



Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек

Туркина С.В., Тыщенко И.А., Титаренко М.Н.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия)

Для цитирования: Туркина С.В., Тыщенко И.А., Титаренко М.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 49–61. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-49-61

✉ Для переписки:

Туркина Светлана

Владимировна

turkina.vlg@gmail.com

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

Тыщенко Ирина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

Титаренко Марина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

Резюме

Данная статья представляет блок клинических рекомендаций по ведению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), раздел по особенностям ведения пациентов с НАЖБП и сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП). В статье представлены патогенетические связи формирования ХБП у пациентов с НАЖБП. Не вызывает сомнения факт тесной связи между НАЖБ, ХБП и развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в рамках гепато-кардио-ренального континуума. Приведены результаты большого количества многоцентровых исследований и мета-анализов, демонстрирующих связь между данными заболеваниями. Рассмотрены основные направления диагностики и лечения данных состояний.

EDN: QHAGZJ



Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), фиброз печени, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, кардио-метаболические факторы риска, гепато-кардио-ренальный континуум, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистая смертность, метаболические нарушения

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease

S.V. Turkina, I.A. Tyshchenko, M.N. Titarenko

Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

For citation: Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Titarenko M.N. Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 49–61. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-49-61

✉ **Corresponding author:**

Svetlana V. Turkina

turkina.vlg@gmail.com

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-8844-2465, Researcher ID: GMX-2135-2022, Scopus Author ID 6505698721

Irina A. Tyshchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-3046-7264, Scopus Author ID: 55532971000

Marina N. Titarenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases; ORCID: 0000-0002-3749-6076, Researcher ID: GMX-2135-2022, Scopus Author ID: 6505698721

Summary

This article presents a block of clinical recommendations for the management of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a section on the features of management of patients with NAFLD and concomitant chronic kidney disease (CKD). The article presents the pathogenetic connections of the formation of CKD in patients with NAFLD. There is no doubt about the close relationship between NAFLD, CKD and the development of cardiovascular diseases (CVD) within the hepato-cardio-renal continuum. The results of a large number of multicenter studies and meta-analyses demonstrating the relationship between these diseases are presented. The main directions of diagnosis and treatment of these conditions are considered.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver fibrosis, chronic kidney disease, arterial hypertension, cardio-metabolic risk factors, hepato-cardiorenal continuum, cardiovascular disease, cardiovascular mortality, metabolic disorders

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени, с предполагаемой распространенностью приблизительно 25% – 30% [1, 2, 3]. Будучи биологически и клинически гетерогенным заболеванием, НАЖБП охватывает широкий спектр гистологических состояний, которые увеличивают как печеночную, так и внепеченочную заболеваемость и смертность [1]. Известно, что НАЖБП является частью мультисистемного заболевания [4, 5, 6], тесно связана с другими широко распространенными неинфекционными заболеваниями (НИЗ) с существенным совпадением в подходах общественного здравоохранения и системы здравоохранения, необходимых для профилактики и лечения этих состояний. В последнее время также появляется все больше доказательств связи между НАЖБП и развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [7–15].

Хроническая болезнь почек выявляется у 20–50% пациентов с НАЖБП. Хронические неинфекционные заболевания, среди которых ХБП занимает важное место, приводит к снижению качества жизни, потере трудоспособности, инвалидизации, повышенной смертности. К настоящему времени ХБП общепризнанна существенным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, что отражено в международных рекомендациях по патологии сердечно-сосудистой системы и ХБП [16].

Взаимоотношения между НАЖБП, дисфункцией почек и изменениями сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер (рис. 1). В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором, и традиционных, и нетрадиционных факторов риска, тем самым, замыкая сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в печени, сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих гепато-кардио-ренальный континуум (рис. 1), с другой – открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики ССЗ и ХБП (рис. 1).

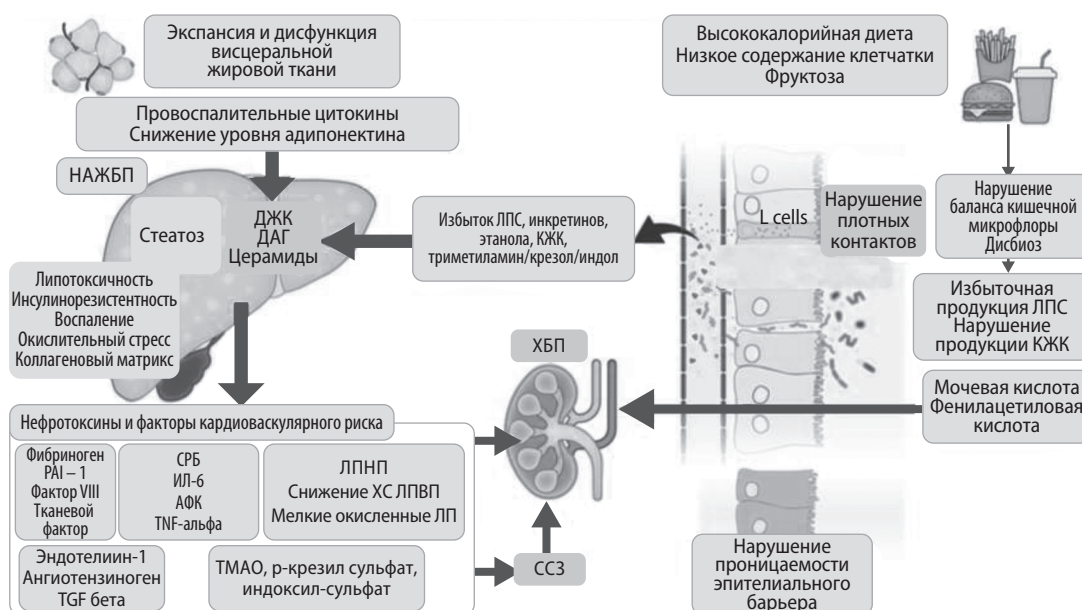
В анализе базы данных Третьего национально-го исследования здоровья и питания, в котором

в общей сложности участвовало около 11700 американцев, Paik et al. показали, что среди пациентов с НАЖБП, выявленной на ультразвуковом исследовании (УЗИ), наличие умеренной и поздней стадии ХБП было независимо связано с повышенной смертностью от всех причин в течение среднего периода наблюдения, составляющего 19 лет [8]. Умеренные и поздние стадии ХБП также могут повышать риск общей смертности среди пациентов с НАЖБП (стадии ХБП 2–3а: HR 2,31, 95% ДИ: 1,70–3,15; стадии ХБП 3б–5: HR 4,83, 95% ДИ: 2,40–9,71) [8]. Все вышеперечисленное указывает на то, что выявление ХБП у пациентов с НАЖБП имеет важное прогностическое значение.

