

BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC ȘI BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease

Flaviu BOB

Clinica de Nefrologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

Boala cronică de rinichi (BCR) are o incidență și o prevalență în creștere în ultimii ani, fiind asociată cu morbiditate și mortalitate crescute, dar și cu costuri ridicate pentru sistemul de sănătate. BCR cuprinde practic orice afecțiune cronică a rinichiului, care distruge progresiv populația de nefroni, și este definită ca prezența de anomalii ale structurii sau funcției renale, ce persistă peste 3 luni. Pentru diagnosticul BCR se folosesc fie funcția renală (rata de filtrare glomerulară <60ml/min) sau markeri de afectare renală (albuminurie, modificări ale sedimentului urinar, sau modificări imagistice sau histologice renale) [1]. Din punct de vedere evolutiv, BCR progresează spre fazele terminale, principalii factori de risc asociați cu progresia BCR fiind reprezentați de hiperglicemie, obezitate, dislipidemie sau hipertensiune arterială (HTA) [1].

Pe de altă parte, boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA), cea mai comună cauză de boală hepatică cronică, se asociază cu numeroase manifestări extrahepatice (boala cardiovasculară, apneea în somn, malignități etc.), dar și cu BCR [2,3].

Din punct de vedere fiziopatologic, se pune o întrebare fundamentală legată de relația dintre BCR și BFGNA, și anume dacă această relație este consecința factorilor de risc cardio-metabolici comuni (obezitate sau control inadecvat al glicemiei) sau BFGNA contribuie la dezvoltarea BCR independent de acești factori [4].

MECANISMELE IMPLICATE ÎN LEGĂTURA DINTRE BFGNA ȘI BCR

Studiile epidemiologice au arătat că obezitatea, diabetul zaharat și HTA reprezintă importanți factori de risc cardio-metabolici atât pentru BCR, cât și pentru BFGNA [5]. Mai mult, există dovezi directe că sindromul metabolic, care cuprinde obezitatea, HTA, dislipidemia și hiperglicemia, și a cărui expresie hepatică este reprezentată de BFGNA, se asociază și cu creșterea incidenței BCR [6]. Un mecanism important asociat cu sindromul metabolic este reprezentat de rezistența la insulină, exacerbată de BFGNA, rezultatul fiind stimularea dislipidemiei aterogene, care joacă un rol în dezvoltarea și progresia BCR [4].

Efectele obezității asupra rinichiului și ficatului se înregistrează nu doar prin intermediul creșterii incidenței acestor factori de risc cardio-metabolici tradiționali, ci și printr-un efect direct [7]. Obezitatea viscerală, componenta centrală implicată în producerea BFGNA, reprezintă depunerea anormală de grăsime la nivel hepatic și în alte organe, și are loc după ce se depășește capacitatea de stocare la nivelul țesutului adipos subcutanat [8]. Consecința directă a obezității viscerale asupra rinichilor este reprezentată de compresiunea renală și de dezechilibrul dintre numărul de nefroni și greutate, care determină hiperfiltrare la nivel glomerular, rezultatul fiind glomeruloscleroza [7].

Țesutul visceral adipos nu este doar expansionat, ci poate fi și inflammat, iar pe lângă rolul de depozit de grăsimi, poate fi considerat un organ endocrin care produce molecule biologice active (adipokine), ce contribuie la efectele obezității. Aceste efecte sunt la baza unor mecanisme patogenice comune cum ar fi inflamația, stresul oxidativ sau fibrogenza, implicate în afectarea ficatului și rinichiului.

