BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-140-144

Хроническая болезнь почек и неалкогольная жировая болезнь печени — новые патогенетические взаимосвязи

Краснер Я. А., Осипенко М. Ф., Холин С. И., Литвинова Н. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия)

Для цитирования: Краснер Я. А., Осипенко М. Ф., Холин С. И., Литвинова Н. В. Хроническая болезнь почек и неалкогольная жировая болезнь печени — новые патогенетические взаимосвязи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 140–144. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-140-144

Краснер Я. А., к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Осипенко М. Ф., д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Холин С. И., к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Литвинова Н. В., к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Резюме

В настоящей работе рассматриваются вопросы ассоциации неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и хронической болезни почек (ХБП). Существуют многочисленные данные о повышении риска ХБП при наличии НАЖБП. Большинство исследователей связывают это с общностью факторов риска для этих двух состояний. В настоящее время кроме традиционных факторов — компонентов метаболического синдрома, ассоциированных с ХБП и НАЖБП, рассматривается влияние новых патогенетических факторов, таких как эндотелиальная дисфункция, нарушения обмена фактора роста фибробластов — 21, патологическая активация ренин-ангиотензиновой системы и влияние изменений уровня адипонектина. Дальнейшее изучение этих механизмов может открыть новые терапевтические возможности в отношении лечения ХБП и НАЖБП.

EDN: YJWWLI

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, неалкогольная жировая болезнь печени, фактор роса фибробластов, ренин-ангиотензиновая система, эндотелиальная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-140-144

Chronic kidney disease and non-alcoholic fatty liver disease — new pathogenetic links

Ya. A. Krasner, M. F. Osipenko, S. I. Holin, N. V. Litvinova
Novosibirsk State Medical University, (52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia)

For citation: Krasner Ya. A., Osipenko M. F., Holin S. I., Litvinova N. V. Chronic kidney disease and non-alcoholic fatty liver disease — new pathogenetic links. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 140–144. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-140-144

Yakov A. Krasner, *ORCID: 0000–0003–0091–2299*
Marina F. Osipenko, head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine; *ORCID: 0000–0002–9696–1302*
Sergey I. Holin, *ORCID: 0000–0002–3016–2217*
Natalya V. Litvinova, *ORCID: 0000–0001–7912–0758, SPIN: 6823–5482*

Summary

This article discusses the association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD). There is ample evidence of an increased risk of CKD in patients with NAFLD. Most researchers attribute to the common risk factors for these two conditions. Currently, in addition to traditional factors associated with CKD and NAFLD, such as components of the metabolic syndrome, the influence of new pathogenetic factors, i.e. endothelial dysfunction, metabolic disorders of fibroblast growth factor-21, pathological activation of the renin-angiotensin system and influence of adiponectin level change are considered. Further examination of these mechanisms will open up new therapeutic options for the treatment of CKD and NAFLD.

Keywords: chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease, fibroblast dew factor, renin-angiotensin system, endothelial dysfunction

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и хроническая болезнь почек (ХБП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний в практике терапевта. Весьма существенным является вклад ХБП в общую смертность. Так по эпидемиологическим данным ХБП привела к 1,2 млн смертей в 2017 году [1]. Отмечается и ассоциация НАЖБП с повышением с увеличением общей смертности [2]. Сопутствующее течение этих болезней является типичным явлением. Так у больных НАЖБП в 20–55% случаев отмечается наличие ХБП. Наиболее очевидным является объяснение, что в основе состояний одни и те же патогенетические механизмы и, в первую очередь, комплекс метаболических расстройств [3,4]. Однако до сих пор остается неясным, существуют ли взаимное влияние этих заболеваний и факторы патогенеза, общие для ХБП и НАЖБП, не относящиеся к традиционно выделяемым компонентам метаболического синдрома.

Появляются данные, что НАЖБП может быть независимым фактором риска развития ХБП [5]. В исследовании G. Targher и соавт. продемонстрирована большая частота ХБП среди больных с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом по сравнению с группой контроля. В частности наблюдалась отрицательная корреляция между степенью фиброза печени и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Данные тенденции сохранялась при внесении поправок на возраст, пол, наличие ожирения, артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, уровень триглицеридов [6]. В метаанализе G. Musso и соавт. также продемонстрирована ассоциация стадии фиброза печени у больных НАЖБП с более высоким риском ХБП, в том числе при внесении поправок на общие факторы риска НАЖБП и ХБП [7]. Похожие результаты продемонстрированы и в метаанализе H. Park и соавт [8].В исследовании E. Viliar-Gomez и соавт. показано улучшение функции почек при регрессе гистологических изменений в печени у больных НАЖБП в результате модификации образа жизни [9].

