

综述

肾小管脂毒性在糖尿病肾病发病机制中的研究进展

倪雪¹, 陈轻获², 蔡珂丹^{2*}⁽¹杭州医学院基础医学与法医学院, 杭州 310000; ²宁波市第二医院肾内科, 宁波 315000)

摘要: 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的重要并发症, 是终末期肾病的重要病因。DN患者常伴脂质代谢紊乱。脂代谢紊乱可致肾小管内脂质分布异常, 引起肾脏脂肪堆积、脂滴积累、肾小管损伤等一系列“脂毒性”现象, 进而诱发DN肾脏炎症、纤维化等病理改变。作为肾脏中的高耗能结构, 肾小管脂代谢产能对维持其正常生理功能具有重大意义。脂质能量代谢在DN发病机制中发挥不可或缺的作用, 本文从胆固醇代谢引起DN肾小管脂毒性、脂肪酸代谢引起DN肾小管脂毒性、脂代谢异常在肾小管与肾小球间的“串扰”作用以及肾小管脂毒性靶向药物治疗等方面进行阐述, 旨在为今后临床防治DN新角度与新方案的提出提供参考。

关键词: 糖尿病肾病; 肾小管; 脂毒性; 脂质代谢; 靶向治疗

Research progress of renal tubular lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic nephropathy

NI Xue¹, CHEN Qinghuo², CAI Kedan^{2*}⁽¹School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310000, China;²Department of Nephrology, Ningbo NO.2 Hospital, Ningbo 315000, China)

Abstract: Diabetic nephropathy (DN) is an important complication of diabetes mellitus and an important cause of end-stage renal disease. Patients with DN often have disorders of lipid metabolism. Disorders of lipid metabolism can lead to abnormal distribution of lipids in renal tubules, causing a series of “lipotoxic” phenomena such as renal fat accumulation, lipid droplet accumulation and tubular damage, which in turn induce DN kidney inflammation, fibrosis and other pathological changes. As a high energy-consuming structure in the kidney, lipid metabolic capacity is of great importance to maintain its normal physiological function. The role of lipid energy metabolism on DN and its mechanism of action are described in this paper from cholesterol metabolism-induced DN tubular lipotoxicity, fatty acid metabolism-induced DN tubular lipotoxicity, the role of abnormal lipid metabolism in the “crosstalk” between tubules and glomeruli, and the targeted drug therapy for tubular lipotoxicity, aiming to provide a reference for the new angle and new scheme of clinical prevention and treatment of DN in the future.

Key Words: diabetic nephropathy; renal tubule; lipotoxicity; lipid metabolism; targeted therapy

收稿日期: 2023-04-01

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LY20H050005); 浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY283, 2020KY851); 宁波市公益基金项目(2019C50084); 省市共建医学重点学科(2022-S03)

第一作者: E-mail: nx13736837656@163.com

*通信作者: E-mail: caikedan_1983@126.com

当前,糖尿病(diabetes mellitus, DM)已成为全球性公共卫生疾病。国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)估计2021年全球有5.37亿成年人(20~79岁)患糖尿病,即每10人中就有1人患糖尿病。预计到2030年,患病人数将上升至6.43亿,2045年将上升至7.83亿^[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为DM常见并发症,患病率呈明显上升趋势,现已成为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要病因^[2]。深入了解DN发病机制,对于其防治具有重要意义。

脂质与生物能量成为糖尿病相关的热门研究话题。近年来,出现了“糖尿病肾小管病变”的概念——肾小管能量需求高,并依赖有氧代谢,进而容易受到代谢紊乱的影响^[3]。DN患者伴有高脂血症,表现为胆固醇代谢、脂肪酸代谢异常、脂毒性,进而引起“脂质肾毒性”,促使细胞凋亡,可见脂类在DN病理生理机制中发挥重要作用。因此,本综述重点以肾小管脂毒性为中心阐述DN的发病机制,并讨论针对肾小管脂代谢紊乱的靶向药物治疗,为今后临床治疗DN的新视角、新思路和新方法提供参考。