Obezitatea, dar și o serie de alți triggeri (inactivitatea fizică, disbioza intestinală, dieta inadecvată, stresul, tulburările de somn, infecțiile cronice etc.) stau la baza producerii inflamației cronice sistemice [9]. Astfel, de la nivelul țesutului adipos visceral expansionat și inflammat se eliberează citokine proinflamatorii. Ficatul funcționează atât ca țintă a anomaliilor sistemice provocate de aceste molecule, cât și ca sursă de mediatori ce amplifică leziunea renală [4]. De la nivelul ficatului are loc o creștere a producției de citokine proinflamatorii (interleukina-6, TNF alfa etc.), de factori procoagulanți (inhibitor al activatorului de plasminogen-1 PAI-1), de specii reactive de oxigen (stres oxidativ) sau de alte molecule biologice active (fetuina A, leptina, FGF-21), intervenind prin intermediul acestora în afectarea rinichiului [10,11].

Un alt factor care are un rol atât în patogeneza BFGNA cât și a BCR este reprezentat de microbiota intestinală. Ficatul este extrem de expus la modificările microbiotei intestinale, componentele bacteriene și diferiții metaboliți (lipopolizaharide, increte, metanol, acizi grași cu lanț scurt) produși de microbiotă au un impact negativ asupra ficatului, favorizând astfel producerea BFGNA [10,12]. De asemenea, disbioza intestinală este responsabilă de producția unor toxine uremice, sau unor metaboliți nefrotocici care au potențialul de a induce sau stimula progresia bolii de rinichi [13]. Mai mult, în BCR, ureea care ajunge la nivel intestinal este metabolizată în hidroxid de amoniu, rezultatul fiind stimularea disbiozei și creșterea permeabilității intestinale [14].

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRA) joacă un rol important în patogenia BCR, dar și al BFGNA. Adipocitele exprima componente ale SRA contribuind cu până la 30% din nivelul circulant de renină, enzimă de conversie sau angiotensină 2. La nivel hepatic, angiotensina 2 stimulează rezistența la insulină, lipogeneza *de novo*, producția de citokine proinflamatorii (IL-6) sau profibrotice (TGFbeta). La nivel renal activarea SRA stimulează glomeruloscleroza prin intermediul vasoconstricției la nivelul arteriolei eferente, care determină hiperfiltrare la nivel glomerular [11].

Mecanisme genetice au fost, de asemenea, incriminate în afectarea concomitentă a ficatului și rinichilor,

astfel există date care arată că polimorfismul genei PNPLA3 rs738409 este asociat cu fibroza hepatică progresivă, și cu scăderea funcției renale, independent de factorii de risc asociați. Dacă această asociere va fi confirmată, implicațiile clinice ar fi legate de identificarea pacienților cu risc de a dezvolta atât BFGNA, cât și BCR [14].

DOVEZI CLINICE ALE CONEXIUNII HEPATO-RENALE

Prezența factorilor de risc comuni, dar și a mecanismelor patogenice enumerate, ar indica o creștere a prevalenței și/sau incidenței BCR la pacienții cu BFGNA. Au fost efectuate o serie de studii care încercă să dovedească această legătură.

Prevalența BCR este mai crescută la pacienții cu BFGNA (15-32%) comparativ cu grupul de control (4.5-9%), atât la diabetici [15-17], cât și la populația generală [18, 19, 20], inclusiv la copii [21]. Există însă și studii care infirmă asocierea dintre afectarea renală și cea hepatică [22, 23]. Intr-o metaanaliză efectuată pe 33 de studii, Musso și colab. au evidențiat că prezența BFGNA se asociază cu creșterea riscului prevalenței BCR (OR 2,12, 95% CI 1,69-2,66), de asemenea, severitatea BFGNA se asociază cu stadiul BCR [24].

În ceea ce privește incidența BCR, aceasta pare să fie crescută la pacienții cu BFGNA, atât la diabetici [25], cât și la nondiabetici [26-28]. O metaanaliză recentă, publicată de Mantovani și colab., demonstrează o creștere cu 40% a riscului pe termen lung de a dezvolta BCR la pacienții cu BFGNA [29].

Prezența steatohepatitei nonalcoolice (NASH) se asociază cu o creștere atât a prevalenței (OR 2,53, 95% CI 1,58-4,05), cât și a incidenței (HR 2,12, 95% CI 1,42-3,17) BCR comparativ cu pacienții cu steatoză simplă [25].

