

**FISIOPATOLOGIA**

# **IPERTRIGLICERIDEMIA E DANNO RENALE CRONICO: CHI INNESCA CHI? UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA**

## **The Interplay Between Hypertriglyceridemia and Chronic Kidney Damage: Cause or Consequence?**

**DANIELE TRAMONTANO, MARCELLO ARCA, LAURA D'ERASMO**

*Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Università degli Studi di Roma "Sapienza"*

### **SUMMARY**

Chronic kidney disease (CKD) is known to induce significant alterations in lipid metabolism and is considered a major risk factor for cardiovascular disease. Among the various lipid alterations observed in CKD, research has primarily focused on low-density lipoproteins (LDL), due to their potent proatherogenic effect and the recognized cardiovascular benefits associated with their reduction. In contrast, few studies have addressed the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins, and even fewer have explored their potential role in kidney damage. Consequently, the overall impact of hypertriglyceridemia (HTG) on the pathophysiology of CKD has not yet been definitively elucidated. This reflects the difficulty in isolating the specific role of triglycerides (TG) in the complex and bidirectional relationship between them and kidney disease. The abnormal accumulation of neutral lipids in intrarenal vessels and renal cells, resulting from hypertriglyceridemia, may also contribute to glomerular damage through mechanisms such as oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and proinflammatory responses. Although epidemiological and experimental evidence suggests a potential involvement of triglycerides in renal damage, the causal mechanisms and their clinical relevance remain unclear, representing an important area of investigation for future research. This review aims to explore the complex interplay between triglycerides metabolism and renal disease, analyzing the mechanisms through which HTG may compromise renal function.

**Keywords:** *Chronic kidney disease, hypertriglyceridemia, lipid metabolism glomerular damage, oxidative stress.*

### **Introduzione**

La malattia renale cronica (MRC) rappresenta una delle principali cause di mortalità (1). A causa dell'aumento di fattori di rischio come obesità e diabete mellito, la prevalenza globale

della MRC in tutte le fasce d'età è progressivamente cresciuta nelle ultime decadi, raggiungendo oltre 800 milioni di individui a livello mondiale (1, 2). La MRC riconosce molteplici ed eterogenei meccanismi patogenetici che,

*Indirizzo per la corrispondenza*

Laura D'Erasmo

[laura.derasmo@uniroma1.it](mailto:laura.derasmo@uniroma1.it)

nel corso di mesi o anni, determinano alterazioni irreversibili della funzione e della struttura renale (3). La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) ed il gruppo internazionale di linee guida Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) hanno proposto la definizione e la classificazione della MRC. Il danno renale comprende qualsiasi anomalia a carico del rene che comporti una riduzione della funzione renale. La MRC è definita dalla presenza persistente di alterazioni strutturali o funzionali del rene, che possono includere marcatori di danno renale (come l'albuminuria), oppure da un tasso di filtrazione glomerulare inferiore a  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  per una durata minima di 3 mesi (3-7). L'evento iniziale di numerose patologie renali acute e progressive consiste spesso nel danneggiamento delle barriere di filtrazione renale, con conseguente comparsa di un'anomala escrezione urinaria di proteine, definita proteinuria. Questa manifestazione può presentarsi con un ampio spettro di gravità, che va dalla microalbuminuria alla sindrome nefrosica (8, 9). È importante sottolineare che la MRC è associata ad una rapida evoluzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) ed a una prognosi cardiovascolare sfavorevole (10, 11). Nonostante negli ultimi anni la diagnosi e il trattamento della MRC abbiano registrato notevoli progressi, i pazienti affetti da MRC continuano a presentare un'aspettativa di vita significativamente ridotta, con una perdita fino a 25 anni nelle fasi avanzate rispetto agli individui con normale funzione renale (12, 13). I meccanismi che collegano la MRC e la ASCVD sono complessi e coinvolgono sia fattori di rischio tradizionali che non tradizionali (14). Tra i fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, la dislipidemia rappresenta uno dei principali determinanti della patogenesi della ASCVD nella malattia renale (15). È infatti ampiamente riconosciuto che il danno renale si associa a profonde alterazioni del profilo plasmatico delle lipoproteine (16, 17). Tali anomalie si caratte-

rizzano comunemente per l'elevazione dei livelli plasmatici di TG e la riduzione del colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C). In alcune forme di MRC, come la sindrome nefrosica e la nefropatia diabetica, i pazienti presentano inoltre un incremento dei livelli di colesterolo totale (TC) e di LDL-C (17, 18). Va inoltre ricordato che un'ulteriore componente tipica della dislipidemia associata alla MRC è rappresentata dall'aumento dei livelli di Lipoproteina(a) (19). Questa condizione è sempre più riconosciuta come un potente determinante dell'aumento del rischio cardiovascolare nella popolazione generale (20), anche se il suo ruolo nella relazione tra MRC e ASCVD è stato meno approfondito. Sebbene queste complesse alterazioni del profilo lipidico siano spesso considerate una conseguenza della disfunzione renale, evidenze emergenti suggeriscono l'esistenza di una possibile relazione bidirezionale, in quanto le alterazioni lipidiche potrebbero a loro volta contribuire all'insorgenza ed alla progressione della MRC (21). Indipendentemente dal ruolo della dislipidemia nella malattia renale, il suo trattamento è divenuto un obiettivo imprescindibile nel tentativo di ridurre il rischio di ASCVD nei pazienti con MRC. Pur essendo la dislipidemia nella MRC caratterizzata prevalentemente dall'accumulo di lipoproteine ricche di trigliceridi (TRLs), tutte le linee guida e raccomandazioni pongono la riduzione delle LDL al centro delle strategie terapeutiche (22). Tale approccio si basa non solo sul forte potenziale pro-aterogeno di questa classe di lipoproteine, ma anche sulle solide evidenze che dimostrano come farmaci ipolipemizzanti, quali le statine e più recentemente gli inibitori della PCSK9, siano in grado di ridurre significativamente il rischio di ASCVD nei pazienti con MRC (23-26). Alcuni dati suggeriscono inoltre che la riduzione delle LDL possa contribuire alla preservazione della funzione renale, anche se le prove a sostegno di questo effetto risultano ancora poco consolidate (27). Nonostante la relazione tra MRC e dislipidemia sia stata am-

piamente indagata, persistono interrogativi fondamentali riguardo alla possibile relazione bidirezionale tra trigliceridi e danno renale. A nostro avviso, l'ipertrigliceridemia (HTG) potrebbe rappresentare non solo un fattore determinante dell'aumento del rischio cardiovascolare, ma anche un elemento rilevante nell'insorgenza e nella progressione della malattia renale (21, 28). I meccanismi fisiopatologici alla base del danno renale mediato dai TG non sono ancora completamente chiariti; tuttavia, studi recenti hanno fornito evidenze a supporto di nuovi meccanismi attraverso cui l'accumulo di particelle ricche di TG può compromettere la funzione delle cellule glomerulari e tubulari. La comprensione di questi aspetti risulta cruciale per lo sviluppo di strategie terapeutiche più efficaci, mirate ai trigliceridi nei pazienti con MRC. La presente revisione si propone di riassumere le evidenze disponibili sull'interazione tra HTG e danno renale, analizzando come tali processi possano influenzarsi reciprocamente, generando un circolo vizioso in grado di accelerare la progressione di entrambe le condizioni.