1 肾小管脂毒性

肾小管具有滤过、重吸收水和溶质的作用,该功能主要依赖高度的能量需求与氧化代谢。脂类作为人体内最丰富的能量来源,对支持肾小管正常工作具有重要意义。DN患者血脂代谢失调,出现脂肪积聚于非脂肪组织;而肾脏脂毒性相关机理研究显示,肾内皮细胞、足细胞和近端肾小管上皮细胞(proximal tubular epithelial cell, PTEC)的脂肪生成增加、分解减少,产生脂毒性作用,会造成肾损伤等一系列病理状态^[4]。目前研究发现,脂质肾毒性与自噬功能缺陷、内质网应激、炎症反应及表观遗传修饰等多种机制间互相交错,进一步丰富了“脂质肾毒性学说”^[5]。

当前,肾小管脂毒性的机制研究已成为热点,肾小管病理生理改变对DN进展具有显著影响,一定程度上支持“脂质肾毒性”理论。据报道,与DM相关的脂代谢紊乱确实会导致早期DN肾功能障碍的发生^[6]。多项研究证实,DM患者及诱导的DM动物体内肾小管脂质堆积,以脂滴形式贮存并

异位蓄积于肾脏或其他组织器官,从而发生异位脂肪沉积(ectopic fat deposition, ELD)现象,导致细胞代谢失调,无法维持胞内稳态^[7]。同时,合成脂质基因增加或脂质氧化基因减少也能引起脂质累积^[8]。肾小管敏感性较高,易受脂质沉积与脂类代谢产物影响,多途径诱导肾小管损伤,形成肾小管脂毒性。由此说明,血脂异常和脂质肾毒性不仅是肾脏疾病的后果,也可能是肾脏疾病的原因^[9]。

脂毒性代表一种病理现象,具有异常脂质积累的特征,胞内细胞器出现炎症、间质纤维化、氧化应激等损伤性特征,进而加速肾功能障碍。Schelling等^[10]研究发现,游离脂肪酸和长链脂酰辅酶A在细胞内积累超过肾小管细胞代谢和储存阈值的水平可导致脂质诱导的细胞凋亡(脂质凋亡),造成肾小管萎缩。此外,脂质超负荷刺激自噬,修复血浆和细胞器膜,进而维持PTEC的完整性^[11]。但胞内细胞器若出现过量脂质堆积与超负荷,可能导致内质网和溶酶体应激、线粒体功能障碍等,使细胞自噬异常改变,造成细胞不同程度凋亡、死亡,从而损伤肾细胞^[9,12],肾脏病变加重, DN加速进展。

2 糖尿病肾病肾小管脂毒性

在DM患者和DM动物模型的体内外研究中,均已建立起肾小管脂质毒性与DN之间的联系^[13]。肾脏脂肪变性已成为DN发病机制的一个关键触发因素;然而,脂质肾毒性的分子机制仍不清楚^[14]。基于脂类与生物能量代谢对机体的动态平衡作用,脂肪酸和胆固醇代谢已被证明会导致DM患者代谢组织中的脂质毒性损伤^[15],包括胆固醇、脂肪酸、磷脂在内的脂类成分和肾小球变化可能会影响肾小管细胞功能^[16]。

2.1 胆固醇代谢引起DN肾小管脂毒性

DN患者常伴有高脂血症,表现为血脂代谢紊乱,如血浆脂质水平显著变化,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等生化指标升高及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低^[17]。Gong等^[18]研究发现,大量2型糖尿病患者

者中,高TG水平是DN发展的危险因素,严格控制TG可能延缓DN的发生。一项20例患者参与的队列Meta分析表明,DN患者具有高LDL-C和/或低HDL-C水平特征^[19]。可见血脂异常在DN中起着至关重要的作用。

胆固醇作为脂肪类固醇中的重要组成部分,发生全身性、系统性或局部代谢的异常会在一定程度上影响慢性肾脏病、DN的发展^[16],主要表现为胆固醇沉积。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGCR)是胆固醇合成过程中的关键酶。在缺血/再灌注诱导的小鼠模型中发现,可经多种途径激活HMGCR基因,HMGCR活性升高会促进胆固醇合成^[20],导致机体肾脏胆固醇负荷,可能异位沉积于肾小管,引起脂质毒性。