Cu toate că dovezile prezentate par numeroase, există anumite limitări ale acestor studii, neputându-se din acest motiv stabili o relație directă de cauzalitate între prezența BFGNA și a BCR. Astfel studiile sunt în marea majoritate observaționale, retrospective; definițiile folosite pentru afectarea hepatică (ecografică, histologică sau biochimică) sau renală (eRFG, albuminurie sau creatinina serică) nu sunt uniforme. De asemenea, nu toate studiile ajustează rezultatele la toți factorii de risc, făcând astfel dificilă interpretarea rezultatelor.

STRATEGII TERAPEUTICE

În ciuda absenței unor dovezi clare în ceea ce privește cauzalitatea dintre BFGNA și BCR, asocierea acestor două afecțiuni poate indica abordarea unor strategii terapeutice, care să se adreseze deopotrivă ficatului, cât și rinichiului.

În acest sens, principala indicație în BFGNA, care se referă la modificarea stilului de viață, tradusă prin dietă și exercițiu fizic, este benefică și în BCR, în sensul îmbunătățirii prognosticului acestor pacienți [1, 30]. O analiză post-hoc a unui studiu efectuat la pacienți cu steatohepatită nonalcoolică a arătat că îmbunătățirea aspectului histologic hepatic după adoptarea măsurilor de modificare a stilului de viață, s-a însoțit și de îmbunătățirea funcției renale [31].

În ceea ce privește blocarea SRA, care am arătat că intervine în patogenia celor două afecțiuni, este recomandată ca primă linie de tratament al hipertensiunii arteriale la pacienții cu BCR, nu doar datorită controlului tensiunii, ci în special datorită efectului nefroprotector [32]. De asemenea, există studii care arată că în BFGNA blocarea SRA reduce activitatea bolii, necroinflamația sau stadiul fibrozei [33]. Într-un studiu efectuat pe pacienți cu BCR, s-a demonstrat că administrarea de inhibitori de enzimă de conversie (IECA) sau blocați ai receptorilor de angiotensină 2 (BRA) a dus la o scădere a rigidității hepatice, comparativ cu subiecții netratați [34].

CONCLUZII

După cum am arătat există numeroase dovezi despre asocierea celor două afecțiuni, dar legătura cauzală nu este demonstrată, fiind nevoie de studii suplimentare pentru a dovedi dacă BFGNA este un factor de risc pentru apariția sau progresia BCR [2]. De asemenea, nu se poate afirma cu certitudine dacă BFGNA are valoare prognostică în stratificarea riscului de BCR [35].

În ciuda absenței până la ora actuală a dovezii cauzalității dintre cele două afecțiuni, asocierea lor frecventă impune, totuși, recomandarea de folosire cu grijă a medicației nefrotice la pacienții cu BFGNA. De asemenea, se recomandă screening-ul anual în vederea depistării timpurii a BCR la pacienții cu BFGNA, screening care ar trebui să cuprindă: estimarea ratei de filtrare glomerulară și raportul albumină/creatinină urinară [36]. De asemenea, s-ar impune screening-ul pentru

BFGNA la pacienții diagnosticați cu BCR, deși în acest sens nu există încă ghiduri specifice [3].

