риск от ХБЗ с нарастване на серумния GGT. Като се има предвид, че пациенти с диабет и хипертония са били изключени от това проучване, GGT изглежда независимо свързан с ХБЗ. През 2008 г. Chang et al. (13) изследват 8329 пациенти с NAFLD и здрави контроли и разкриват връзка между NAFLD и ХБЗ при пациенти с повишен GGT, която не е отбелязана в групата с NAFLD без повишен GGT, което предполага независима връзка между серумното ниво на GGT и ХБЗ. Необходими са допълнителни изследвания, за да се установи дали GGT може да се използва като предиктор на ХБЗ при пациенти с NAFLD.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Връзката на МС с NAFLD и ХБЗ влияе върху прогнозата при пациенти, които са диагностицирани и с двете състояния. Общи метаболитни рискови фактори за двете заболявания могат да обяснят появата на тази връзка. Ранното разпознаване на тази връзка чрез точна оценка на бъбречната функция е задължително за ефективното лечение на тези пациенти. Формулите за оценка на GFR и оценката на албминурията чрез изчисляване на ACR в момента изглеждат най-подходящите методи за тази цел. Както беше посочено по-горе, тези заключения се основават главно на проучвания, включващи пациенти без цироза със или без захарен диабет, тъй като сравнителната диаг-

ностична точност на обсъжданите методи специално при пациенти с NAFLD не е проучена широко. Следователно има несъмнена необходимост от големи, проспективни проучвания, за да се направят по-безопасни заключения, с пряка приложимост във всекидневната клинична практика при пациенти с ХБЗ и/или NAFLD и МС.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ръководство по нефрология и бъбречно-заменящо лечение, проф. д-р Светла Стайкова, 2018.
2. Стоянова, Л. Хиперфилтрацията – рисков фактор за прогресията на бъбречната увреда при различни метаболитни заболявания, Наука Ендокринология, бр. 1/2020 г., стр. 13-17.
3. Atanassova A, Obesity—a crossroad between inflammation and carcinogenesis, 2022/3/8, Volume 11, Issue 1, 61-66
4. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. Rev Recent Clin Trials 2014;9:126–33.
5. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2014;11:e1001680.
6. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. Am J Kidney Dis 2014;64:638–52.
7. Targher G, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2017;13:297–310.
8. Beben T, Rifkin DE. GFR estimating equations and liver disease. Adv Chronic Kidney Dis 2015;22:337–42.
9. Adachi M, Tanaka A, Aiso M, Takamori Y, Takikawa H. Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. Hepatol Res 2015;45:1299–300.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1–150.
11. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol 2015;62(Suppl.1):S47–64.
12. McCullough K, Sharma P, Ali T, Khan I, Smith WC, MacLeod A, et al. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. Nephrol Dial Transplant 2012;27:1812–21.
13. Chang Y, Ryu S, Sung E, Woo HY, Oh E, Cha K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. Metabolism 2008;57:569–76.
14. Ryu S, Chang Y, Kim DI, Kim WS, Suh BS. Gamma-glutamyltransferase as a predictor of chronic

- kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Clin Chem* 2007;53:71–7.
15. Hwang ST, Cho YK, Yun JW, Park JH, Kim HJ, Park DI, et al. Impact of non- alcoholic fatty liver disease on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. *Intern Med J* 2010;40:437–42.
  16. Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, Kurt R, Kedrah AE, Celikel CA, et al. Microal- buminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism* 2010;59:1327–30.
  17. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2166–71.
  18. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Mingolla L, Cavalieri V, Mantovani W, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1729–36.
  19. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2016;17:562.
  20. Garcia-Ruiz C, Fernandez-Checa JC. Mitochondrial oxidative stress and antioxidants balance in fatty liver disease. *Hepatol Commun* 2018;2:1425–39.
  21. Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, Vaziri ND. Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:1029–41.
  22. Klisic A, Isakovic A, Kocic G, Kavaric N, Jovanovic M, Zvrko E, et al. Relationship between oxidative stress. Inflammation and dyslipidemia with fatty liver index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2018;126:371–8.
  23. Xu G, Luo K, Liu H, Huang T, Fang X, Tu W. The progress of inflamma- tion and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2015;37:45–9.
  24. Musso G, Cassader M, Cohny S, De Michieli F, Pinach S, Saba F, et al. Fatty liver and chronic kidney disease: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes Care* 2016;39:1830–45.
  25. Musso G, De Michieli F, Bongiovanni D, Parente R, Framarin L, Leone N, et al. New pharmacologic agents that target inflammation and fibrosis in nonal- coholic steatohepatitis-related kidney disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:972–85.
  26. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* 2018;53:362–76.
  27. Zhu JB, Xu S, Li J, Song J, Luo B, Song YP, et al. Farnesoid X receptor agonist obeticholic acid inhibits renal inflammation and oxidative stress during lipopolysaccharide-induced acute kidney injury. *Eur J Pharmacol* 2018 5;838:60–8.
  28. Verma S, Bain SC, Monk Fries T, Mazer CD, Nauck MA, Pratley RE, et al. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: a post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1745–51.
  29. Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. ACE and SGLT2 inhibitors: the future for non-diabetic and diabetic proteinuric renal disease. *Curr Opin Pharmacol* 2017;33:34–40.
  30. Mussap M, DallaVestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2002;61:1453–61.
  31. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1003–9.
  32. Li HX, Xu GB, Wang XJ, Zhang XC, Yang JM. Diagnostic accuracy of various glomerular filtration rates estimating equations in patients with chronic kid- ney disease and diabetes. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:745–51.
  33. Ibrahim H, Mondress M, Tello A, Fan Y, Koopmeiners J, Thomas W. An alter- native formula to the Cockcroft-Gault and the modification of diet in renal diseases formulas in predicting GFR in individuals with type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1051–60.
  34. Pöge U, Gerhardt T, Stoffel-Wagner B, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP. Cal- culation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:660–4.
  35. Xirouchakis E, Marelli L, Cholongitas E, Manousou P, Calvaruso V, Pleguezuelo M, et al. Comparison of cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with 51Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:84–92.
  36. Nasser-Moghaddam S, Ganji MR, Kochari MR, Tofangchiha S. Serum cystatin- C is not superior to serum creatinine in predicting glomerular filtration rate in cirrhotic patients. *Middle East J Dig Dis* 2013;5:209–16.
  37. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, Ludlow MJ, Chadban SJ, Usherwood T, et al. Chronic kidney disease and measurement of albuminuria or proteinuria: a position statement. *Med J Aust* 2012;197:224–5.
  38. Casoinic F, Sampelean D, Bădău C, Prună L. Nonalcoholic fatty liver disease – a risk factor for microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Rom J Intern Med* 2009;47:55–9.
  39. Yeung MW, Wong GL, Choi KC, Luk AO, Kwok R, Shu SS, et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2018;68:147–56.
  40. *Journal of Hepatology* 2020 vol. 72 j 785–801

**Адрес за кореспонденция:**

Ивелина Дудренова  
 Клиника по вътрешни болести  
 бул. „Хр. Смирненски“ 1  
 Варна, 9000  
 e-mail: Ivelina.Dudrenova@mu-varna.bg