### **La malattia renale cronica come causa di ipertrigliceridemia: evidenze consolidate**

Rispetto agli individui sani, il fenotipo dislipidemico dei pazienti con MRC è caratterizzato da un aumento dei livelli di TG e delle TRLs, quali le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), i chilomicroni (CM) ed i loro remnants. Questo quadro dislipidemico risulta particolarmente prevalente nei pazienti affetti da sindrome nefrosica e nefropatia diabetica. Inoltre, nei pazienti con MRC si osservano frequentemente una riduzione dei livelli di HDL-C ed un aumento della concentrazione di particelle di LDL piccole e dense, che possono essere associate o meno a un incremento del colesterolo LDL (29-31). Studi cinetici hanno evidenziato che, nei pazienti con sindrome nefrosica, si verifica un marcato rallentamento del cataboli-

smo delle VLDL, con conseguente accumulo di queste lipoproteine e, di conseguenza, HTG. L'HTG si associa spesso a particelle di LDL arricchite di colesterolo, una caratteristica influenzata dal prolungato tempo di permanenza delle lipoproteine in circolo e dalle alterate dinamiche di scambio lipidico tipicamente osservate nella sindrome nefrosica (32, 33). Le alterazioni osservate nel profilo plasmatico delle lipoproteine nei pazienti con MRC riflettono modificazioni dell'attività di enzimi e recettori responsabili del trasporto e della rimozione delle lipoproteine plasmatiche (34). In condizioni fisiologiche, i CM, prodotti dall'intestino nella fase post-assorbitiva (via esogena), e le VLDL, continuamente sintetizzate dal fegato (via endogena), vengono metabolizzati in particelle più piccole, denominate *remnants*, grazie all'azione della lipoproteina lipasi (LPL). La LPL è l'enzima principale che svolge un ruolo cruciale nel metabolismo lipidico, in particolare nell'idrolisi dei TG delle TRLs in acidi grassi liberi e glicerolo. Questo processo avviene principalmente sulla superficie luminale dell'endotelio, soprattutto nei tessuti ad alta richiesta energetica o attivamente coinvolti nell'immagazzinamento lipidico, quali il tessuto adiposo, i muscoli scheletrico e cardiaco, ed in misura minore nei macrofagi e nel cervello (35). Successivamente, le lipoproteine residue delle VLDL, dette IDL (intermediate-density lipoproteins), vengono convertite in LDL ad opera della lipasi epatica (HL), un enzima chiave del fegato che catalizza l'idrolisi dei TG e dei fosfolipidi presenti nelle lipoproteine residue e nelle particelle HDL (36). Esiste ampio consenso sul fatto che il principale meccanismo fisiopatologico dell'HTG associata a MRC sia rappresentato dalla ridotta attività delle lipasi LPL e HL. La disfunzione della LPL osservata nei pazienti con MRC è attribuibile ad una ridotta espressione genica, ad una diminuzione dell'espressione endoteliale ed a una minore attività enzimatica (37-39). In questo contesto, un ruolo importante potrebbe essere svolto dalle alte-

razioni dei fattori che regolano l'attività della LPL e che sono state identificate nella MRC. Tra queste, risultano particolarmente rilevanti la riduzione dell'apolipoproteina CII (ApoCII), attivatore naturale della LPL, e dell'apolipoproteina E (ApoE), che facilita il legame del substrato alla LPL endoteliale (34). Al contrario, nei pazienti con MRC si osserva un incremento significativo dell'apolipoproteina CIII (ApoCIII), che esercita un effetto inibitorio sulla LPL (40,41). Un'ulteriore causa di disfunzione della LPL è rappresentata dalla carenza della proteina di legame ad alta densità ancorata al glicosilfosfatidilinositolo 1 (GPIHBP1), che riveste un ruolo fondamentale nella funzione e nel metabolismo della LPL ancorandola all'endotelio e facilitandone l'interazione con le TRLs (42). È stato dimostrato, in modelli sperimentali, che la MRC si associa ad una riduzione significativa dell'espressione dell'mRNA e ad una diminuzione della quantità di proteina GPIHBP1 nel muscolo scheletrico, nel miocardio e nel tessuto adiposo (43). Inoltre, nei soggetti con MRC, l'aumento dei livelli di ormone paratiroideo e la resistenza insulinica potrebbero contribuire a ridurre ulteriormente l'attività della LPL (44). Il meccanismo preciso alla base della riduzione dell'attività della HL nella MRC rimane poco definito. Tuttavia, si ipotizza che possa essere attribuito ad un'alterazione della produzione, dell'attività e del rilascio della HL (45). Klin *et al.* (46) hanno inoltre suggerito una possibile implicazione dell'ormone paratiroideo (PTH). Gli autori hanno dimostrato che l'iperparatiroidismo secondario alla MRC si associa ad una compromissione della produzione e dell'attività della HL; al contrario, l'alterazione dell'attività della HL si normalizzava quando l'eccesso di PTH veniva prevenuto mediante paratiroidectomia nei ratti con MRC o tramite il blocco dell'azione del PTH con verapamil. Oltre alle alterazioni dell'attività delle lipasi, anche il malfunzionamento dei recettori può contribuire alle anomalie del metabolismo dei TG nella MRC. La proteina correlata al recettore delle

LDL (LRP) è responsabile della rimozione dei remnanti da parte del fegato (47). In modelli sperimentali di MRC, l'espressione genica e la quantità di proteina LRP risultano ridotte, contribuendo all'aumento dei livelli di CM e IDL (48). Analogamente, una ridotta espressione del recettore delle VLDL potrebbe contribuire all'incremento dei livelli di VLDL osservato nella MRC (49, 50). Infine, è opportuno ricordare che l'HTG può manifestarsi anche nel contesto di infezioni e malattie immuno-mediate responsabili della MRC. È noto che l'aumento dei TG si associa frequentemente a stati infiammatori ed a risposte immunitarie esagerate, come avviene ad esempio nella nefrite lupica o nella nefropatia da IgA (51, 52). Sebbene questa revisione non approfondisca tali aspetti, futuri studi che esplorino il ruolo dei TG nella MRC in relazione alle diverse eziologie, comprese quelle immuno-mediate o di origine infettiva, potrebbero fornire preziose indicazioni sul loro impatto multifattoriale sulla salute renale.

### **Ipertrigliceridemia come possibile causa di malattia renale: un'ipotesi da approfondire**

Oltre al suo noto ruolo nella progressione della placca aterosclerotica (53), alcuni studi recenti evidenziano la possibilità che l'HTG possa essere implicata nello sviluppo del danno renale, anche se una relazione causale non è stata ancora pienamente dimostrata (54-57). Evidenze emergenti suggeriscono che l'HTG possa contribuire al danno renale attraverso meccanismi quali lo stress ossidativo e la lipotossicità; tuttavia, le specifiche sottopopolazioni di lipoproteine, all'interno della più ampia definizione di TG, responsabili di tale danno non sono state chiaramente identificate. Sebbene la morbilità associata alle TRLs, in particolare il rischio cardiovascolare, sia dovuta anche al loro contenuto di colesterolo (remnant-cholesterol) o ad altre caratteristiche, la sezione seguente esamina le evidenze attualmente di-

sponibili a supporto di una possibile correlazione tra HTG e danno renale.