Начиная с 2008 года проведены многочисленные клинические исследования, свидетельствующие об увеличении риска развития ХБП у лиц с НАЖБП [9, 17, 18, 19]. В поперечном исследовании 2103 амбулаторных пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа показано, что НАЖБП (обнаруженная с помощью ультрасонографии) была связана с приблизительно 1,9 – кратным увеличением риска ХБП стадии ≥ 3 (т.е. определяемой как рСКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² с сопутствующей протеинурией или без нее), независимо от возраста, пола, курения, показателей ожирения, наличия артериальной гипертензии (АГ), длительности диабета, уровня гемоглобина A1c, липидов плазмы и использования антигипертензивных, сахароснижающих, липидоснижающих или антиагрегантных препаратов [17], а в когортном исследовании среди 1760 амбулаторных пациентов с СД 2 типа и нормальной функцией почек возникновение ХБП стадии ≥ 3 в течение 6,5 лет продемонстрировало умеренную связь с наличием НАЖБП (скорректированное отношение рисков (HR) 1,49; 95% ДИ 1,1–2,2), даже после поправки на возраст, пол, факторы, связанные с диабетом, использование лекарств и общие факторы риска ХБП [18]. В проспективном когортном исследовании, включающем 8329 южнокорейских мужчин с нормальной функцией почек и отсутствием протеинурии на исходном уровне [19] в течение среднего периода наблюдения в 3,2 года обнаружили, что НАЖБП, выявленная с помощью УЗИ, была значительно связана с повышенной частотой ХБП стадии ≥ 3 , даже после поправки на возраст, липидный профиль плазмы и исходную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (скорректированное отношение рисков 1,55; 95% ДИ 1,23–1,95).

Обновленный метаанализ, который включал 13 продольных когортных исследований для в общей сложности 1,2 миллиона людей среднего возраста (28,1% из которых имели НАЖБП) подтвердил, что НАЖБП (определяемая по данным неинвазивной диагностики, кодам Международной классификации болезней, методам визуализации или биопсии

Рисунок 1.
Общие патогенетические взаимосвязи между НАЖБП, ХБП, ССЗ [12].



Примечание:

ХБП – хроническая болезнь почек; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ДАГ – диацилглицерины; ДЖК – длинноцепочечные жирные кислоты; ЛПС – липополисахарид; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; PAI-1 – ингибитор 1 активатора плазминогена; ТМА – триметиламин; ТМАО – оксид триметиламина; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

печени) была значительно связана с повышенным риском возникновения ХБП стадии ≥ 3 (общий случайный эффект HR, 1,43; 95% ДИ 1,33–1,54) в течение медианного наблюдения около 10 лет, независимо от возраста, пола, наличия ожирения, артериальной гипертензии, СД 2 типа и других распространенных факторов риска развития ХБП [20]. Риск возникновения ХБП, по-видимому, увеличивается параллельно с основной тяжестью НАЖБП, особенно со стадией фиброза печени [14, 21, 22, 23]. Так, по данным метаанализа, включающим 11 когортных исследований с участием 1 198 242 участника (46,3% женщин, средняя продолжительность наблюдения составила 3,7 года) у пациентов с НАЖБП было зарегистрировано 31 922 случая ХБП. По сравнению с лицами без НАЖБП как нескорректированные (риск ХБП – ОР 1,54, 95% ДИ 1,38–1,71) так множественные модели с поправкой на кардио-метаболические факторы (ОР 1,39, 95% ДИ 1,27–1,52) показали, что НАЖБП была связана с более высоким риском ХБП [24]. Скорректированное увеличение абсолютного риска НАЖБП для ХБП составило 5,1 (95% ДИ 3,5–6,8) на 1000 человеко-лет, или повышенным на 39% риском развития ХБП, независимо от множества таких почечных факторов риска как СД, ожирение, дислипидемия и АГ [24]. Интересные данные были продемонстрированы в ретроспективном исследовании двух когорт из Германии, подобранных по полу, возрасту, индексному году, ежегодной частоте посещений, АГ и СД (по 92 225 пациентов с НАЖБП и без нее). ХБП была диагностирована у 19,1% vs 11,1% пациентов с НАЖБП и без нее в течение 10-летнего периода наблюдения ($p < 0,001$). Регрессия Кокса подтвердила значительную связь между НАЖБП и ХБП с отношением рисков (HR) 1,80 (95% CI: 1,73–1,86, $p < 0,001$). Анализ подгрупп

показал, что эта связь была наиболее выражена в возрастной группе от 18 до 50 лет (HR: 2,13, 95% CI: 1,91–2,37, $p < 0,001$) и среди женщин-пациентов с НАЖБП (HR 1,85, 95% CI: 1,76–1,95, $p < 0,001$).

В связи с появлением новых дефиниций НАЖБП проведено достаточное количество метаанализов, свидетельствующих о том, что метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП)/связанная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (МАСЛД) определяет еще больший риск развития ХБП [25–30]. По данным исследования NHANES III (1988–1994) (в анализ были включены 12 571 человек с ХБП, которая определялась как ХБП стадии ≥ 1 или стадии ≥ 3 , или аномальная альбуминурия (соотношение альбумина к креатинину в моче ≥ 3 мг/ммоль)) по сравнению с НАЖБП, у субъектов с МАЗБП наблюдалась более высокая распространенность ХБП (29,60% против 26,56%, $P < 0,05$), а распространенность ХБП была выше у субъектов с МАЗБП, чем у субъектов с «НАЖБП без МАЗБП» ($P < 0,05$) [31]. В исследовании, в которое было включено 5594 участника (ХБП определялась как рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² или наличие альбуминурии ≥ 30 мг/г) показана более высокая распространенность ХБП у лиц с МАЗБП, чем у лиц контрольной группы без нее (16,2% vs 7,6%, $P < 0,001$); МАЗБП была тесно связана с повышенным риском ХБП (OR: 1,35, 95% CI: 1,09–1,67) [32]. Мета-аналитический обзор 11 исследований с участием 355 886 человек (ХБП определялась как рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) МАЗБП была связана со значительно более высокой распространенностью ХБП [OR 1,50, 95% CI: (1,02–2,23) [33], а вероятность возникновения ХБП была выше среди пациентов с МАЗБП [скорректированный HR 1,35, 95% CI: (1,18–1,52); Z = 15,47, $P < 0,001$; I² = 84,6%, $P < 0,001$] и не зависела от

возраста, пола, сопутствующих заболеваний, географического происхождения исследования и продолжительности наблюдения (4,6–6,5 лет). Несколько исследований, изучающих связь между тяжестью НАЖБП и риском ХБП свидетельствуют о том, что у лиц со стеатогепатитом или выраженным фиброзом распространенность и частота ХБП были выше, чем у лиц без выраженного фиброза или простым стеатозом. Наблюдательное исследование M.W. Yeung et al. (2017) показало, что выраженный фиброз печени, но не стеатоз, был связан с аномальной альбуминурией у китайских пациентов с НАЖБП и СД 2 типа [34]. Метаанализ 5 исследований с проведенной гистологической оценкой печени показал, что наличие выраженного фиброза (стадия F3/4) было связано с более высокой распространенностью (случайные эффекты OR 5,20; 95% ДИ: 3,14–8,16) и заболеваемостью (случайные эффекты HR 3,29; 95% ДИ: 2,3–4,71) ХБП, чем фиброз F0–2 или простой стеатоз соответственно [9]. Метаанализ 7 поперечных исследований продемонстрировал, что повышенная жесткость печени (по данным транзитной эластографии печени) была связана с повышенными шансами как для ХБП (OR 2,49; 95% ДИ: 1,89–3,29; $P < 0,001$), так и для аномальной альбуминурии (OR 1,98; 95% ДИ: 1,29–3,05; $P = 0,002$) у пациентов с НАЖБП [35].

Вопрос о том, связана ли НАЖБП с повышенным риском развития ХБП независимо от установленных кардио-метаболических факторов риска, остается спорным. Так, не вызывает сомнения то, что ожирение, эндотелиальная дисфункция, коагуляционные нарушения играют важную роль в развитии и прогрессировании как НАЖБП, так и ХБП [36, 37, 38]. 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) [39].