Su等^[21]研究人员经血清生化指标和免疫组化观察到,在DN大鼠模型的肾脏中,血清TG和TC含量增加,肾小管异位脂滴沉积增加,即脂肪分化相关蛋白(一种重要的脂滴表面蛋白,其主要在肾小管中表达)增加,另有肾组织系膜增生现象。另一项研究同样在2型DN患者和db/db小鼠的肾脏中观察到脂质堆积,且主要位于近端肾小管内^[22]。可见,DN患者存在脂质代谢失衡现象,且肾小管病变不仅局限于脂质堆积,还会发生肾间质损伤、小管炎症和/或纤维化等病变。

DN脂代谢失调取决于胆固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs)途径,其中SREBP-2是胆固醇合成的主调节因子,介导胆固醇进入DN患者肾脏,使其合成、滞留,进而升高组织胆固醇并促进肾损伤。Xu等^[23]经体外高糖培养细胞确定1,25-二羟基维生素D3为脂滴积聚和过量胆固醇合成的关键因素,其通过下调SREBPs的表达抑制大鼠肾小管内的脂质积累。该发现可能对临床上研究维生素D在DM、DN中的潜在疗效具有一定意义。

胆固醇外排由特定的蛋白质载体所执行的水膜扩散和运输机制来实现,其在一定程度上亦能导致脂质累积。一项体外研究表明,DN小鼠ABCA1、ABCG1和SR-BI(三种胆固醇转运蛋白)表达降低并减少胆固醇外排,造成胆固醇在肾小管沉积,损伤PTEC^[24]。诸多研究均已证实,DN患者

与小鼠肾脏中存在胆固醇过量堆积的现象^[25,26]。高血糖可导致LDL受体途径失调,破坏胆固醇动态平衡,从而导致胆固醇过度摄取、沉积,肾小管脂质积聚,泡沫细胞形成和肾脏损伤^[27],促进DN进展,可见该途径对维持血浆和细胞内胆固醇稳态具有重要作用。随着DN发展至ESRD,患者会表现出更多的胆固醇吸收、炎症标志物水平升高和脂质异常^[28]。

上述可见,胆固醇合成摄取增加或外排减少都可能导致胆固醇异位沉积于肾小管,造成肾小管损伤,影响DN发展。

2.2 脂肪酸代谢引起DN肾小管脂毒性

肾小管在肾脏能量代谢中扮演了重要角色,其中肾小管上皮细胞(tubular epithelial cell, TECs)主要依赖脂肪酸(fatty acids, FAs)作为其能量来源。脂质肾小管将脂肪酸氧化(fatty acid oxygen, FAO)作为其首选的代谢途径,因为脂肪酸代谢能产生比葡萄糖氧化代谢更多的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)^[29]。脂肪酸代谢的首要步骤是从胞外摄取脂肪酸,其中涉及清道夫受体CD36、脂肪酸结合蛋白等在内的多种脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport proteins, FATPs)^[8]。Su等^[30]在CD36转基因DN小鼠中发现,肾脏高表达CD36,并观察到肾小管中脂质积累增加。然而,有研究数据表明,CD36不介导DN的近端小管脂肪毒性或肾小管萎缩^[13]。因此,CD36在肾小管不同构成部分中的作用有待进一步探讨研究。

脂肪酸 β -氧化是供能的主要方式,若FAO受损或减少,肾小管中包括脂质在内的物质代谢将受到影响,可能导致脂类沉积,损害肾脏。有研究表明,在高血糖条件下,腺苷酸活化蛋白激酶(monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活性降低,FAO相关基因下调,脂肪酸 β -氧化减少,DN患者出现胰岛素抵抗,ATP消耗增加,最终引起FAO障碍、线粒体氧化磷酸化功能障碍及ROS产生增加,细胞内脂质累积^[7]。在DM小鼠模型中观察到,碳水化合物反应元件结合蛋白、SREBPs及其下游靶基因Fas和乙酰辅酶A羧化酶在肾细胞中上调,最后出现肾小管脂质聚集^[8]。