### Studi osservazionali

Una recente analisi retrospettiva condotta su una coorte italiana, comprendente 45.000 pazienti con livelli di TG variabili da normali a molto elevati, ha indicato che valori plasmatici di TG compresi tra 150 e 500 mg/dl erano associati ad un aumento significativo del rischio di deterioramento a lungo termine della funzione renale, valutato attraverso la riduzione del filtrato glomerulare stimato (eGFR) e la comparsa di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) (58). In particolare, il rischio dell'endpoint composito di peggioramento dell'eGFR ed ESKD era maggiore del 48 % nei soggetti con TG compresi tra 150 e 500 mg/dl rispetto a quelli con TG normali (<150 mg/dl) (odds ratio aggiustato (OR) 1,485; IC 95%: 1,300-1,696;  $P<0,001$ ). I risultati hanno inoltre mostrato che un aumento di 50 mg/dl dei TG era associato ad un incremento del rischio del 6% di riduzione dell'eGFR (OR 1,062; IC 95%: 1,039-1,086;  $P<0,001$ ) e del 17% di ESKD (OR 1,174; IC 95%: 1,070-1,289;  $P=0,001$ ). Cao *et al.* (59) hanno condotto uno studio longitudinale su 666 pazienti anziani (età media  $66\pm5$  anni) con eGFR basale  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e senza microalbuminuria, progettato specificamente per valutare il rischio di comparsa di MRC. I pazienti sono stati suddivisi in base ai livelli basali di TG e alla circonferenza vita. Complessivamente, il 6% ha sviluppato un eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, l'11,1% ha presentato una riduzione dell'eGFR superiore al 25% rispetto al valore basale, il 26,0% ha mostrato un rapporto albumina/creatinina urinario (UACR)  $\geq 30$  mg/g, ed il 3,4% ha presentato simultaneamente eGFR ridotto e UACR  $\geq 30$  mg/g dopo un follow-up di 3 anni. È interessante notare che livelli di TG  $\geq 1,7$  mmol/L (~150 mg/dl) aumentavano di 1,4 volte il rischio di eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, del 32 % il rischio di UACR  $\geq 30$  mg/g e di 1,4 volte quello di sviluppare entrambe le alterazioni.

Tuttavia, dopo l'aggiustamento per potenziali fattori confondenti, queste associazioni si sono parzialmente attenuate (59).

Un altro ampio studio longitudinale, condotto su 1,6 milioni di veterani statunitensi, ha evidenziato che, indipendentemente dagli altri componenti della sindrome metabolica (MetS), livelli elevati di TG erano associati ad una maggiore incidenza di MRC e ad una più rapida riduzione della funzione renale (60). Analogamente, Rizk *et al.* (61) hanno effettuato uno studio longitudinale su una coorte di 138.675 veterani diabetici, di cui il 28% presentava MRC non dipendente da dialisi (eGFR  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e il 28% albuminuria ( $\geq 30$  mg/g). Questo studio ha rilevato una lieve associazione lineare positiva tra i livelli di TG e la comparsa di MRC, indipendente dagli altri componenti della MetS, quali ipertensione o iperglicemia. In uno studio osservazionale retrospettivo di coorte, della durata di 7 anni, su 3.712 adulti cinesi, Huang *et al.* (62) hanno riportato che livelli più alti di TG aumentavano il rischio di riduzione della funzione renale, definita come una riduzione del 30% dell'eGFR rispetto al valore basale. Tale associazione è stata osservata negli uomini ma non nelle donne. Questa differenza legata al sesso è risultata coerente con i risultati di un altro studio condotto da Zhang *et al.* (63), i quali hanno identificato i TG sierici come il più forte predittore di MRC specificamente negli uomini. Tuttavia, i meccanismi alla base di questa differenza non sono ancora chiari. A differenza di queste analisi longitudinali, anche studi trasversali hanno contribuito a chiarire l'associazione tra HTG e fenotipi di MRC. L'HTG è risultata associata alla MRC anche nei soggetti con diabete di tipo 2 inclusi nello studio multicentrico italiano RIACE (n=15.773) (64). Tale analisi ha confermato che l'HTG si associava a micro e macroalbuminuria, riduzione lieve o severa dell'eGFR e a tutti i fenotipi di MRC, indipendentemente dall'uso di statine. L'OR aggiustato per la MRC aumentava in modo lineare per ogni incremento di 0,26



mmol/L della concentrazione plasmatica di TG. Sebbene gli studi osservazionali suggeriscano in modo consistente un'associazione tra ipertrigliceridemia e riduzione della funzione renale, non sono in grado di stabilire un rapporto di causalità. Saranno necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi specifici attraverso cui i TG contribuiscono al danno renale.

#### *Genome wide association (GWAS) e studi di randomizzazione mendeliana (MR)*

Per comprendere meglio il ruolo causale dell'HTG nello sviluppo della MRC, sono stati utilizzati approcci genetici basati su studi di associa-

zione sull'intero genoma (GWAS) e studi di randomizzazione mendeliana (MR) (*Tabella 1*). Questi approcci consentono di dimostrare l'associazione tra i livelli di TG e il rischio di MRC eliminando i potenziali fattori confondenti (ad esempio obesità, ipertensione, diabete) e superando i limiti propri degli studi osservazionali.

In uno studio recentemente pubblicato, Weon *et al.* (65) hanno analizzato l'impatto dei lipidi plasmatici sul rischio di sviluppare MRC tenendo conto del rischio genetico individuale di MRC. Gli autori hanno esaminato i dati di 373.523 partecipanti della UK Biobank, di età compresa tra 40 e 69 anni e senza anamnesi di

**Tabella 1** - Questa tabella riassume i risultati degli studi volti a chiarire i meccanismi causali che collegano i livelli di TG alla MRC, utilizzando approcci genetici, tra cui GWAS e MR. Abbreviazioni: TG = trigliceridi; LDL-C = colesterolo LDL; HDL-C = colesterolo HDL; nonHDL-C = colesterolo non-HDL; TC = colesterolo totale; MRC = malattia renale cronica; GWAS = studio di associazione genomica estesa; MR = randomizzazione mendeliana; eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato; UACR = rapporto albumina/creatinina urinaria; tsMR = randomizzazione mendeliana a due campioni; MVMR = randomizzazione mendeliana multivariata; GLGC = Global Lipids Genetics Consortium; CKDGen = Chronic Kidney Disease Genetics Consortium; MALG = Mendelian African Lipid GWAS; MVP = Million Veteran Program; PRS = polygenic risk score.

Referenze	Popolazione	Metodi	Disegno dello studio e periodo di osservazione	Obiettivo e definizione degli endpoint	Risultati principali
Weon B. <i>et al.</i> (65)	373,523 soggetti (UK Biobank) & 480,697 soggetti (CKDGen Consortium) - Origine Europea	GWAS & PRS	Studio di coorte prospettico, follow-up mediano di 10,7 anni	Analizzare gli effetti dei fattori genetici sull'associazione tra dislipidemia e rischio di malattia renale cronica (MRC) utilizzando il polygenic risk score (PRS). Endpoint definito come MRC incidentale (eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> o diagnosi di MRC secondo i codici ICD-10).	4.424 soggetti hanno sviluppato MRC. I livelli di TG (≥150 mg/dl) interagiscono con i terzili del PRS. Livelli più elevati di TG hanno aumentato il rischio di MRC nel gruppo a minor rischio genetico (1° terzile PRS – HR 1,15 [1,029–1,305]; P = 0,015).
Yamada <i>et al.</i> (66)	6,027 partecipanti - Popolazione Giapponese	GWAS	Studio longitudinale, 5 anni di follow-up	Esaminare la possibile associazione di 13 SNP in 10 loci di suscettibilità pre-identificati con la prevalenza di dislipidemia (ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia LDL, o ipocolesterolemia HDL, definite secondo soglie biochimiche) o MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ).	655 soggetti hanno sviluppato MRC. Il gene BTN2A1 (rs6929846) è risultato significativamente associato a HTG, ipercolesterolemia LDL, aumento della creatinina e ridotto eGFR.