Убедительные доказательства показывают, что СД 2 типа является движущей силой развития и прогрессирования как НАЖБП, так и ХБП [40, 41].

Дислипидемия способствует повышенному накоплению триглицеридов и эфиров холестерина как в печени [42, 43], так и почках [44]. Повышенное накопление липидов в мезангиальных клетках способствует трансформации в пенистые клетки, активации фактора роста инсулина-1, потере целостности клубочков. Накопление почечного жира в результате повышенного синтеза жирных кислот может вызывать слабовыраженное воспаление, окислительный стресс и повышенную экспрессию множественных профибротических факторов роста [45, 46].

Однако данные последних лет все больше склоняют нас к мысли о том, что риск ХБП у пациентов с НАЖБП формируется независимо от них [47]. Печень является ключевым регулятором метаболизма глюкозы и липидов, кроме того, признана эндокринным органом, который секретирует гепатокины, влияющие на метаболические процессы при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга [48, 49, 50]. Повышенный

внутрипеченочный уровень триглицеридов индуцирует изменения в транскрипции гепатокинов и процессинге в эндоплазматическом ретикулуме, что ведет к сниженной секреции одних и повышенной секреции других [48]. НАЖБП – это состояние метаболического воспаления, способствующего развитию хронического системного воспаления [51], рассматриваемого в настоящее время как важный фактор риска развития и прогрессирования ХБП [52]. Возможные механизмы включают системное высвобождение таких медиаторов как провоспалительные, профиброгенные и антифибринолитические молекулы, включая фетuin-A, фактор роста фибробластов (FGF)-21, фактор некроза опухоли (TNF)- α , трансформирующего фактора роста (TGF)- β и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), которые могут способствовать повреждению почек.

Не вызывает сомнений понимание новой роли оси печень-кишечник-почка как в состоянии здоровья, так и в состоянии болезни [53]. Микробиота кишечника является одним из основных факторов, способствующих патофизиологии ХБП, связанной с жировой дистрофией печени [54].

Предполагаемые механизмы, связывающие НАЖБП с ХБП, представлены на рис. 2 [54].

Микробиота кишечника является потенциальным источником уремических токсинов, в их число входят П-крезилсульфат, индоксилсульфат, индол-3-уксусная кислота, триметиламин N-оксид и фенилацетилглутамин, которые связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, смертностью у пациентов с ХБП [55]. Уремические токсины проявляют свои нефротоксические эффекты, усиливая внутриклеточный окислительный стресс, способствуя фиброзированию интерстиция почечных канальцев [56, 57]. Потенциальные механизмы связаны с иммунной дисфункцией, перемещением бактерий через нарушенные кишечные барьеры и повышенным образованием уреических токсинов, образующихся в кишечнике [58, 59]. Уремические метаболиты вызывают нарушение функции иммунных клеток и выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов. Проницаемость кишечного барьера при ХБП увеличивается, что приводит к перемещению воспалительных факторов и уреических токсинов в кровоток, опосредуя как местное воспаление, вызванное активацией иммунных клеток и высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов, так и хроническое системное воспаление, еще больше усугубляющее ухудшение функции почек [60]. Кроме того, уреические токсины, выделяемые кишечником, обладают способностью провоцировать сосудистые повреждения и способствовать развитию атеросклероза. Кишечные бактерии метаболизируют холин, холинсодержащие соединения, бетаин и L-карнитин в триметиламин (ТМА), который окисляется флавиновзависимыми изоформами монооксигеназы 1 и 3 (FMO1 и FMO3) с образованием ТМАО в печени [61].

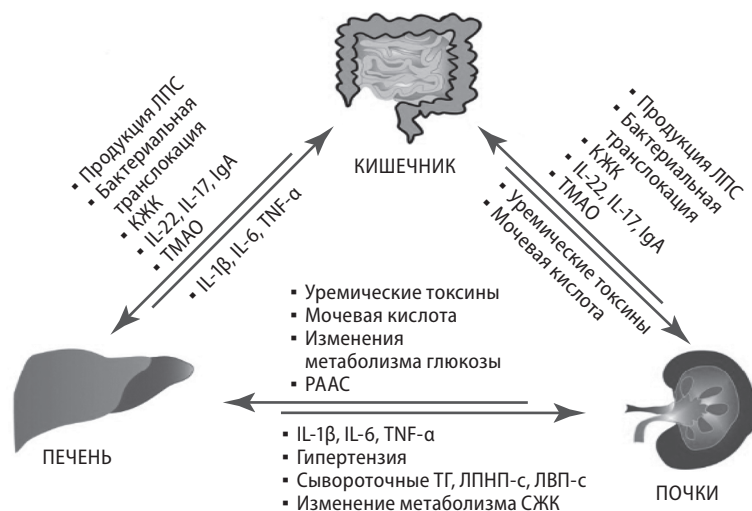
Фарнезопидный X-рецептор (FXR) – это ядерный фактор транскрипции, который играет ключевую роль в метаболизме желчных кислот, глюкозы и липидов.

Рисунок 2.

Рисунок 2.
Взаимодействие оси
«кишечник-печень-почки»
в патофизиологии ХБП,
связанной с НАЖБП [54].

Примечание:

КЖК – короткоцепочечные
жирные кислоты; ЛПС-ли-
пополисахарид; ЛПНП-с-
холестерин липопротеинов
низкой плотности; ЛВП-с –
холестерин липопротеинов
высокой плотности РААС-
ренин-ангиотензин-
альдостероновая система;
СЖК – свободные жирные
кислоты; ТГ-триглицериды.



При НАЖБП задействованы многочисленные механизмы, которые в итоге снижают активацию FXR [62]. В результате снижается сигнализация FGF19, что приводит к увеличению продукции печеночных желчных кислот и изменению регуляции липогенеза в печени [63], в почках дефицит FXR увеличивает накопление почечных липидов, профиброзных факторов роста, провоспалительных цитокинов и окислительного стресса, что приводит к апоптозу, фиброзу и прогрессированию ХБП [64].

Кроме того, существуют определенные генотипы, связанные с более тяжелым заболеванием печени при НАЖБП, которые потенциально могут повышать риск ХБП. Один из генотипов, PNPLA3-I148M, экспрессируется не только в гепатоцитах (связан с более тяжелым НАЖБП), но и в подоцитах в почках. Подоциты играют важную роль в функции клубочков и образуют фильтрационный барьер с эндотелиальными клетками в клубочках. Есть данные, что пациенты с PNPLA3-I148M могут накапливать больше почечных липидов, что влияет на функционирование подоцитов [65].

Диагностика ХБП у пациентов с НАЖБП

В клинических рекомендациях «Хроническая болезнь почек (ХБП)», представленных Российским нефрологическим обществом и одобренных Министерством здравоохранения РФ в 2024 году [16] НАЖБП рассматривается как модифицируемый фактор риска развития ХБП. В этих рекомендациях подчеркивается необходимость ранней диагностики ХБП у пациентов с доказанными факторами риска как инструмента своевременной профилактики прогрессирования и таргетного подхода к лечению. Определено, что методологически максимально эффективная диагностика ХБП основана на сочетании *предиктивного и презентационного подходов*. Предиктивная диагностика ХБП основана на целевом скрининге дисфункции почек у пациентов с факторами риска, презентационная диагностика ХБП включает выявление и анализ разнообразных признаков структурных и функциональных альтераций органа [16].