В исследовании Y. Cao и соавторов продемонстрировано, что наличие НАЖБП является независимым фактором риска ХБП и альбуминурии [10].

Ассоциации отчетливо прослеживаются между НАЖБП и СКФ, независимо от общих факторов риска этих двух патологий, однако остаются неизвестными обусловливающие эту взаимосвязь патогенетические механизмы. Высказывается предположение, что НАЖБП может являться самостоятельным состоянием, которое опосредованно может оказывать влияние на снижение фильтрационной функции почек.

Однако большинство исследователей рассматривают и НАЖБП, и ХБП как состояния вторичные по отношению к метаболическим, коагуляционным и иммунным механизмам. В связи с эти можно предположить, что оба этих состояния связаны друг с другом опосредованно через нарушения, не учитываемые в большинстве проводимых эпидемиологических исследований.

Одним из таких факторов, возможно, является эндотелиальная дисфункция. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе ХБП обсуждается достаточно давно [11, 12], однако в последнее время публикуются результаты исследований, которые демонстрируют роль данного фактора в патогенезе и НАЖБП. Так в работе Xin Z. И соавт. продемонстрировано, что наличие микроальбуминурии ассоциировано с риском наличия НАЖБП [13]. Waleed Al-hamoudi и совat. показали наличие эндотелиальной дисфункции у больных с гистологически подтвержденным стеатогепатитом по сравнению с больными без гистологических изменений в печени. В данном исследовании в качестве метода, отражающего дисфункцию эндотелия, использовалось измерение поток опосредованной дилатации плечевой артерии [14]. Похожие результаты получены Jose N. и соавт [15]. В исследовании О. С. Кухлиной и соавт. продемонстрирована повышенная интенсивность десквамации эндотелия у больных с коморбидным течением ХБП и НАЖБП [16].

Также предполагается, что НАЖБП и ХБП могут быть связаны посредством патологической активации ренин-ангиотензиновой системы, компоненты которой экспрессируются как клетками печени (гепатоцитами и звездчатыми клетками), так и клетками почек (клетками канальцев и клубочкового аппарата) [17]. Данное предположение перекликается с результатом ряда работ, которые показывают снижение риска развития НАЖБП у больных ХБП, получающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [18]. Существуют данные, подтверждающие ассоциацию фиброза печени с патологической активацией ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании Bataller и соавт. продемонстрировано увеличение синтеза компонентнов ренин-ангиотензиновой системы, в том числе ангиотензина-II активированными звездчатыми клетками печени [19].

В качестве еще одного патогенетического звена рассматривается нарушение метаболизма фактора роста фибробластов – 21 (FGF21). Существуют многочисленные данные о том, что повышение уровня FGF21 ассоциировано с инсулинорезистентностью и может быть ранним маркером диабетической нефропатии. Существуют данные, демонстрирующие ассоциацию уровня FGF 21 в плазме у больных ХБП с более с более высокой смертностью [20]. В то же время на животных моделях продемонстрировано профилактическое воздействие агонистов рецепторов FGF21 в отношении развития фиброза почек [21]. Синтез FGF21 происходит преимущественно в печени [22,21,23,24]. При этом у больных НАЖБП также наблюдается повышение уровня FGF21, при этом введение синтетического аналога FGF21 приводит к уменьшению количества жира в клетках печени. В связи с этим можно предположить, что ассоциация повышенного уровня FGF21 с ухудшением метаболического профиля, гистологических показателей и клинических исходов связано не с повреждающий действием данного цитокина, а с резистентностью тканей к FGF 21 по аналогии с инсулинорезистентностью [25], поэтому FGF21 рассматривается в качестве одного из значимых и перспективных с точки зрения терапевтического воздействия звеньев патогенетической оси печень-почки.