Continua >>>

>>> Segue

Referenze	Popolazione	Metodi	Disegno dello studio e periodo di osservazione	Obiettivo e definizione degli endpoint	Risultati principali
<i>Zanetti et al. (67)</i>	UK Biobank, 326,441 soggetti - Origine Europea	GWAS	Studio population-based, cross-sectional	Identificare determinanti genetici e potenziali geni causali implicati nel controllo genetico di biomarcatori urinari come creatinina, microalbumina, potassio e sodio.	Sono stati identificati 22 nuovi loci associati a biomarcatori della funzione renale. Alcune varianti (ad esempio GCKR e GIPR) erano già state associate ai livelli di TG.
<i>Tran et al. (68)</i>	380 partecipanti - Isolato di Norfolk Island - Replicazione in UKBiobank - Origine Europea	GWAS multi-fenotipo	Studio cross-sectional	Identificare loci pleiotropici associati alla MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> o biomarcatori renali correlati).	È stato identificato lo SNP indicatore rs12640604 di KCNIP4, associato a MRC, livelli di creatinina e regolazione dei TG.
<i>Rasheed et al. (69)</i>	69,736 partecipanti (HUNT Study) & 464,207 (UK Biobank) -Origine Europea-	Analisi di MR multivariata basata su varianti derivate da studi GWAS	Studio cross-sectional	Esaminare gli effetti causali dei lipidi sierici e delle apolipoproteine sulla funzione renale. Endpoint definito come eGFR <sub>crea</sub> , eGFR <sub>cys</sub> e rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR).	Le concentrazioni sieriche lipidiche e di apolipoproteine geneticamente predette non si sono dimostrate determinanti forti della funzione renale. Sono state osservate correlazioni inconsistenti tra lipidi aterogenici più elevati e eGFR e UACR.
<i>Yan-Bo Zhang et al. (70)</i>	Coorte Cinese, 15,244 partecipanti (5,251 arruolati per MR) - Giapponese	MR	Studio di coorte prospettico, follow-up di 5 anni	Valutare se i parametri lipidici ematici siano associati causalmente al rischio di MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ).	1.944 soggetti hanno sviluppato MRC (12,75% della coorte). Un aumento di 1 mmol/l dei livelli di TG geneticamente predetti è risultato associato a un aumento del rischio di MRC del 5%. Sono state osservate associazioni significative anche tra MRC e HDL-C, non-HDL-C e rapporto TG.
<i>Yang et al. (71)</i>	Dati GWAS da CKDGen & UK Biobank - Origine Europea	MR a due campioni	Studio cross-sectional	Indagare la relazione tra i componenti della sindrome metabolica e la MRC. Endpoint: rischio di MRC, eGFR e livelli di TG.	I livelli di TG sono risultati solo nominalmente associati al rischio di MRC, ma l'analisi MR inversa ha indicato un legame causale tra MRC e aumento dei livelli di TG ( $\beta=0,048$ ; $SE=0,010$ ; $P=6,00E-07$ ), suggerendo che la MRC possa contribuire all'ipertrigliceridemia più che viceversa.

Continua >>>

&gt;&gt;&gt; Segue

Referenze	Popolazione	Metodi	Disegno dello studio e periodo di osservazione	Obiettivo e definizione degli endpoint	Risultati principali
<i>Kintu C. et al. (72)</i>	Origine Africana: 24,215 partecipanti (MALG); 57,336 soggetti (MVP) - Origine Africana	Bidirezionale e Multivariata MR	Studio cross-sectional	Analizzare l'effetto delle caratteristiche lipidiche sull'eGFR basato sulla creatinina sierica.	Nessuna associazione significativa tra TG geneticamente predetti ed eGFR nell'MR univariabile, ma livelli bassi di TG hanno mostrato un effetto protettivo sull'eGFR nell'MR multivariabile.
<i>Wang et al. (73)</i>	357,662 (UK Biobank), 1,320,016 (GLGC), 41,395 CKD casi & 439,303 controlli (CKDGen) - Origine Europea	MR utilizzando variant derivate da studi GWAS	Studio di coorte prospettico, follow-up mediano di 12,14 anni	Indagare le relazioni tra i lipidi e le loro frazioni con la MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> o codici ICD-10).	7.934 soggetti hanno sviluppato MRC. L'HDL-C geneticamente predetto è risultato avere una relazione causale con il rischio di MRC, ma non è stato trovato alcun legame causale significativo per TG.
<i>Lanktree et al. (74)</i>	188,577 (GLGC) & 133,814 (CKDGen Consortium) - Origine non nota-	MR a due campioni	Studio cross-sectional	Valutare l'associazione causale tra concentrazioni lipidiche geneticamente determinate e caratteristiche renali. Endpoint definito come MRC (eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) e albuminuria.	Livelli geneticamente elevati di HDL-C sono stati associati a un aumento dell'eGFR e a un minor rischio di MRC, mentre non è stata trovata alcuna associazione significativa per LDL o TG dopo correzione per pleiotropia.
<i>Miao et al. (75)</i>	Partecipanti da GLGC (187,365 per TC, 177,861 per TG, 187,167 per HDL-C, 173,082 per LDL-C) e CKDGen (117,165 per CKD) - Origine Europea	MR a due campioni	Studio cross-sectional	Valutare il ruolo causale dei livelli lipidici (colesterolo totale, TG, HDL-C, LDL-C) nello sviluppo della MRC. Endpoint definito come MRC (eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ).	Livelli più elevati di HDL-C associati inversamente al rischio di MRC (OR = 0,85; IC 95% = 0,687-1,012). I livelli di colesterolo totale (TC) si sono dimostrati protettivi nei confronti della MRC (OR = 0,756; IC 95% = 0,579-0,933). Nessun effetto causale significativo osservato per TG o LDL-C.
<i>Liu et al. (76)</i>	187,167 (GLGC) & 117,165 (CKDGen Consortium) - Origine non nota	MR a due campioni (tsMR)	Studio cross-sectional	Valutare se fattori di rischio cardiovascolari geneticamente predetti abbiano un effetto causale sul rischio di MRC (definita come eGFR <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ).	Associazione causale inversa tra HDL-C geneticamente predetto e MRC, ma nessuna associazione significativa con i TG sierici.



MRC al basale, in cui la MRC incidente era definita come un eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e una diagnosi di MRC secondo i codici ICD-10, con disponibilità completa dei parametri lipidici. In questa coorte è stato inoltre applicato un punteggio poligenico di rischio (PRS) per la MRC, costruito utilizzando i dati della metanalisi GWAS del consorzio CKDGen (480.697 individui). Tra i 4.424 soggetti che hanno sviluppato MRC, è emerso che livelli elevati di TG erano significativamente associati ad un aumentato rischio di MRC, ma solo nei soggetti con il più basso PRS. Ciò suggerisce che i TG possano assumere un ruolo rilevante nel favorire il rischio di MRC in assenza di altri marcatori genetici più forti.

Yamada et al. (66) hanno identificato specifici loci genetici associati sia alla MRC sia ai parametri di metabolismo lipidico, in particolare ai TG. Gli autori hanno riscontrato che la variante rs6929846, localizzata nel gene *BTN2A1* (butyrophilin, sub-family 2, member A1), era significativamente associata ad HTG, a livelli elevati di LDL-C e alla MRC in una popolazione giapponese di 6027 partecipanti. I soggetti portatori dell'allele minoritario (T) mostravano contemporaneamente livelli sierici aumentati di TG, LDL e creatinina, oltre a una riduzione dell'eGFR. I risultati suggeriscono che *BTN2A1* possa essere coinvolto nella regolazione dei livelli di TG e nella progressione della MRC.