Проблема скрининга и ранней диагностики ХБП, учитывая ее высокую распространенность и трудности ранней диагностики, имеет междисциплинарный характер. Поэтому врач любой специальности, в том числе общей практики, терапевт, гастроэнтеролог, любых других специалистов, в поле зрения которых может попасть пациент с ХБП, должен владеть знаниями критериев диагностики ХБП. Диагноз ХБП следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров, указывающих на

повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев. В клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек повышенный уровень альбуминурии и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) являются показателями, отражающими субклиническое течение.

Критерии диагноза ХБП:

1. наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев и/или;
2. снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющиеся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек и/или;
3. наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном патолого-анатомическом исследовании органа или при его визуализации [16].

С целью раннего выявления ХБП врачам всех специальностей в клинической практике рекомендуется регулярно, но не реже 1 раза в 2 года проводить диагностику на основе исследования альбуминурии/протеинурии и расчетной СКФ (pСКФ) у лиц с факторами риска ХБП [16]. Для первичного скрининга ХБП у ранее необследованных лиц с подозрением на ХБП рекомендуется полуколичественное определение альбумина/белка в моче, выполненное с помощью тест-полосок, или

в составе общего (клинического) анализа мочи с последующим подтверждением результатов количественными методами. Рекомендуется отдавать предпочтение количественному исследованию экскреции альбумина с мочой, для диагностики ХБП, определения градации альбуминурии и ее динамики на фоне лечения лицам из группы риска ХБП и пациентам с известной ХБП при отсутствии или минимальном количестве белка в разовых порциях мочи при полуколичественном исследовании ($< 1+$) и/или уровне протеинурии $< 0,5$ г/сутки (или ее эквивалента по определению отношения общий белок мочи/креатинин мочи $< 0,5$ грамм/грамм (500 мг/г)) [16].

С целью первичной диагностики или мониторинга ХБП, а также оценки прогноза в клинической практике всем взрослым пациентам рекомендуется применять расчетные значения СКФ по формуле CKD-EPI, полученные на основании концентрации креатинина в сыворотке крови, пола, возраста и расы пациента в специальных калькуляторах. Референсные значения: > 60 мл/мин/1,73 м². Калькулятор СКФ: https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator [66, 67].

Каждый вновь выявленный или известный случай ХБП в клинической практике врачи любых специальностей должны классифицировать в медицинской документации с указанием: 1) стадии

в зависимости от значений СКФ (C1 – C5), дополненной ее видом для случаев ХБП, получающих заместительную почечную терапию (диализ (Д) и трансплантация (Т)) и 2) градации выраженности альбуминурии/протеинурии для систематизации статистических данных, оценки прогноза и планирования лечебно-профилактических мероприятий.

При формулировке диагноза должна быть указана этиологическая причина развития состояния, что определяет выбор терапии, направленной на устранение или коррекцию этиологического фактора и основные элементы патогенеза. Например: Неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени. Сахарный диабет, тип 2. Диабетический гломерулосклероз. ХБП С3а А3.

Такая клиническая стратификация позволяет оценивать не только тяжесть дисфункции почек, но и прогноз, что необходимо для планирования объема терапии [16].

Важно, что у каждого пациента с НАЖБП и установленным диагнозом ХБП C1 и выше требуется проведение диагностики кардиометаболических факторов (АГ, метаболических нарушений, гиперурикемии, дислипотеидемии) с целью своевременного выявления и определения лечения, направленного на предупреждение сердечно-сосудистых событий и снижения риска неблагоприятных исходов.

Лечение НАЖБП в сочетании с ХБП

Особенностями определения тактики ведения пациента с НАЖБП и ХБП является назначение адекватной этиотропной терапии НАЖБП и патогенетической терапии с учетом воздействия на универсальные механизмы прогрессирования как печеночного, так и почечного процесса.

Важность вмешательств в образ жизни у пациентов как с НАЖБП, так и ХБП, не вызывает сомнений. Так, например, у 24 пациентов с подтвержденной биопсией НАЖБП при выполнении программ аэробных нагрузок в течение 12 недель отмечено уменьшение фиброза и баллонирования гепатоцитов на одну стадию у 58% ($P = 0,034$) и 67% ($P = 0,020$) пациентов, без каких-либо изменений в стеатозе ($P = 1,000$), дольковом воспалении ($P = 0,739$) или показателе активности НАЖБП ($P = 0,172$). Расчетный VO_{2max} увеличился на 17% по сравнению с контрольной группой ($P = 0,027$), но этот уровень улучшения не сохранялся через 12 или 52 недели после вмешательства. Пациенты с улучшением фиброза и баллонирования увеличили расчетный VO_{2max} на 25% ($P = 0,020$) и 26% ($P = 0,010$) соответственно. Также наблюдалось снижение антропометрических показателей, включая массу тела ($P = 0,038$), окружность талии ($P = 0,015$) и массу жира ($P = 0,007$), но ни один пациент не достиг потери веса на 7–10% [68].

Ожирение является фактором риска ХБП. Другие факторы риска ХБП, такие как АГ или протеинурия, можно модифицировать путем преднамеренного снижения веса [69], поэтому в клинических рекомендациях, посвященных вопросу терапевтических вмешательств у этой категории пациентов

отмечено, что снижение веса у лиц с избыточной массой тела и ожирением важно с целью контроля АД, снижения протеинурии, стабилизации СКФ [70]. Вместе с тем отсутствие высококачественных исследований с пациент-ориентированными исходами не позволяет более определенно рекомендовать конкретные вмешательства в субпопуляциях с ХБП и ожирением. Более того, особенности нутриентного состава диетических рекомендаций пациенту с НАЖБП и ХБП в настоящее время находятся на стадии разработки и нуждаются в валидации в системе доказательной медицины.

Обсуждая вопрос о необходимости поддержания регулярной физической активности, следует отметить, что она требуется как пациенту с НАЖБП, так и ХБП (как минимум по 30 минут 5 раз в неделю) с целью гемодинамического и метаболического контроля, стабилизации СКФ [16]. Систематический обзор 11 рандомизируемых контролируемых исследований (619 пациентов) по оценке эффективности физических тренировок для функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХБП продемонстрировали, что программы упражнений для этой категории пациентов обеспечивают благоприятные клинические результаты и оптимизируют функциональные возможности и качество жизни этих пациентов [71].

Рандомизированное исследование по оценке эффективности структурированных упражнений (включало 12-недельную (3 дня в неделю) программу аэробных и силовых тренировок, за которой следовали 40 недель домашних упражнений)

для пациентов с ИМТ >30 кг/м², СД 2 типа и ХБП (2–4 стадии и постоянная протеинурия, >200 мг/г креатинина в течение >3 месяцев, 36 больных) показало, что на 12 неделе комбинированное вмешательство диеты и упражнений снизило протеинурию по сравнению с группой получающих только диету. На 52 неделе существенных различий в соотношении альбумина в моче к креатинину, рСКФ, эндотелиальной функции, воспалении или составе тела между группами не отмечено [72].

В рамках мероприятий по терапевтическому изменению стиля жизни рекомендуется отказ от табакокурения с целью снижения риска смерти, кардиоваскулярных событий и злокачественных новообразований.