线粒体作为细胞重要的“产能工厂”,与DN能量代谢也有密切联系。近端肾小管线粒体丰

富,以满足肾脏高能需求,维持肾功能正常运转。肾小管线粒体对燃料供应减少和对氧气的需求增加(即失衡)是DM肾小管病变的关键病理机制之一^[31]。部分DN患者中后期表现为肾脏纤维化。有相关研究也证实了能量代谢与该病理特征之间的关系,抑制FAO在TECs中引起ATP耗竭、细胞死亡和胞内脂质沉积,经处理后恢复脂肪酸代谢可保护小鼠免受肾小管间质纤维化^[32]。

由此可见,脂肪酸摄取、氧化、合成异常及线粒体紊乱等引起的能量代谢障碍均可能导致游离脂肪酸增加、脂质沉积、肾小管受损,产生脂毒性效应。因此,对脂质能量代谢的相关靶点进行干预可能成为预防DN的一种新手段。

3 肾小管与肾小球间的“串扰”

肾小管和肾小球损伤是DN早期发生发展的关键环节,其中,对TECs与肾小球内皮细胞(glomerular endothelial cells, GECs)的研究颇多。Chen等^[33]提出“管-球关系”,即肾小球-管平衡和肾小管-球反馈可能部分参与了DN的进展。近年来新出现了“串扰”(crosstalk)一词,TECs和GECs在生理解剖中距离较近,且具有信号通路交叉,因此两者可能容易发生“串扰”现象。肾小管细胞能通过钠-葡萄糖共转运蛋白-2(sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2)、腺苷、ATP等改变影响肾小球结果与功能,包括高滤过现象。而受损的GECs会减少肾小管的血液供应,导致TECs损伤加剧^[33]。大规模临床试验表明,SGLT-2能够增加肾小管重吸收和超滤,进一步推动“肾小管中心论”的出现^[34]。在病理状态下,肾小球滤过屏障受损,允许白蛋白结合的脂肪酸滤过和暴露于近端小管膜,随后的FATP2依赖性脂肪酸摄取导致PTEC凋亡与近端小管萎缩^[13]。如前所述,脂肪酸及其代谢物(如长链脂酰辅酶A)积累导致脂毒性,以“管-球”串扰方式进一步引起肾损伤。腺苷1型受体在肾小球与近端小管等处广泛存在,但Tian等^[35]经体内外研究发现,此受体在DN肾小管间质损伤中不依赖于肾小管-球反馈,并能通过调节肾小管周围微环境保护DN肾小管间质脂质沉积与纤维化,可见该受体为DN的防治又提供了一个新的研究角度。

除“管-球”间存在串扰外,肾脏内各细胞器间也有类似现象。有研究表明,在高糖条件下从PTEC释放的烟酰胺单核苷酸能够扩散到肾小球并诱导足细胞足突消失^[36]。肾脏内异常的细胞器“串扰”,在脂质代谢交替(脂毒性)介导的管状炎症中也起到重要作用^[37]。脂质信号传导1-磷酸鞘氨醇被证明在DN肾小管和肾小球等肾细胞中表达,且与转化生长因子- β 有一定相关性,其升高会引起DN炎症和纤维化的发生^[38]。此外,线粒体、细胞核、内质网和过氧化物酶体之间也存在一定“串扰”现象,它们均会影响细胞功能。

可见,肾脏中存在多种“串扰”。然而,该现象在“管-球关系”中很鲜见,且集中于肾小管脂代谢的研究并不深入,大多叙述DN炎症、氧化应激、肾纤维化病理状态。因此,未来需构建更多肾脏图谱,了解肾结构、肾细胞间的“串扰”,找到DN潜在的干预靶点。

4 肾小管脂毒性靶向药物治疗

近年来,随着对肾脏脂毒性的深入研究,越来越多的药物被开发与利用。肾小管内脂质沉积与人体内多种信号相关,涉及过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)、AMPK等途径。截至目前,已有不少研究人员在DN发病机制相关的多种细胞因子、基因、信号通路基础上开发出了靶向脂毒性的新药。