Risultati simili sono stati riportati da Zanetti et al. (67), i quali hanno condotto un GWAS su larga scala su 337.536 partecipanti della UK Biobank, identificando 22 varianti indipendenti associate a biomarcatori della funzione renale come i livelli plasmatici di creatinina, il rapporto sodio/potassio urinario (UNa/UK) e la microalbuminuria. Tra questi loci sono stati individuati geni coinvolti nel metabolismo lipidico, tra cui *GCKR*, un enzima chiave del metabolismo epatico del glucosio noto per influenzare il metabolismo dei TG, e *GIPR*, che modula contemporaneamente metabolismo lipidico e rischio di MRC.

Uno studio condotto da Tran et al. (68), utilizzando un approccio GWAS multi-fenotipo su 380 individui dell'isolato di Norfolk Island, ha giunto a conclusioni analoghe, individuando *KCNIP4* come potenziale locus pleiotropico implicato sia nella regolazione dei TG sia nella MRC. Complessivamente, questi risultati suggeriscono che la dislipidemia, in particolare l'HTG, e la MRC possano condividere una predisposizione genetica comune.

Un'altra strategia impiegata è stata quella di valutare se le varianti genetiche che influenzano i lipidi potessero predire la MRC. Rasheed et al. (69) hanno analizzato 69.736 partecipanti dello studio HUNT e 464.207 della UK Biobank utilizzando la randomizzazione mendeliana basata su varianti GWAS. È emerso che i livelli geneticamente predetti di lipidi e apolipoproteine erano deboli determinanti dei marcatori di funzione renale. Tuttavia, è stata osservata un'associazione debole ma significativa tra livelli di TG geneticamente predetti e aumento della proteinuria (stimata dal rapporto albumina-creatinina urinaria, UACR), insieme a un lieve aumento dell'eGFR.

Inoltre, Zhang Y et al. (70), in un'analisi multivariata di MR condotta su una coorte di 5.251 partecipanti senza malattia renale ma con dati genetici completi, hanno riportato che un incremento geneticamente predetto di 1 mmol/L (~88 mg/dl) dei TG plasmatici era associato ad un aumento significativo del rischio di MRC del 5 % (IC 95%: 0-10%), stimato come eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. È interessante notare che il quartile più alto di TG plasmatici presentava un rischio di MRC aumentato del 45 % rispetto al quartile più basso.

Analogamente, uno studio di randomizzazione mendeliana di Yang et al. (2024) ha indagato la relazione tra i componenti della sindrome metabolica e la MRC. Sebbene i livelli geneticamente predetti di TG siano risultati solo nominalmente associati al rischio di MRC, un'analisi MR inversa ha suggerito un'associazione causale tra MRC e incremento dei TG.

( $\beta=0,048$ ;  $SE=0,010$ ;  $P=6.00E-07$ ), indicando che la MRC potrebbe contribuire all'ipertrigliceridemia piuttosto che il contrario (71). In uno studio condotto su soggetti di origine africana (72), è stata osservata un'associazione significativa tra TG geneticamente predetti e eGFR, evidenziando che livelli più bassi di TG sembrano avere un effetto protettivo sulla funzione renale.

Risultati differenti sono stati riportati da altri autori. Wang *et al.* (73) hanno effettuato uno studio multilivello per esaminare la relazione fenotipica e genetica tra lipidi plasmatici, MRC ed eGFR. Hanno dapprima valutato l'associazione osservazionale in 357.662 partecipanti della UK Biobank, quindi esplorato la relazione genetica utilizzando dati del Global Lipids Genetics Consortium (GLGC) (1.320.016 individui), dati di MRC da 41.395 casi e 439.303 controlli del CKDGen Consortium, e dati di eGFR del GLGC. Sebbene l'analisi fenotipica abbia mostrato un'associazione tra TG e aumento del rischio di MRC ( $HR=1,08$ ; IC 95%: 1,02-1,13), tale associazione non è stata confermata nell'analisi MR, escludendo così un nesso causale.

In uno studio MR a due campioni (tsMR) (74), sono stati valutati gli effetti delle varianti genetiche associate ai lipidi (dati GLGC,  $n=188.577$ ) in relazione ad eGFR, MRC (definita come  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) e albuminuria (dati CKDGen,  $n=133.814$ ). I risultati hanno mostrato che livelli geneticamente più alti di TG sembravano associarsi ad eGFR più elevati, ma tale risultato era influenzato da una singola variante pleiotropica nel gene regolatore della glucokinasi (GCKR). Dopo l'esclusione di questa variante, non è stata rilevata alcuna associazione tra livelli di TG e i parametri di funzione renale.

Miao *et al.* (75) hanno osservato che livelli più elevati di HDL-C erano inversamente associati al rischio di MRC ( $OR=0,85$ ; IC 95%: 0,69-1,01), mentre il colesterolo totale mostrava un effetto protettivo ( $OR=0,76$ ; IC 95%: 0,58-0,93). Tuttavia, non sono state rilevate associazioni

causali significative per i TG o il colesterolo LDL. Un altro studio tsMR ha infine identificato un'associazione causale inversa tra HDL-C geneticamente predetto e MRC, ma non con i TG (76). Sebbene alcuni studi genetici, inclusi quelli basati sulla randomizzazione mendeliana (MR), abbiano fornito supporto all'associazione fenotipica tra elevati livelli di trigliceridi e rischio di MRC, i loro risultati relativamente alla reale natura causale di tale relazione rimangono discordanti. In particolare, l'associazione tra ipertrigliceridemia e rischio di proteinuria è l'unico aspetto che ha mostrato una relativa coerenza tra gli studi. Tuttavia, le difficoltà interpretative legate a fattori quali la pleiotropia, la limitata diversità ancestrale e i vincoli metodologici hanno impedito di giungere a conclusioni definitive.

È importante sottolineare che, in linea di principio, le analisi MR offrono un quadro metodologico più solido per l'inferenza causale rispetto agli approcci osservazionali tradizionali, poiché risultano generalmente meno soggette a fattori confondenti. Tuttavia, anche le evidenze finora ottenute attraverso MR si sono rivelate inconclusive, evidenziando la necessità urgente di studi genetici più ampi, metodologicamente più solidi e condotti su popolazioni più diversificate, per chiarire il ruolo causale dei trigliceridi nella fisiopatologia della MRC.

#### *Terapie ipotrigliceridemizzanti e malattia renale cronica*

Un approccio alternativo utile a supportare il ruolo causale dell'HTG nel danno renale potrebbe basarsi sulla valutazione dei risultati degli studi clinici che hanno analizzato l'effetto delle terapie ipotrigliceridemizzanti (Tabella 2).

Numerosi studi hanno dimostrato che i fibrati, tra cui gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato e ciprofibrato, sembrano compromettere la funzione renale, come evidenziato da un aumento dei livelli di creatinina sierica che si verifica poco dopo l'inizio della terapia (77). Tuttavia, tale incremento della creatinina non è ge-

neralmente associato a un danno renale permanente o a un deterioramento della funzione renale (78). Infatti, l'aumento iniziale tende a stabilizzarsi nel tempo e l'uso prolungato di fenofi-

brato non sembra peggiorare la funzione renale (78). L'ipotesi attuale è che tale effetto rifletta modificazioni dell'emodinamica e della filtrazione renale.