Определенный интерес представляет изучение адипонектина как связующего звена между стеатозом печени и ХБП. Адипонектин представляет собой пептидный гормон, преимущественно выделяемый адипоцитами. Известно, что данная молекула обладает противоспалительными и антиатерогенными свойствами [26], а уровни адипонектина в сыворотке отрицательно коррелируют с окружностью талии и индексом массы тела [27]. Напротив, низкий уровень адипонектина в сыворотке ассоциирован с повышенным риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа [28]. У больных НАЖБП ожидаемо наблюдается более низкий уровень адипонектина по сравнению с больными без НАЖБП [29]. Одновременно отмечается парадоксальная отрицательная корреляция между уровнем адипонектина и скоростью клубочковой фильтрации. Этот факт объясняется уменьшением почечного клиренса адипонектина по мере снижения скорости клубочковой фильтрации. Также предполагается, что повышение уровня адипонектина может носить компенсаторный характер [30,31]. При этом маловероятно, что высокий уровень адипонектина является причиной повреждения почек. Продемонстрировано, что у инбредных мышей, неспособных к выработке адипонектина, наблюдается альбуминурия, которая корректируется введением адипонектина извне. Предполагается, что адипонектин увеличивает активность АМФ-активируемой протеинкиназы как в подоцитах, так и в гепатоцитах, что в свою очередь препятствует развитию оксидативного стресса и пролиферации в тканях печени и почек [32]. Учитывая, вышесказанное можно предположить, что снижение почечной функции через повышение уровня адипонектина может обладать некоторым компенсаторным эффектом в отношении прогрессирования НАЖБП. Тем не менее вопрос влияния адипонектина на характер коморбидного течения НАЖБП и ХБП остается открытым.

Таким образом, в настоящее время активно изучаются новые патогенетические механизмы, связывающие НАЖБП и ХБП, отличные от метаболических нарушений, таких как нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение. В связи с этим весьма перспективными выглядят исследования, оценивающие влияние данных патогенетических факторов на течение этих заболеваний и сравнение их с влиянием традиционных факторов риска, поскольку это открывает новые возможности в отношении терапии НАЖБП и ХБП.

Литература | References

1. Carney E. F. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol*. 2020 May;16(5):251. doi: 10.1038/s41581–020–0268–7.
2. Liu Y., Zhong G. C., Tan H. Y., Hao F. B., Hu J. J. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2019 Jul 31;9(1):11124. doi: 10.1038/s41598–019–47687–3.
3. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J. Hepatol. 2015 Apr;62(1 Suppl): S47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
4. Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Vinnitskaya E. V., Keian V. A., Rodionova S. V., Rotin D. L. Sakharnyi diabet i nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: grani sopryazhennosti [Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency]. Ter Arkh. 2017;89(2):59–65. Russian. doi: 10.17116/terarkh201789259–65.
5. Byrne C.D., Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol*. 2020 Apr;72(4):785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
6. 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 Dec;5(12):2166–71. doi: 10.2215/CJN.05050610.
7. Musso G., Gambino R., Tabibian J. H., 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 Jul 22;11(7): e1001680. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680.
8. Park H., Dawwas G. K., Liu X., Nguyen M. H.Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: A propensity-matched cohort study. *J Intern Med*. 2019 Dec;286(6):711–722. doi: 10.1111/joim.12964.
9. Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., Friedman S. L., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Villa-Jimenez O. et al Improvement in liver histology due to lifestyle modification is independently associated with improved kidney function in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jan;45(2):332–344. doi: 10.1111/apt.13860.
10. Cao Y., Deng Y., Wang J., Zhao H., Zhang J., Xie W. The association between NAFLD and risk of chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021 Nov 9;12:20406223211048649. doi: 10.1177/20406223211048649.
11. Moody W.E., Edwards N. C., Madhani M. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease in early-stage chronic kidney disease: cause or association? *Atherosclerosis*. 2012 Jul;223(1):86–94. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.043.
12. Kurapova M. V., Nizyamova A. R., Romasheva E. P., Davydkin I. L. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2013;15(3):1823–1826. (in Russ.)