4.1 贝特类药物

贝特类药物是高血脂病患常见药,可有效调节体内的脂肪代谢失调现象。PPAR- α 作为主要的药理学激动剂,能促进脂肪酸在不同生理过程中的降解和转化,从而达到缓解脂毒性的理论效果。有研究表明,PPAR- α 激动剂非诺贝特能够诱导肾脏FAO增强^[39],DM患者蛋白尿减少,在DN肾小管脂质代谢和能量代谢方面起作用。此外,非诺贝特可改善肾脂毒性诱导的细胞凋亡,其通过AMPK/FOXA2/MCAD途径发挥作用^[40]。

4.2 他汀类药物

他汀类药物是功效较全面的调脂药。临床试验表明,他汀类药物在降低脂质和预防终末期慢性肾脏疾病方面具有积极作用^[41]。在肥胖小鼠中实

验发现,经普伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀等多种他汀类药物治疗后均能改善近端小管脂质积累与肾小球肥大,使肾单位表达增加^[42]。但他汀类对DN的影响目前尚不清楚。

4.3 SGLT-2抑制剂

如前所述, SGLT-2主要位于近端小管顶膜上,抑制SGLT-2蛋白表达可减少肾脂质积累^[43]。近年来, SGLT-2抑制剂在糖尿病及其并发症研究领域十分热门,现被公认为DN和肾小球滤过率 $>25\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 患者的标准治疗手段,并辅助血糖控制和肾素-血管紧张素-醛固酮拮抗剂进行治疗^[13]。有研究证明, SGLT-2抑制剂伊格列净可预防肾小管ELD,且通过脂质代谢改善内质网应激和肾脏小管凋亡^[44];恩格列净可通过PPAR γ /CD36途径改善高脂诱导的小鼠肾脂毒性与炎症^[43];研究证实,达格列净治疗可增加高血压糖尿病小鼠肾皮质膜组分,并改变近端小管细胞中脂筏的密度^[45]。通过药物治疗改变脂质成分构比能否在一定程度上缓解脂质紊乱,或许是一个新的研究角度,值得进一步思考与探究。另外, Thongnak等^[46]在动物实验中发现,达格列净联合他汀类药物(阿托伐他汀)治疗可改善高脂高糖诱导的胰岛素抵抗、脂肪生成和脂毒性相关的肾脏氧化应激、炎症、纤维化和细胞凋亡,使肾功能障碍恢复。因此,合理的药物联合使用发挥协同效应,可能是临床防治DN的新方案。

此外,药物研究还发现,利拉鲁肽通过促进AMPK磷酸化来抑制脂质合成并促进脂肪分解,以减轻DN肾异位脂质沉积^[21]。姜黄素通过AMPK和核因子E2相关因子2信号通路抑制肾脂质积累和氧化应激来发挥肾保护作用^[47]。PCSK9Q β -003是一种针对蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型的治疗性疫苗,可以通过调节FAO来改善肾脂质积累与肾纤维化^[48]。

由此可见,靶向脂质超负荷药物开发的领域愈发广泛,调节肾脏脂代谢的药物研究已取得一些进展,如上述提及的非诺贝特经典降脂药物和SGLT-2抑制剂等新型药物。然而,可用于改善肾脏脂毒性的药物仍然有限,绝大部分为分子靶向激动剂或抑制剂,尚未进入临床应用。

5 总结与展望

综上,肾小管脂质代谢异常导致DN发生。尽管脂毒性在多种肾脏疾病中发挥作用得到公认,但其在DN中的具体机制尚未阐明。本文着重强调了胆固醇与脂肪酸代谢对肾小管脂毒性的潜在影响,并简要阐述了肾内各细胞器之间的“串扰”现象对DN的作用,总结了目前临床上靶向脂质毒性的防治药物。由于DN发病机理复杂多样,不同患者表现出的病理变化各具特征,且临床研究间存在差异(包括研究对象不同或样本量不足、选定人群有限等),当前对DN的防治仍具有一定挑战性。因此,尽早针对肾小管进行疾病预防与治疗是一个充满前景的研究方向。今后,应加强糖尿病肾病的潜在作用机理研究,结合社会、经济、生态等多重效益,寻找创新性治疗靶点,为科研与临床提供新思路,强调个性化医疗、精准化医疗,以延缓DN进展。