**Tabella 2** - Effetti dei fibrati, degli acidi grassi omega-3 e di Icosapent etile sulla funzione renale. MRC = malattia renale cronica; TG = trigliceridi; HDL-C = colesterolo HDL; EPA = acido eicosapentaenoico; DHA = acido docosaesaenoico; eGFR = tasso di filtrazione glomerulare stimato.

Intervento	Popolazione	Disegno dello studio	Effetti sulla funzione renale	Referenze
Fenofibrato Bezafibrato Gemfibrozil	16,869 soggetti	Meta-analisi	I fibrati non influenzano significativamente la funzione renale né la progressione della MRC	[77]
Fenofibrato	9.795 soggetti con diabete mellito di tipo 2	Studio randomizzato controllato	Effetto benefico sull'albuminuria nei soggetti diabetici	[79]
Fenofibrato	5.518 soggetti con diabete mellito di tipo 2	Studio randomizzato controllato	Effetto benefico sull'albuminuria nei soggetti diabetici	[80]
Fenofibrato	314 soggetti con diabete mellito di tipo 2	Studio randomizzato controllato	Riduzione della progressione verso la microalbuminuria	[81]
Fenofibrato	56 soggetti con diabete mellito di tipo 2 e HTG	Studio randomizzato controllato	Riduzione dell'UACR e dei livelli di TG, miglioramento del colesterolo HDL e nessun peggioramento dell'eGFR stimato	[82]
Fenofibrato Bezafibrato Gemfibrozil	20.176 soggetti	Meta-analisi	Incremento transitorio della creatinina sierica (reversibile), senza impatto sulla funzione renale	[83]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	444 soggetti con MRC	Meta-analisi	Riduzione significativa del rischio di malattia renale allo stadio terminale e rallentamento della progressione della malattia	[86]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	10 soggetti con malattia glomerulare cronica confermata da biopsia (glomerulonefrite membranosa e sclerosi glomerulare focale)	Studio interventistico	Riduzione della proteinuria nella malattia glomerulare cronica	[87]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	87 soggetti con MRC vs 27 soggetti sani	Studio interventistico	Riduzione di specifici marker infiammatori nella MRC stadi 1-3	[88]
Acidi grassi omega-3 (EPA e DHA)	233 soggetti	Meta-analisi	Miglioramento della proteinuria nella nefropatia da IgA	[89]
Icosapent etile	8.179 soggetti	Studio randomizzato controllato	Riduzione degli eventi cardiovascolari in tutte le categorie di eGFR senza effetti significativi sulla funzione renale	[93]

Al contrario, vi sono evidenze che suggeriscono un possibile effetto protettivo del fenofibrato sulla funzione renale. Un recente studio di popolazione condotto a livello nazionale, utilizzando i dati del Korea National Health Information Database su 1.465.824 soggetti, ha mostrato che, durante un follow-up di 3,96 anni, l'incidenza di malattia renale allo stadio terminale (ESKD) per 1000 persone/anno era inferiore nei soggetti trattati con fenofibrato rispetto a quelli non trattati (0,885 *vs* 0,960;  $p < 0,0001$ ), nonostante i pazienti in terapia con fenofibrato presentassero un maggior numero di fattori di rischio per ESKD (78). Il fenofibrato sembra inoltre esercitare un effetto benefico sull'albuminuria, come dimostrato dai grandi trial clinici FIELD (79), ACCORD (80) e DAIS (81). Inoltre, uno studio randomizzato di piccole dimensioni ha mostrato che il fenofibrato riduceva l'albuminuria in soggetti con HTG e diabete mellito di tipo 2 (82).

Una recente metanalisi ha inoltre evidenziato che l'uso dei fibrati non solo riduce la progressione dell'albuminuria, ma aumenta anche la regressione dell'albuminuria in pazienti diabetici e non diabetici (83). Va tuttavia sottolineato che, in questi studi, la proteinuria è stata valutata tramite il rapporto albumina/creatinina urinario (UACR). Poiché l'aumento della creatinina urinaria può dipendere da un effetto non renale dei fibrati, il valore dell'UACR può risultare ridotto indipendentemente da una reale diminuzione dell'albuminuria (84). Di conseguenza, l'effetto dei fibrati sull'albuminuria rimane ancora oggetto di dibattito (85).

I potenziali benefici terapeutici di miscele di omega-3 contenenti forme fosfolipidiche di acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosae-saenoico (DHA) nel contesto della malattia renale sono stati oggetto di numerose indagini. Tuttavia, le evidenze disponibili risultano ancora limitate. L'integrazione con acidi grassi omega-3 si è dimostrata efficace nel ridurre la proteinuria nei pazienti con MRC in modo dose-dipendente (86, 87). I meccanismi ipotizzati di

tale effetto includono l'azione favorevole di questi acidi grassi sulle vie infiammatorie renali e sulla proteinuria glomerulare (88, 89).

Nonostante ciò, l'impatto degli acidi grassi omega-3 sulla funzione renale e sugli eventi successivi che conducono all'ESKD rimane ancora poco esplorato. In uno studio randomizzato condotto su 1312 partecipanti con diabete mellito di tipo 2, non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'eGFR dopo cinque anni tra i soggetti trattati con supplementazione di acidi grassi omega-3 e quelli trattati con placebo (90). In un ampio studio prospettico che ha coinvolto 25.570 partecipanti, i livelli di biomarcatori di n-3 PUFA sono stati messi in relazione con l'insorgenza di MRC, stimata sulla base dell'eGFR. Livelli più elevati di n-3 PUFA di origine marina sono risultati associati ad una riduzione del rischio di sviluppare MRC, mentre tale associazione non è stata osservata per i n-3 PUFA di origine vegetale (91).

Icosapent ethyl, un etil-estere stabile e altamente purificato di EPA, ha dimostrato significativi benefici cardiovascolari nei pazienti trattati con statine e affetti da malattia cardiovascolare accertata o diabete mellito (92). Un'analisi predefinita dello studio REDUCE-IT ha mostrato che icosapent ethyl riduceva in modo consistente gli eventi cardiovascolari maggiori in tutte le categorie di eGFR basale, senza variazioni significative del valore mediano di eGFR tra i gruppi trattati e placebo (93). Questa osservazione supporta fortemente l'utilità di icosapent ethyl nella prevenzione della malattia cardiovascolare nei pazienti con MRC.

È documentato che livelli elevati di ApoCIII sono associati sia ad HTG sia ad una ridotta funzione renale (40, 94-96). Recentemente sono stati sviluppati inibitori di ApoCIII (ApoCIIIi), principalmente oligonucleotidi antisense (ASO) e RNA a interferenza (siRNA), per trattare efficacemente l'HTG, comprese forme estreme come la chilomicronemia persistente (96) e la sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) (97-100). I soggetti con MRC o pro-

teinuria sono stati generalmente esclusi dagli studi clinici con ApoCIII. Tuttavia, un recente studio clinico con olezarsen (un ASO GalNac anti-apoC3) che ha arruolato soggetti già trattati in precedenza con volanesorsen (precursore di olezarsen) in un contesto di pratica clinica reale (NCT05185843) (101,102), ha permesso l'inclusione di pazienti con MRC o proteinuria. I risultati preliminari hanno mostrato l'assenza di variazioni della funzione renale durante l'esposizione ad olezarsen (102).