Как уже обсуждалось выше, НАЖБП и ХБП имеют несколько общих почечных и кардиометаболических факторов риска, что определяет необходимость их коррекции [73].

Артериальная гипертензия является общим кардиометаболическим фактором неблагоприятного прогноза как пациентов с НАЖБП, так и ХБП, увеличивая сердечно-сосудистые риски пациента. Вопрос о целевых уровнях АГ должен решаться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по лечению АГ [74]. Какие препараты должны использоваться в лечении пациента с НАЖБП, ХБП и АГ? Учитывая понимание общности патогенетических особенностей формирования фиброза и немногочисленные в настоящее время данные по влиянию антигипертензивных препаратов у пациентов с НАЖБП и ХБП, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) могут быть первой линией лечения у этой категории пациентов [75, 76, 77]. Важно, что в клинических рекомендациях МЗ РФ [16] пациентам с ХБП С1 – С5 вне зависимости от наличия СД и АГ и в отсутствие противопоказаний использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) определено как эффективная фармакотерапия для снижения протеинурии и рисков прогрессирования дисфункции почек (ренопротекции), сердечно-сосудистых событий с высоким уровнем доказательности (УУР-А, УУД-1).

Целесообразность использования иАПФ у пациентов с НАЖБП не вызывает сомнений [78]. Показано, что РААС может играть важную роль в патогенезе НАЖБП посредством его прямого воздействия на стеатоз и фиброгенез печеночных звездчатых клеток [79]. Следует отметить, что иАПФ могут подавлять стеатоз, дольковое воспаление и фиброз печени. Эти эффекты, по-видимому, обусловлены снижением окислительного стресса и активации печеночных звездчатых клеток, а также снижением регуляции провоспалительных и фибротических цитокинов [80]. Ретроспективное, общее территориальное когортное исследование взрослых пациентов с НАЖБП с наблюдением за пациентами не менее 5 лет (данные 12 327 пациентов с НАЖБП (средний возраст 54,2 ± 14,7 года; 6163 мужчины [50,0%]); 6805 получали иАПФ, а 2877 получали БРА, прием препаратов не менее 6 месяцев) показало, что прием иАПФ, но не БРА был связан с более низким риском развития рака

печени и осложнений цирроза печени, особенно у пациентов с ХБП [77]. В настоящее время имеющихся данных недостаточно для рекомендации группы БРА у лиц с НАЖБП с точки зрения их положительного влияния на процессы фиброгенеза в печени. Так, мета-анализ Y. Li et al. [81], включающий 8 клинических исследований (пять из них с диагнозом неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) на основании гистологии; остальные три включали пациентов со стеатозом печени; в четырех исследованиях назначался лозартан в дозе 50 мг/день или 100 мг/день в течение как минимум четырех месяцев, телмисартан, валсартан и олемсартан также использовались в других исследованиях, при этом продолжительность лечения варьировалась от двух до 12 месяцев) показал значительное снижение уровня липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в плазме, без достоверного влияния на процессы фиброза печени. Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что препаратом первой линии у пациента с НАЖБП и ХБП должны стать иАПФ (вне зависимости от наличия у них АГ и СД).

Большинство доступных препаратов, рекомендованных для коррекции кардиометаболических факторов риска, оказывают свое действие либо напрямую, либо косвенно на метаболизм глюкозы и липидов. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) (в основном подкожные лираглутид и семаглутид) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2), не только позиционируются при НАЖБП, но и имеют клинически значимое воздействие на сердечно-сосудистые и почечные исходы. Метаанализ одиннадцати РКИ (шесть плацебо-контролируемых и пять активно-контролируемых исследований) включающий 935 лиц среднего возраста с избыточным весом или ожирением и НАЖБП, или НАСГ по оценке эффективности и безопасности лираглутида ($n = 6$ РКИ), эксенатида ($n = 3$ РКИ), дулаглутида ($n = 1$ РКИ) или семаглутида ($n = 1$ РКИ) для специфического лечения НАЖБП или НАСГ (медианный период наблюдения 26 недель; большинство лиц, включенных в эти одиннадцать РКИ, имели уже существующий СД 2 типа (~70% от общего числа) показал, что по сравнению с плацебо или референтной терапией лечение АР ГПП-1 в течение в среднем 26 недель было связано со значительным снижением абсолютного процента содержания жира в печени при использовании методов, основанных на магнитном резонансе (объединенная средневзвешенная разница: -3,92%, 95% доверительные интервалы (ДИ) от -6,27% до -1,56%) и уровней ферментов печени в сыворотке, а также с более высоким гистологическим разрешением НАСГ без ухудшения фиброза печени (объединенное отношение шансов случайных эффектов 4,06, 95% ДИ 2,52–6,55; только для лираглутида и семаглутида) [82]. Следует отметить, что АР ГПП-1 безопасны и эффективны и у пациентов с ХБП.

Крупные РКИ и некоторые метаанализы также показали, что лечение агонистами АР-ГПП 1 рецепторов заметно снижает долгосрочный риск развития ХБП и явной протеинурии, особенно у пациентов с СД 2 типа [83].

В новых клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХБП 2024 [16] обсуждается назначение нового класса препаратов иНГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) с доказанной эффективностью в этой популяции в дополнение к терапии иАПФ или БРА, для снижения рисков прогрессирования ХБП, кардиоваскулярной смертности и госпитализаций у пациентов с ХБП недиабетической этиологии с СКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² (УУР-А, УУД-1) [84–86]. Пациенты, принимавшие эмпаглифлозин, или канаглифлозин, или дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо характеризовались значительно более низким риском возникновения нефропатии или ее ухудшения, что позволяет уверенно отнести иНГЛТ-2 к препаратам с нефропротективной активностью. Кроме того, иНГЛТ-2 демонстрируют потенциал для полезного лечения НАЖБП за счет облегчения гепатостеатоза и фиброза, снижения уровня печеночных ферментов, улучшения печеночной и системной инсулинорезистентности, снижения массы тела и т.д. Пациентам с НАЖБП в сочетании с СД 2 типа препараты данной группы рекомендуются при отсутствии противопоказаний [87]. Метаанализ 12 РКИ с совокупными данными о 850 пациентов среднего возраста с избыточной массой тела или ожирением с НАЖБП (большинство из которых имели сопутствующий СД 2 типа) отметил, что по сравнению с плацебо или референтной терапией лечение иНГЛТ-2 в течение 24 недель (в основном эмпаглифлозином и дапаглифлозином) было связано со значительным снижением уровней ферментов печени в сыворотке, а также абсолютного процента содержания жира в печени, по оценкам с помощью методов, основанных на магнитном резонансе (объединенная средневзвешенная разница: $-2,05\%$, 95% ДИ от $-2,61$ до $-1,48\%$) [88].

Коррекция дислипидемии является неотъемлемым компонентом лечения пациента с НАЖБП и ХБП. Наличие ХБП у пациентов с установленным ССЗ связано с существенно более высоким уровнем смертности по сравнению с пациентами с ССЗ, но нормальной функцией почек. В дополнение к другим факторам риска ССЗ снижение СКФ само по себе тесно связано с повышенным риском ССЗ у взрослых [89, 90]. У пациентов с ХБП обычно наблюдается повышение уровня триглицеридов, в то время как уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) снижается, кроме того, увеличивается концентрация мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Эти липидные нарушения наряду с другими факторами являются важной причиной повышенной ССЗ и смертности. Уже на ранних стадиях ХБП пациенты подвержены как фатальным, так и нефатальным сердечно-сосудистым событиям [91]. Лечение дислипидемии у пациентов с ХБП включает изменение образа жизни (диета, физические нагрузки, отказ от курения) в сочетании с медикаментозной терапией, прежде всего, статинами. Клинические исследования показывают, что статины снижают смертность и основные сердечно-сосудистые события примерно на 20% и, вероятно, не влияют на инсульт или почечную

недостаточность у людей с ХБП, не нуждающихся в диализе [92].