    Курапова М. В., Низямова А. Р., Ромашева Е. П., Давыдкин И. Л. Эндотелиальная дисфункция у больных хронической болезнь почек. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2013, Том 15, N 3, С. 1823–1826.
13. Xin Z., Liu S., Niu J., Xu M., Wang T., Lu J. et al. The association of low-grade albuminuria with incident non-alcoholic fatty liver disease and non-invasive markers of liver fibrosis by glycaemia status. *Liver Int*. 2021 Jan;41(1):101–109. doi: 10.1111/liv.14649.
14. Al-Hamoudi W., Alsadoon A., Hassanian M., Alkhalidi H., Abdo A., Nour M. et al. Endothelial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis with low cardiac disease risk. *Sci Rep*. 2020 Jun 1;10(1):8825. doi: 10.1038/s41598–020–65835-y.
15. Jose N., Vasant P. K., Kuliranka K. G. Study of Endothelial Dysfunction in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2021 Dec 19;13(12): e20515. doi: 10.7759/cureus.20515.
16. Khukhlina O.S., Antoniv A. V., Mandryk O. Ye., Smandych V. S., Matushchak M. R. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2019;72(4):523–526. PMID: 31055525.
17. Musso G., Cassader M., Cohney S., Pinach S., Saba F., Gambino R. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol. Med*. 2015 Oct;21(10):645–662. doi: 10.1016/j.molmed.2015.08.005.
18. Triozzi J., Richardson P. A., Parker Gregg L., Navaneethan S. D. Incidence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jul 23;36(8):1546–1548. doi: 10.1093/ndt/gfab046.
19. Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., Lora J. M., Al-Garawi A., Solé M. et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology*. 2003 Jul;125(1):117–25. doi: 10.1016/s0016–5085(03)00695–4.
20. Kohara M., Masuda T., Shiizaki K., Akimoto T., Watanabe Y., Honma S. et al. Association between circulating fibroblast growth factor 21 and mortality in end-stage renal disease. *PLoS One*. 2017 Jun 5;12(6): e0178971. doi: 10.1371/journal.pone.0178971.
21. Zhang C., Shao M., Yang H., Chen L., Yu L., Cong W. et al. Attenuation of hyperlipidemia- and diabetes-induced early-stage apoptosis and late-stage renal dysfunction via administration of fibroblast growth factor-21 is associated with suppression of renal inflammation. *PLoS One*. 2013 Dec 9;8(12): e82275. doi: 10.1371/journal.pone.0082275.
22. Markan K. R. Defining "FGF21 Resistance" during obesity: Controversy, criteria and unresolved questions. *F1000Res*. 2018 Mar 7;7:289. doi: 10.12688/f1000research.14117.1.
23. Lee C.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625802/ – affiliation-1 H., Hui E. Y. L., Woo Y. C., Yeung C. Y., Chow W. S., Yuen M. M. A. et al. Circulating fibroblast growth factor 21 levels predict progressive kidney disease in subjects with type 2 diabetes and normoalbuminuria. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015 Apr;100(4):1368–75. doi: 10.1210/jc.2014–3465.
24. Proshchai G.A., Vorokhobina N. V., Zagarskikh E. Y., Partsernyak S. A., Partsernyak A. S. Fibroblast growth factor 21 and its influence on metabolic processes in the human body. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2018;13(1):38–45. (in Russ.) doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.104.

    Прощай Г. А., Ворохобина Н. В., Загарских Е. Ю., Парцерняк С. А., Парцерняк А. С. Фактор роста фибробластов 21 и его влияние на метаболические процессы в организме человека. Вестник Санкт-Петербургского университета, 2018, Т. 13, Вып. 1, С. 38–42. doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.104.

25. Tucker B., Li H., Long X., Rye K. A., Ong K. L. Fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2019 Dec;101:153994. doi: 10.1016/j.metabol.2019.153994.

26. Ohashi K., Ouchi N., Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie*. 2012 Oct;94(10):2137–42. doi: 10.1016/j.biochi.2012.06.008.

27. Zoccali C., Postorino M., Marino C., Pizzini P., Cutrupi S., Tripepi G. Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients.. *Journal of internal medicine*. 2011 Feb;269(2):172–81. doi: 10.1111/j.1365–2796.2010.02288.x.

28. Spranger J., Kroke A., Mohlig M., Bergmann M. M., Ristow M., Boeing H., Pfeiffer A. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003 Jan 18;361(9353):226–8. doi: 10.1016/S0140–6736(03)12255-6. Erratum in: Lancet. 2002 Mar 22;361(9362):1060.

29. Musso G., Gambino R., Durazzo M., Biroli G., Carello M., Faga E., Pacini G., De Michieli F., Rabbione L., Premoli A., Cassader M., Pagano G.: Adipokines in NASH: Postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1175–83. doi: 10.1002/hep.20896.

30. Przybyciński J., Dziedziejko V., Puchałowicz K., Domański L., Pawlik A. Adiponectin in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Dec 9;21(24):9375. doi: 10.3390/ijms21249375.

31. Kuo I.C., Wu P. H., Lin H. Y., Niu S. W., Huang J. C., Hung C. C., Chiu Y. W., Chen H. C. The association of adiponectin with metabolic syndrome and clinical outcome in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *PLoS One*. 2019 Jul 19;14(7): e0220158. doi: 10.1371/journal.pone.0220158.

32. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar;21(3):406–12. doi: 10.1681/ASN.2009080820.