In conclusione, le attuali evidenze sull'impiego di terapie ipotrigliceridemizzanti suggeriscono alcuni potenziali effetti benefici sulla salute renale, in particolare per quanto riguarda la riduzione dell'albuminuria osservata negli studi condotti con fenofibrato. Tuttavia, il possibile impatto dei fibrati sulla creatinina sierica e sull'emodinamica renale solleva interrogativi, e il loro beneficio sulla funzione renale a lungo termine rimane ancora incerto. Anche le miscele di acidi grassi omega-3 hanno mostrato risultati promettenti nella riduzione della proteinuria, probabilmente attraverso meccanismi antinfiammatori; tuttavia, i loro effetti prolungati sugli esiti renali non sono ancora stati pienamente esplorati. Le terapie emergenti, come gli inibitori di ApoCIII, rappresentano un'opzione interessante per la gestione mirata delle forme severe di ipertrigliceridemia, ma la loro sicurezza ed efficacia nei pazienti con malattia renale cronica richiedono la conferma di studi clinici rigorosi. Colmare queste lacune è fondamentale per definire strategie terapeutiche efficaci, finalizzate al miglioramento degli *outcomes* renali e cardiovascolari.

#### *Dislipidemie ereditarie e malattia renale cronica*

Numerosi difetti genetici che interessano il metabolismo lipidico determinano fenotipi ipertrigliceridemici, che a loro volta possono essere associati a lipotossicità renale (*Tabella 3*).

La glomerulopatia da lipoproteine (LPG) è caratterizzata dalla deposizione di lipoproteine a

livello glomerulare e spesso rimane asintomatica nonostante la presenza di alterazioni lipidiche. È stata descritta per la prima volta da Saito *et al.* nel 1989 (103), ma una revisione e metanalisi recenti hanno evidenziato che, sebbene la LPG rimanga una condizione rara, è sempre più riconosciuta, con oltre 200 casi riportati a livello globale. La maggior parte dei casi si verifica in Asia orientale, ma la conoscenza della patologia sta crescendo anche in altre regioni (104).

Il fenotipo lipidico della LPG è caratterizzato da un aumento sia del colesterolo plasmatico che dei TG, accumulo di TRLs parzialmente catabolizzate e presenza di xantomi planari, ricordando la dislipidemia di tipo III. Tuttavia, la LPG si distingue per la compromissione della funzione renale, rappresentata da proteinuria in range nefrosico e da caratteristiche istopatologiche di trombi di lipoproteine nei capillari glomerulari dilatati, che la differenziano dalla lipidosi renale.

Anomalie nella struttura e nella funzione di ApoE, inclusa la presenza di 17 varianti del gene APOE, sono state implicate nella patogenesi della LPG (104-108). Tuttavia, un recente studio di Soran *et al.* (109) ha descritto un caso di glomerulopatia simile alla LPG in un paziente eterozigote per una variante intronica del gene APOA5, suggerendo una possibile eterogeneità genetica nella patogenesi di questa condizione.

Il meccanismo patogenetico esatto che conduce al danno renale nella LPG rimane poco chiaro. Studi recenti suggeriscono che la presenza di ApoE disfunzionale contribuisca all'accumulo di depositi lipidici a livello renale, seguiti da infiammazione e incremento della produzione di specie reattive dell'ossigeno (110).

Il beneficio delle terapie ipotrigliceridemizzanti, come fenofibrato e plasmaferesi, nel trattamento della LPG rimane controverso (111-115). A causa della rarità della patologia, non esistono linee guida condivise per la gestione della LPG, e il trattamento si concentra principalmente sul controllo dell'iperlipidemia e delle eventuali complicanze renali associate (104).

La carenza familiare di lecitina-colesterolo



**Tabella 3** - Questa tabella riassume i risultati di diversi studi su difetti genetici coinvolti nel metabolismo lipidico associati a lipotossicità renale. LPG = glomerulopatia lipoproteica; LCAT = lecitina-colesterolo aciltransferasi; APOE = apolipoproteina E; APOA5 = apolipoproteina A5; LPL = lipoproteina lipasi.

Geni	Popolazione	Studio	Patologia	Risultati istologia renale	Referenze
Non riportato	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare e gocce lipidiche che occupano il lume capillare	[103]
APOE	273	Meta-analisi	LPG	Deposizione di ApoE nei lumi capillari, trombo lipoproteico eosinofilo nei lumi capillari e gocce lipidiche visibili nella sostanza trombo-like nei capillari glomerulari	[104]
APOE	6	Case Series	LPG	Trombi lipoproteici nei lumi capillari	[106]
APOE	3	Case Series	LPG	Trombi lipoproteici nei lumi capillari	[107]
APOA5	1	Case Report	LPG	Espansione glomerulare da cellule schiumose	[109]
APOE	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare con trombi lipoproteici massivi che occupano il lume capillare	[111]
APOE	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare e trombi lipoproteici che occupano il lume capillare	[112]
APOE	1	Case Report	LPG	Dilatazione capillare e sostanze trombo-like che occupano il lume capillare	[113]
APOE	1	Case Report	LPG	Trombi lipoproteici che occupano il lume capillare	[114]
LCAT	3	Studio caso-controllo	Deficit di LCAT	Depositi lipidici schiumosi a livello capillare e mesangiale	[123]
LPL	1	Case-Report	Deficit di LPL	Numerose cellule schiumose CD68 positive infiltrate nei glomeruli e abbondanti gocce lipidiche e fessure di colesterolo nel citoplasma delle cellule schiumose	[124]

aciltransferasi (LCAT), causata da mutazioni loss-of-function del gene LCAT, si presenta come carenza familiare di LCAT (FLD) o malattia "fish-eye". In entrambe le forme, il fenotipo lipidico plasmatico è caratterizzato da HTG secondaria a un aumento delle concentrazioni di VLDL; anche IDL e LDL risultano aumentate e arricchite di TG (116, 117). La complicanza tipica della carenza di LCAT è rappresentata dalla malattia renale con manifestazioni cliniche di sindrome nefrosica (118, 119).

Uno studio condotto su 18 soggetti caucasici (12 uomini e 6 donne) con conferma moleco-

lare di FLD ha riportato, durante un follow-up di 12 anni, un'incidenza complessiva di eventi renali (dialisi, trapianto renale o morte per complicanze renali) pari all'88,8% (7,8% per anno), con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 46 anni (120). Si ritiene che il danno renale associato alla FLD possa essere causato dalla deposizione glomerulare di una lipoproteina anomala simile alla LpX (121-123).

Wu *et al.* (124) hanno identificato una variante omozigote del gene LPL associata a lipidosi renale e ipertrigliceridemia severa (iperlipoproteinemia di tipo I) in un uomo cinese di



44 anni con sindrome nefrosica. La biopsia renale ha evidenziato la presenza di numerose cellule schiumose CD68-positive infiltranti i glomeruli e, all'esame ultrastrutturale, abbondanti gocce lipidiche e fenditure di colesterolo nel citoplasma delle cellule schiumose.

Dati preliminari suggeriscono che la compromissione renale possa rappresentare una manifestazione anche della sindrome da chilomicronemia familiare (FCS), rendendo necessari ulteriori approfondimenti (125).

### **Meccanismi potenziali del danno renale indotto da ipertrigliceridemia**

#### *Lipotossicità*

Il termine "lipotossicità" è stato coniato per definire le conseguenze patologiche dell'anomalo accumulo di lipidi e dei loro derivati nei tessuti e negli organi (40, 126-128).