BIBLIOGRAFIE

1. 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.
2. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2020 Jan 30:154170.
3. Tariq R, Axley P, Singal AK. Extra-Hepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review. *J Clin Exp Hepatol.* 2020 Jan-Feb;10(1):81-87.
4. Targher G, Chonchol M, Zoppini G, Abaterusso C, Bonora E. Risk of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Is there a link? *Journal of Hepatology* 2011;54:1020-1029.
5. Kachur S, Lavie CJ, de Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med.* 2017 Jun;108(3):212-228.
6. DeBoer MD, Filipp SL, Musani SK, Sims M, Okusa MD, Gurka M. Metabolic Syndrome Severity and Risk of CKD and Worsened GFR: The Jackson Heart Study. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(2):555-567.
7. Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 Feb 18;7:75-88.
8. Boutari C, Mantzoros CS. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD. *Metabolism.* 2020;103:154028.
9. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, Ferrucci L, Gilroy DW, Fasano A, Miller GW, Miller AH, Mantovani A, Weyand CM, Barzilai N, Goronzy JJ, Rando TA, Effros RB, Lucia A, Kleinstreuer N, Slavich GM. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822-1832.
10. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Molec Sci.* 2016;17:562.
11. Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Amer Soc Nephrol.* 2010;21(3):406-412.
12. Safari Z, Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(8):1541-1558.
13. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *J Hepatol.* 2020.
14. Chaves LD, McSkimming DI, Bryniarski MA, Honan AM, Abyad S, Thomas SA, Wells S, Buck M, Sun Y, Genco RJ et al. Chronic kidney disease, uremic milieu, and its effects on gut bacterial microbiota dysbiosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315:F487-502.
15. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C et al. Nonalcoholic 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;51:444-450.
16. Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341-1348.
17. Hwang ST, Cho YK, Yun JW, Park JH, Kim HJ, Park DI et al. Impact of NAFLD on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. *Intern Med J* 2010;40:437-442.
18. Yasui K, Sumida Y, Mori Y, Mitsuyoshi H, Minami M, Itoh Y et al. Non-alcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism* 2010.
19. Yun KE, Shin CY, Yoon YS, Park HS. Elevated alanine aminotransferase levels predict mortality from cardiovascular disease and diabetes in Koreans. *Atherosclerosis* 2009;205:533-537.
20. Machado, M.V.; Gonçalves, S.; Carepa, F.; Coutinho, J.; Costa, A.; Cortez-Pinto, H. Impaired renal function in morbid obese patients with

- non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012;32:241-248.
21. Pacifico L, Bonci E, Andreoli GM, Di Martino M, Gallozzi A, De Luca E, Chiesa C. The Impact of non-alcoholic fatty liver disease on renal function in children with overweight/obesity. *Int J Mol Sci.* 2016;17.
 22. Manco M, Ciampalini P, DeVito R, Vania A, Cappa M, Nobili V. Albuminuria and insulin resistance in children with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1211-1217.
 23. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS et al. Gamma-glutamyl-transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk. The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:127-133.
 24. Musso, G.; Gambino, R.; Tabibian, J.H.; Ekstedt, M.; Kechagias, S.; Hamaguchi, M.; Hultcrantz, R.; Hagström, H.; Yoon, S.K.; Charatcharoenwithaya, P.; et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014, 11, e1001680.
 25. Targher G, Chonchol M, Bertolini L, Rodella S, Zenari L, Lippi G et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with non-alcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1564-1570.
 26. 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;57:569-576.
 27. Lee DH, Jacobs DR, Gross M, Steffes M. Serum gamma-glutamyl-transferase was differently associated with microalbuminuria by status of hypertension and diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Clin Chem* 2005;51:1185-1191.
 28. 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;53:71-77.
 29. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2018;79:64-76.
 30. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2014 Sep;64(3):383-93.
 31. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Villa- Jimenez O, Lazo-Del Vallin S, Diago M, Adams LA, Romero-Gomez M, Chalasani N. 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;45:332-344.
 32. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;138(17):e426-e483.
 33. Hirata, T.; Tomita, K.; Kawai, T.; Yokoyama, H.; Shimada, A.; Kikuchi, M.; Hirose, H.; Ebinuma, H.; Irie, J.; Ojio, K.; et al. Effect of telmisartan or losartan for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int. J. Endocrinol.* 2013;58:7140.
 34. Orlic, L.; Mikolasevic, I.; Lukenda, V.; Anic, K.; Jelic, I.; Racki, S. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system blockers in the patients with chronic kidney disease. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2015;127:355-362.
 35. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol.* 2015;62:S47-S64.
 36. Wattacheril J. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2020;49(1):141-149.