Применение липидснижающей терапии показано пациентам с ХБП С1 – С5 с гиперхолестеринемией ЛПНП (при отсутствии противопоказаний) с целью предупреждения сердечно-сосудистых событий и снижения смертности [16]. Позитивное действие ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (ГМГ-КоА-редуктазы) на течение ХБП может быть обусловлено множественными (плейотропными) механизмами, независимыми от гиполипидемического. Показало, что терапия статинами была связана со снижением уровня С-реактивного белка ($-2,06$ мг/л; 95% ДИ: от $-2,85$ до $-1,27$, $p < 0,01$) [93].

По данным Кокрейновского обзора (2023) [92] включающего анализ 62 исследований, опубликованных до 4 октября 2023 года, касающиеся статинов у более чем 50 000 человек с ХБП, которым не требовалось лечение диализом, показал, что у диализных пациентов с ХБП терапия статинами снизила смертность и серьезные сердечные события, причем один из 13 человек, получавших терапию статинами, избежал сердечных событий, а один из 26 человек избежал смерти по сравнению с плацебо. Исследования не выявили предпочтительного типа или дозы статина для лечения пациентов с ХБП, не нуждающихся в диализе.

Метаанализ 10 исследований по оценке влияния статинов на рСКФ у лиц с ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), не нуждающихся в диализе [94], показал, что интенсивная терапия статинами может улучшить почечный прогноз пациента с ХБП в отношении скорости изменения рСКФ в год. В этом анализе пациенты, получающие статины имели значимую разницу в рСКФ со средней разницей 3,35 (95% ДИ: от 0,91 до 5,79) мл/мин/1,73 м² по сравнению с контрольной группой.

Использование статинов, по данным ряда исследований, также заметно снижает риск фатальных и нефатальных ССЗ и может быть полезно и безопасно при лечении дислипидемии у пациентов с НАЖБП [95, 96]. По данным метаанализа 14 исследований, включающим 534 пациента в группе лечения и 527 пациентов в контрольной группе показано, что общий эффективный показатель в группе лечения на 17% выше, чем в контрольной группе ($Z = 2,11$, относительный риск = 1,17, 95% ДИ: [1,01–1,35]) [97]. В этом анализе продемонстрировано положительное влияние статинов на показатели аланинаминотрансферазы в основной группе ($Z = 2,63$, $P = .009$, MD = $-5,53$, 95% ДИ: [$-9,64$ to $-1,41$]); аспартаттрансаминазы в экспериментальной ($Z = 2,01$, $P = .04$, MD = $-3,43$, 95% ДИ: [$-6,77$ to $-0,08$]); щелочной фосфатазы ($Z = 0,79$, $P = .43$, MD = $-3,46$, 95% ДИ: [$-12,08$ to $5,16$]); уровни гамма-глутамилтранспептидазы ($Z = 2,04$, $P = .04$, MD = $-4,05$, 95% ДИ: [$-7,96$ to $-0,15$]), наряду со статистически значимым влиянием статинов на уровень триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП. Экспериментальные и клинические исследования показали, что эффекты статинов выходят за рамки их сердечно-сосудистой защиты. Поперечное исследование, которое было проведено в рамках Роттердамского исследования

(общая популяция; $n = 4,576$) и когорты PERSONS (пациенты с НАЖБП, у которых заболевание было подтверждено биопсией; $n = 569$), оценивало ассоциацию использования статинов у пациентов с НАЖБП (среди всей общей популяции), фиброзом и НАСГ (среди лиц и пациентов с НАЖБП). Эти результаты были объединены с доступной литературой в метаанализе. Использование статинов было обратно пропорционально связано с НАЖБП в исследовании Роттердама по сравнению с участниками с нелеченой дислипидемией. В когорте PERSONS использование статинов было обратно пропорционально связано с НАЖБП, но не с фиброзом. Метаанализ включал 7 исследований и указал на незначительную обратную связь между использованием статинов и НАЖБП (объединенное отношение шансов: 0,69, 95% доверительный интервал: 0,46–1,01) и значительные обратные связи с НАЖБП (объединенное отношение шансов: 0,59, 95% ДИ: 0,44–0,79) и фиброзом (объединенное отношение шансов: 0,48, 95% ДИ: 0,33–0,70). In vitro статины значительно снижали накопление липидных капель в органоидах печени человека и снижали экспрессию провоспалительных цитокинов в макрофагах [98]. Хочется подчеркнуть, что в настоящее время безопасность применения статинов при НАЖБП не вызывает сомнений [99]. Рассматриваются и новые точки приложения их использования при НАЖБП, такие как портальная гипертензия и гепатоцеллюлярная карцинома [98, 100].

Нарушения углеводного обмена и СД 2 типа являются важнейшими факторами кардиометаболического риска. Рекомендации по персонализированному выбору целей гликемического контроля у пациентов с СД изложены в соответствующих рекомендациях [101]. Для снижения риска прогрессирования ХБП и кардиоваскулярных событий у пациентов с НАЖБП и СД 2 типа с ХБП рекомендуется включение в терапию, направленную на контроль гликемии, иНГЛТ-2 или АР ГПП-1 [102–107]. Для индивидуального выбора препарата в данной популяции пациентов следует пользоваться актуальными рекомендациями «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» Российской ассоциации эндокринологов [101].

В заключении хотелось бы отметить, что ведение пациента с НАЖБП и ХБП – непростая задача, и должно осуществляться совместно врачами общей практики, терапевтами, эндокринологами и нефрологами. Важно на самых ранних этапах диагностики НАЖБП определять ту междисциплинарную команду, которая будет осуществлять наблюдение и лечение НАЖБП коморбидного пациента. В частности, в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХБП 2024 года отмечено, что направление пациента к врачу нефрологу должно быть осуществлено при выявлении ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или альбуминурией/протеинурией А3 – А4, в целях диагностики, определения тактики ведения, улучшения прогноза заболевания [16].