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119
- [2] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032-2045
- [3] Shen S, Ji C, Wei K. Cellular senescence and regulated cell death of tubular epithelial cells in diabetic kidney disease. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 924299
- [4] Pan X. The roles of fatty acids and apolipoproteins in the kidneys. *Metabolites*, 2022, 12(5): 462
- [5] Kang S, Zhang X. Research progress in mechanism of lipid nephrotoxicity. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2022, 44(5): 914-918
- [6] Hou B, He P, Ma P, et al. Comprehensive lipidome profiling of the kidney in early-stage diabetic nephropathy. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 359
- [7] Wang H, Zhang S, Guo J. Lipotoxic proximal tubular injury: a primary event in diabetic kidney disease. *Front Med*, 2021, 8: 751529
- [8] Thongnak L, Pongchaidecha A, Lungkaphin A. Renal lipid metabolism and lipotoxicity in diabetes. *Am J Med Sci*, 2020, 359(2): 84-99
- [9] Lin PH, Duann P. Dyslipidemia in kidney disorders: perspectives on mitochondria homeostasis and therapeutic

- opportunities. *Front Physiol*, 2020, 11: 1050
- [10] Schelling JR. Tubular atrophy in the pathogenesis of chronic kidney disease progression. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(5): 693-706
- [11] Yamamoto T, Takabatake Y, Minami S, et al. Eicosapentaenoic acid attenuates renal lipotoxicity by restoring autophagic flux. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1700-1713
- [12] Szeto HH, Liu S, Soong Y, et al. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int*, 2016, 90(5): 997-1011
- [13] Schelling JR. The contribution of lipotoxicity to diabetic kidney disease. *Cells*, 2022, 11(20): 3236
- [14] Cansby E, Caputo M, Gao L, et al. Depletion of protein kinase STK25 ameliorates renal lipotoxicity and protects against diabetic kidney disease. *JCI Insight*, 2020, 5(24): e140483
- [15] Mitrofanova A, Fontanella AM, Merscher S, et al. Lipid deposition and metaflammation in diabetic kidney disease. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 55: 60-72
- [16] Wahl P, Ducasa GM, Fornoni A. Systemic and renal lipids in kidney disease development and progression. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(6): F433-F445
- [17] Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(9): 771-782
- [18] Gong L, Wang C, Ning G, et al. High concentrations of triglycerides are associated with diabetic kidney disease in new-onset type 2 diabetes in China: findings from the China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study. *Diabetes Obesity Metab*, 2021, 23(11): 2551-2560
- [19] Jiang W, Wang J, Shen X, et al. Establishment and validation of a risk prediction model for early diabetic kidney disease based on a systematic review and meta-analysis of 20 cohorts. *Diabetes Care*, 2020, 43(4): 925-933
- [20] Naito M, Bomszyk K, Zager RA. Renal ischemia-induced cholesterol loading: Transcription factor recruitment and chromatin remodeling along the HMG CoA reductase gene. *Am J Pathol*, 2009, 174(1): 54-62
- [21] Su K, Yi B, Yao B, et al. Liraglutide attenuates renal tubular ectopic lipid deposition in rats with diabetic nephropathy by inhibiting lipid synthesis and promoting lipolysis. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104778
- [22] Yang W, Luo Y, Yang S, et al. Ectopic lipid accumulation: potential role in tubular injury and inflammation in diabetic kidney disease. *Clin Sci*, 2018, 132(22): 2407-2422
- [23] Xu M, Jiang F, Li B, et al. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alleviates high glucose-induced lipid accumulation in rat renal tubular epithelial cells by inhibiting SREBPs. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 15211-15221
- [24] Tsun JG, Yung S, Chau MK, et al. Cellular cholesterol transport proteins in diabetic nephropathy. *PLoS One*, 2014, 9(9): e105787
- [25] Merscher-Gomez S, Guzman J, Pedigo CE, et al. Cyclodextrin protects podocytes in diabetic kidney disease. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3817-3827
- [26] Ducasa GM, Mitrofanova A, Mallela SK, et al. ATP-binding cassette A1 deficiency causes cardiolipin-driven mitochondrial dysfunction in podocytes. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3387-3400
- [27] Zhang Y, Ma KL, Ruan XZ, et al. Dysregulation of the low-density lipoprotein receptor pathway is involved in lipid disorder-mediated organ injury. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(5): 569-579
- [28] Reiss AB, De Leon J. Special issue on “advances in cholesterol and lipid metabolism”. *Metabolites*, 2022, 12(8): 765
- [29] Gewin LS. Sugar or fat? Renal tubular metabolism reviewed in health and disease *Nutrients*, 2021, 13(5): 1580
- [30] Su W, Cao R, He YC, et al. Crosstalk of hyperglycemia and dyslipidemia in diabetic kidney disease. *Kidney Dis*, 2017, 3(4): 171-180
- [31] Yao L, Liang X, Qiao Y, et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic tubulopathy. *Metabolism*, 2022, 131: 155195
- [32] Kang HM, Ahn SH, Choi P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med*, 2015, 21(1): 37-46
- [33] Chen SJ, Lv LL, Liu BC, et al. Crosstalk between tubular epithelial cells and glomerular endothelial cells in diabetic kidney disease. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12763
- [34] Duan S, Lu F, Song D, et al. Current challenges and future perspectives of renal tubular dysfunction in diabetic kidney disease. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 661185
- [35] Tian D, Li J, Zou L, et al. Adenosine A1 receptor deficiency aggravates extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy through disturbance of peritubular microenvironment. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 5584871
- [36] Hasegawa K, Wakino S, Simic P, et al. Renal tubular Sirt1 attenuates diabetic albuminuria by epigenetically suppressing Claudin-1 overexpression in podocytes. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1496-1504
- [37] Inagi R. Organelle stress and metabolic derangement in kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1723
- [38] Yaghobian D, Don AS, Yaghobian S, et al. Increased sphingosine 1-phosphate mediates inflammation and fibrosis in tubular injury in diabetic nephropathy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(1): 56-66
- [39] Martin WP, Nair M, Chuah YHD, et al. Dietary restriction