Литература | References

- Lazarus J.V., Mark H.E., Anstee Q.M. et al. NAFLD Consensus Consortium. Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(1):60–78. doi: 10.1038/s41575-021-00523-4.
- Teng M.L., Ng C.H., Huang D.Q. et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl): S32–S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(10):5–13. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13.
Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(10):5–13. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13.
- Kovalic A.J., Cholaneril G., Satapathy S.K. Nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: metabolic diseases with systemic manifestations. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:65. doi: 10.21037/tgh.2019.08.09.
- Targher G., Tilg H., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(7):578–588. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00020-0.
- Yasui K., Sumida Y., Mori Y. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism*. 2011;60(5):735–9. doi: 10.1016/j.metabol.2010.07.022.
- Paik J., Golabi P., Younoszai Z. et al. Chronic kidney disease is independently associated with increased mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39:342–352. doi: 10.1111/liv.13992.
- Musso G., Gambino R., Tabibian J.H. 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.
- Mantovani A., Zaza G., Byrne C.D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2018;79:64–76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.003.
- 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;286(6):711–722. doi: 10.1111/joim.1296.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol*. 2020;72(4):785–801. doi: 10.1016/j.jhep.2020.01.013.
- Heda R., Yazawa M., Shi M. et al. Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect,

- and prospect. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1864–1882. doi: 10.3748/wjg.v27.i17.1864.
14. Roderburg C., Krieg S., Krieg A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD). *Eur J Med Res.* 2023;28(1):153. doi: 10.1186/s40001-023-01114-6.
 15. Lonardo A. Association of NAFLD/NASH, and MAFLD/MASLD with chronic kidney disease: an updated narrative review. *Metab Target Organ Damage.* 2024;4:16. doi: 10.20517/mtod.2024.07.
 16. [Chronic kidney disease (CKD)]. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2024. ID: 469. (in Russ.)
Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. ID: 469, 2024.
 17. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008;51(3):444–50. doi: 10.1007/s00125-007-0897-4.
 18. Targher G., Chonchol M., Bertolini L. et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Aug;19(8):1564–70. doi: 10.1681/ASN.2007101155.
 19. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism.* 2008 Apr;57(4):569–76. doi: 10.1016/j.metabol.2007.11.022.
 20. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut.* 2022;71(1):156–162. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323082.
 21. Mantovani A., Csermely A., Petracca G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;6(11):903–913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3.
 22. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S. et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1611–1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
 23. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut.* 2021 May;70(5):962–969. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572.
 24. Cai X., Sun L., Liu X. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased risk of chronic kidney disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211024361. doi: 10.1177/20406223211024361.
 25. Wang T.Y., Wang R.F., Bu Z.Y. et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(4):259–268. doi: 10.1038/s41581-021-00519-y.
 26. Liang Y., Chen H., Liu Y. 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.* 2022;107(1):88–97. doi: 10.1210/clinem/dgab641.
 27. Deng Y., Zhao Q., Gong R. Association Between Metabolic Associated Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study from NHANES 2017–2018. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:1751–1761. doi: 10.2147/DMSO.S292926.
 28. Hashimoto Y., Hamaguchi M., Okamura T. et al. Metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for chronic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2022;13(2):308–316. doi: 10.1111/jdi.13678.
 29. Mantovani A., Lombardi R., Cattazzo F. et al. MAFLD and CKD: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7007. doi: 10.3390/ijms23137007.
 30. Tanaka M., Mori K., Takahashi S. et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(3):700–711. doi: 10.1093/ndt/gfac188.
 31. Sun D.Q., Jin Y., Wang T.Y. et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism.* 2021;115:154433. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154433.
 32. Su W., Chen M., Xiao L. et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, and metabolic goal achievement with risk of chronic kidney disease. *Front Public Health.* 2022;10:1047794. doi: 10.3389/fpubh.2022.1047794.
 33. Agustanti N., Soetedjo N.N.M., Damara F.A. et al. The association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2023;17(5):102780. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102780.
 34. Yeung M.W., Wong G.L., Choi K.C. et al. Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2017; S0168-8278(17)32334-6. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.020.
 35. Ciardullo S., Ballabeni C., Trevisan R. et al. Albuminuria and Chronic Kidney Disease in Patients with NAFLD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules.* 2022;12(1):105. doi: 10.3390/biom12010105.
 36. 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;(4):140–144. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-140-144.
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;(4):140–144. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-140-144.
 37. D'Agati V.D., Chagnac A., de Vries A.P. et al. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(8):453–71. doi: 10.1038/nrneph.2016.75.
 38. Lonardo A., Byrne C.D., Targher G. Precision medicine approaches in metabolic disorders and target organ damage: where are we now, and where are we going? *Metab Target Organ Damage.* 2021;1:3. doi: 10.20517/mtod.2021.03.
 39. Musso G., Cassader M., Cohnen S. et al. Emerging Liver-Kidney Interactions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Trends Mol. Med.* 2015;21(10):645–662. doi: 10.1016/j.molmed.2015.08.005.
 40. Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Spectr.* 2024;37(1):5–7. doi: 10.2337/dsi23-0015.
 41. Kumar M., Dev S., Khalid M.U. et al. The Bidirectional Link Between Diabetes and Kidney Disease: Mechanisms and Management. *Cureus.* 2023;15(9): e45615. doi: 10.7759/cureus.45615.

42. Wasilewska N., Lebensztejn D.M. Non-alcoholic fatty liver disease and lipotoxicity. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(1):1–6. doi: 10.5114/ceh.2021.104441.
43. Branković M., Jovanović I., Dukić M. et al. Lipotoxicity as the Leading Cause of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(9):5146. doi: 10.3390/ijms23095146.
44. Ren L., Cui H., Wang Y. et al. The role of lipotoxicity in kidney disease: From molecular mechanisms to therapeutic prospects. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114465. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114465.
45. Wang T.N., Chen X., Li R. et al. SREBP-1 Mediates Angiotensin II-Induced TGF- β 1 Upregulation and Glomerular Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1839–54. doi: 10.1681/ASN.2013121332.
46. Ke Q., Yuan Q., Qin N. et al. UCP2-induced hypoxia promotes lipid accumulation and tubulointerstitial fibrosis during ischemic kidney injury. *Cell Death Dis*. 2020;11(1):26. doi: 10.1038/s41419-019-2219-4.
47. Zheng K.I., Fan J.G., Shi J.P. et al. From NAFLD to MAFLD: a “redefining” moment for fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(19):2271–2273. doi: 10.1097/CM9.0000000000000981.
48. Stefan N., Häring H.U. The role of hepatokines in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(3):144–52. doi: 10.1038/nrendo.2012.258.
49. Meex R.C.R., Watt M.J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(9):509–520. doi: 10.1038/nrendo.2017.56.
50. Jensen-Cody S.O., Potthoff M.J. Hepatokines and metabolism: Deciphering communication from the liver. *Mol Metab*. 2021;44:101138. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101138.
51. Gehrke N., Schattenberg J.M. Metabolic Inflammation-A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterology*. 2020;158(7):1929–1947.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.020.
52. Mihai S., Codrici E., Popescu I.D. et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res*. 2018 Sep 6;2018:2180373. doi: 10.1155/2018/2180373.
53. Lazebnik L.B., Turkina S.V. Enterohepatocentrism as the basis of human psychosomatic pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):9–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-9-23.
Лазебник Л.Б., Туркина С.В. Энтерогапатоцентризм как основа психосоматической патологии человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(8):9–23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-9-23.
54. Raj D., Tomar B., Lahiri A., Mulay S.R. The gut-liver-kidney axis: Novel regulator of fatty liver associated chronic kidney disease. *Pharmacol Res*. 2020;152:104617. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104617.
55. Chen Y.Y., Chen D.Q., Chen L. et al. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med*. 2019;17(1):5. doi: 10.1186/s12967-018-1756-4.
56. Evenepoel P., Poesen R., Meijers B. The gut-kidney axis. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2005–2014. doi: 10.1007/s00467-016-3527-x.
57. Rukavina Mikusic N.L., Kouyoumdzian N.M., Choi M.R. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal-renal axis. *Pflugers Arch*. 2020;472(3):303–320. doi: 10.1007/s00424-020-02352-x.
58. Vaziri N.D., Goshtasbi N., Yuan J. et al. Uremic plasma impairs barrier function and depletes the tight junction protein constituents of intestinal epithelium. *Am J Nephrol*. 2012;36(5):438–43. doi: 10.1159/000343886.
59. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2012;7(3):e34026. doi: 10.1371/journal.pone.0034026.
60. Tang Z., Yu S., Pan Y. The gut microbiome tango in the progression of chronic kidney disease and potential therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2023;21(1):689. doi: 10.1186/s12967-023-04455-2.
61. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab*. 2013;17(1):49–60. doi: 10.1016/j.cmet.2012.12.011.
62. Stofan M., Guo G.L. Bile Acids and FXR: Novel Targets for Liver Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:544. doi: 10.3389/fmed.2020.00544.
63. Clifford B.L., Sedgeman L.R., Williams K.J. et al. FXR activation protects against NAFLD via bile-acid-dependent reductions in lipid absorption. *Cell Metab*. 2021;33(8):1671–1684.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2021.06.012.
64. Kim D.H., Park J.S., Choi H.I. et al. The critical role of FXR is associated with the regulation of autophagy and apoptosis in the progression of AKI to CKD. *Cell Death Dis*. 2021;12(4):320. doi: 10.1038/s41419-021-03620-z.
65. Byrne C.D. The Relationship Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(9):549–552.
66. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
67. Levey A.S., Stevens L.A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4): 622–7. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
68. O’Gorman P., Naimimohasses S., Monaghan A. et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1387–1398. doi: 10.1111/apt.15989.
69. Afshinnia F., Wilt T.J., Duval S. et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1173–83. doi: 10.1093/ndt/gfp640.
70. Schwasinger-Schmidt T.E., Elhomsy G., Paull-Forney B.G. Impact of a Community-Based Weight Loss Program on Renal Function. *Cureus* 2020; 12(5): e8101. doi: 10.7759/cureus.8101.
71. Ibrahim A.A., Althomali O.W., Atyia M.R. et al. A systematic review of trials investigating the efficacy of exercise training for functional capacity and quality of life in chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2022;54: 289–298. doi: 10.1007/s11255-021-02917-4.
72. Leehey D.J., Collins E., Kramer H.J. et al. Structured Exercise in Obese Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *Am J Nephrol*. 2016;44(1):54–62. doi: 10.1159/000447703.

73. Sun D.Q., Targher G., Byrne C.D. et al. An international Delphi consensus statement on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of chronic kidney disease. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023 Jun 1;12(3):386–403. doi: 10.21037/hbsn-22-421.
74. [Arterial hypertension in adults] Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2024. 220 p. (in Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_3 (Accessed: 05.10.2024.)
Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ 2024. ID 62. 220 с. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_3
75. Orlic L., Mikolasevic I., Lukenda V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(9–10):355–62. doi: 10.1007/s00508-014-0661-y.
76. Pelusi S., Petta S., Rosso C. et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors, Type 2 Diabetes and Fibrosis Progression: An Observational Study in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One.* 2016;11(9): e0163069. doi: 10.1371/journal.pone.0163069.
77. Zhang X., Wong G.L., Yip T.C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2022;76(2):469–482. doi: 10.1002/hep.32294.
78. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: Implications for treatment. *World J Hepatol.* 2012;4(12):327–31. doi: 10.4254/wjh.v4.i12.327.
79. Singh S., Khera R., Allen A.M. et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015;62(5):1417–32. doi: 10.1002/hep.27999.
80. Panigrahi M.K., Anirvan P. Letter to the editor: Using angiotensin-converting enzyme inhibitors to prevent liver-related events in NAFLD-Revisiting the renin-angiotensin-aldosterone system pathways. *Hepatology.* 2022;76(2): E32–E33. doi: 10.1002/hep.32432.
81. Li Y., Xu H., Wu W. et al. Clinical application of angiotensin receptor blockers in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(35):24155–24167. doi: 10.18632/oncotarget.23816.
82. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites.* 2021;11(2):73. doi: 10.3390/metabo11020073.
83. von Scholten B.J., Kreiner F.F., Rasmussen S. et al. The potential of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes and chronic kidney disease: from randomised trials to clinical practice. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221112490. doi: 10.1177/20420188221112490.
84. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(1): 22–31. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
85. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022; 400(10365): 1788–1801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
86. Tsai W.C., Hsu S.P., Chiu Y.L. et al. Cardiovascular and renal efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open.* 2022; 12(10): e060655. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060655.
87. Rong Xu, Difei Lian, Yan Xie et al. SGLT-2 Inhibitors for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2023, 28(7), 134. doi: 10.31083/j.fbl2807134.
88. Mantovani A., Petracca G., Csermely A. et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites.* 2020;11(1):22. doi: 10.3390/metabo11010022.
89. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339–52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
90. Saeed D., Reza T., Shahzad M.W. et al. Navigating the Crossroads: Understanding the Link Between Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Health. *Cureus.* 2023;15(12): e51362. doi: 10.7759/cureus.51362.
91. Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H. et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(1):47–55. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02663-3.
92. Tunncliffe D.J., Palmer S.C., Cashmore B.A. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11(11): CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub3.
93. Wang J., Chen Z., Qiu Y. et al. Statins Have an Anti-Inflammation in CKD Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Biomed Res Int.* 2022 Oct 22;2022:4842699. doi: 10.1155/2022/4842699.
94. Sanguankeo A., Upala S., Cheungpasitporn W. et al. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7): e0132970. doi: 10.1371/journal.pone.0132970.
95. Martin A., Lang S., Goeser T. et al. Management of Dyslipidemia in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(7):533–546. doi: 10.1007/s11883-022-01028-4.
96. Ho A., Kiener T., Nguyen Q.N., Le Q.A. Effect of statin use on liver enzymes and lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Lipidol.* 2024 Jul-Aug;18(4): e501-e508. doi: 10.1016/j.jacl.2024.03.003.
97. Zhou H., Toshiyoshi M., Zhao W. et al. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(26): e33981. doi: 10.1097/MD.00000000000033981.
98. Ayada I., van Kleef L.A., Zhang H. et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: a multidimensional study. *EBioMedicine.* 2023;87:104392. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104392.
99. Pastori D., Pani A., Di Rocco A. et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and

- metanalysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(2):441–451. doi: 10.1111/bcp.14943.
100. Nascimbeni F., Pellegrini E., Lugari S. et al. Statins and non-alcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis.* 2019;284:66–74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.028.
101. [Type 2 diabetes mellitus in adults]. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 2022. ID 290. (in Russ.)
Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. ID 290.
102. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166): 31–39. doi: 10.1016/S0140–6736(18)32590-X.
103. Seidu S., Kunutsor S.K., Cos X. et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018; 12(3): 265–283. doi: 10.1016/j.pcd.2018.02.001.
104. Toyama T., Neuen B.L., Jun M. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21(5): 1237–1250. doi: 10.1111/dom.13648.
105. Feng C., Wu M., Chen Z. et al. Effect of SGLT2 inhibitor on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol.* 2019; 51(4): 655–669. doi: 10.1007/s11255–019–02112–6.
106. Qiu M., Ding L.L., Wei X.B. et al. Comparative efficacy of GLP-1 RAs and SGLT2is for prevention of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020. doi: 10.1097/FJC.0000000000000916.
107. Kristensen S.L., Rørth R., Jhund P.S. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(10): 776–785. doi: 10.1016/S2213–8587(19)30249–9.