- and medical therapy drives PPAR α -regulated improvements in early diabetic kidney disease in male rats. *Clin Sci*, 2022, 136(21): 1485-1511
- [40] Tang C, Deng X, Qu J, et al. Fenofibrate attenuates renal tubular cell apoptosis by up-regulating MCAD in diabetic kidney disease. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 1503-1514
- [41] Hager MR, Narla AD, Tannock LR. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(1): 29-40
- [42] Gotoh K, Masaki T, Chiba S, et al. Effects of hydrophilic statins on renal tubular lipid accumulation in diet-induced obese mice. *Obesity Res Clin Pract*, 2013, 7(5): e342-e352
- [43] Huang CC, Chou CA, Chen WY, et al. Empagliflozin ameliorates free fatty acid induced-lipotoxicity in renal proximal tubular cells via the PPAR γ /CD36 pathway in obese mice. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12408
- [44] Hosokawa K, Takata T, Sugihara T, et al. Ipragliflozin ameliorates endoplasmic reticulum stress and apoptosis through preventing ectopic lipid deposition in renal tubules. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 190
- [45] Gholam MF, Liu LP, Searcy LA, et al. Dapagliflozin treatment augments bioactive phosphatidylethanolamine concentrations in kidney cortex membrane fractions of hypertensive diabetic db/db mice and alters the density of lipid rafts in mouse proximal tubule cells. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1408
- [46] Thongnak L, Chatsudthipong V, Kongkaew A, et al. Effects of dapagliflozin and statins attenuate renal injury and liver steatosis in high-fat/high-fructose diet-induced insulin resistant rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 396: 114997
- [47] Kim BH, Lee ES, Choi R, et al. Protective effects of curcumin on renal oxidative stress and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetic nephropathy. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 664-673
- [48] 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