I reni possono rappresentare un bersaglio particolarmente vulnerabile a questo fenomeno, a causa dell'elevato flusso ematico che li attraversa trasportando lipidi e lipoproteine. Infatti, osservazioni istopatologiche in modelli umani e sperimentali di malattia renale hanno evidenziato che differenti forme di nefropatia (es. sindrome nefrosica, glomerulosclerosi focale, nefropatia diabetica, glomerulopatie croniche, nefropatia da trapianto, deficit di LCAT) sono caratterizzate da un accumulo anomalo di lipidi intraglomerulari, a supporto del ruolo della lipotossicità nella patogenesi della malattia renale (129-131).

Diversi studi hanno dimostrato l'accumulo di vari tipi di lipidi, tra cui colesterolo, TG, acidi grassi (FA) e fosfolipidi (28); i meccanismi che portano a tale accumulo possono variare in base all'eziologia della MRC. Ad esempio, nella nefropatia diabetica la resistenza insulinica può aumentare l'accumulo di acidi grassi e dei loro derivati (132). L'aspetto schiumoso diffuso dei glomeruli, noto come lipidosi glomerulare, può essere classificato in due tipologie: lesioni glomerulari istiocitarie e non istiocitarie (133). Le

prime sono caratterizzate da dilatazione dei capillari glomerulari con presenza di istiociti carichi di lipidi (foam cells). Le seconde si manifestano come accumuli schiumosi intraglomerulari senza infiltrazione istiocitaria, caratteristica di alcune malattie genetiche e/o enzimatiche acquisite, come la malattia di Fabry, il deficit di LCAT e la LPG (108, 134).

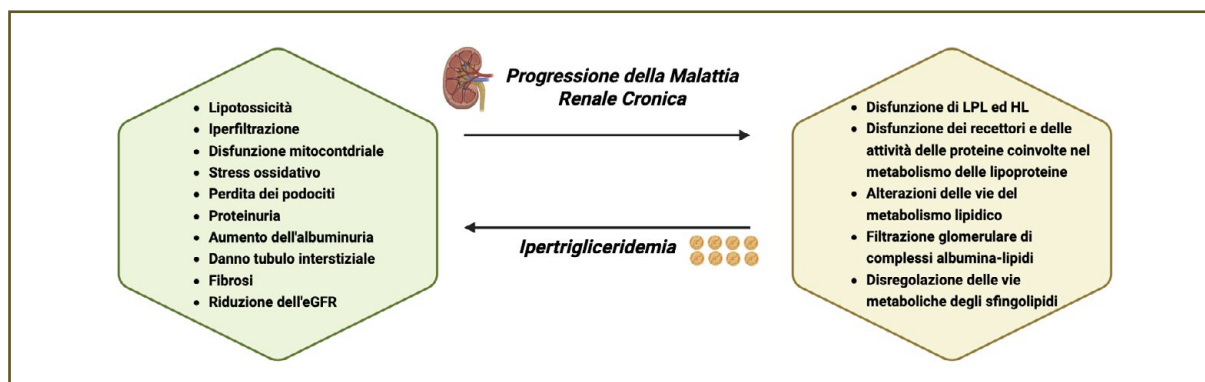
Nonostante i meccanismi fisiopatologici attraverso cui i TG possano indurre danno renale non siano ancora completamente chiariti, si ipotizza che l'HTG possa esercitare effetti dannosi attraverso il danneggiamento dei podociti e delle cellule endoteliali, nonché attraverso il coinvolgimento delle cellule tubulari e interstiziali (21). I podociti sono cellule altamente specializzate che svolgono un ruolo essenziale nel mantenimento della struttura e della funzione della barriera di filtrazione glomerulare (135). Negli ultimi anni diversi studi hanno evidenziato una stretta relazione tra funzione podocitaria e metabolismo lipidico (136). La struttura e la funzione dei podociti dipendono in larga misura dall'integrità del slit diaphragm (SD), una struttura simile a una zattera lipidica, fondamentale per la localizzazione e la funzione delle proteine del SD coinvolte nella segnalazione cellulare. Alterazioni della struttura del SD, come quelle indotte da accumulo lipidico eccessivo, rappresentano uno dei primi meccanismi alla base del danno proteinurico e della progressione verso la nefropatia cronica (137, 138). L'eccesso di lipidi viene immagazzinato in lipid droplets (LDs), organelli altamente dinamici costituiti da un nucleo di TG ed esteri di colesterolo circondato da un monostrato di fosfolipidi e proteine (139). I TG, principale componente lipidico dei LDs, sono costituiti da FA e glicerolo.

Gli acidi grassi (FA, *fatty acids*) rappresentano la principale fonte energetica per il rene e possono essere trasportati nelle cellule attraverso diversi recettori e meccanismi. Tra questi, il CD36 costituisce il principale recettore per l'*uptake* degli acidi grassi nei podociti. Altri

sistemi di trasporto includono le proteine di trasporto degli acidi grassi (FATP), le *fatty acids binding proteins* (FABP), il supporto del *vascular endothelial growth factor B* (VEGF-B), oltre al meccanismo di endocitosi (139). Un accumulo eccessivo di FA gioca un ruolo chiave nel danno podocitario e nella proteinuria: quando il flusso di FA supera la capacità ossidativa cellulare, gli acidi grassi vengono accumulati nei LDs, causando la generazione di ROS, la perossidazione lipidica, il danneggiamento della struttura mitocondriale e la disfunzione mitocondriale (120, 140-143). Lo stress mitocondriale e la produzione di ROS attivano processi di mitofagia, apoptosi, rimodellamento tissutale e risposta infiammatoria cronica, con rilascio di mediatori infiammatori quali IL-1 $\beta$ , NFkB e IL-18 (143). La risposta infiammatoria determina uno squilibrio energetico, con conseguente stress del reticolo endoplasmatico (ER), che porta ad alterazioni della struttura e della segnalazione dell'ER, riduzione della traduzione delle proteine associate all'ER, deregolazione dei geni coinvolti nel metabolismo lipidico (PPAR $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$  e geni dell'ossidazione degli

acidi grassi) e peggioramento della risposta infiammatoria (143).

La disfunzione mitocondriale compromette ulteriormente la disponibilità e l'utilizzo dei lipidi, con conseguente ulteriore accumulo lipidico e instaurazione di un circolo vizioso (57) (*Figura 1*). Tra gli acidi grassi saturi (detti anche acidi grassi non esterificati o NEFA), l'acido palmitico (PA) sembra avere un importante ruolo patogenetico (144). Lee HS (2011) (145) ha proposto un modello di danno podocitario indotto da FA in cui l'aumento intracellulare dei FA nei podociti stimola la sintesi di ceramidi, che attivano la NADPH ossidasi con conseguente aumento della produzione di ROS. Questo processo porta alla formazione di perossinitrito e altri ossidanti, causando apoptosi dei podociti e predisposizione alla glomerulosclerosi. Martínez-García *et al.* (146) hanno dimostrato che il trattamento dei podociti con PA determina accumulo intracellulare di lipid droplets, alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, accompagnate dallo sviluppo di infiammazione, stress ossidativo, stress dell'ER e insulino-resistenza; quest'ultima sembrerebbe essere associata a specifiche mo-



**Figura 1** - Il circolo vizioso tra malattia renale cronica e ipertrigliceridemia.

L'interazione tra le alterazioni lipidiche plasmatiche e la malattia renale rappresenta la base fisiopatologica del legame tra ipertrigliceridemia e danno renale. La MRC provoca modificazioni nel metabolismo delle TRLs, contribuendo all'aumento dei livelli di TG. È stato dimostrato che il deposito anomalo di lipidi nel letto vascolare intrarenale e nelle cellule renali causa danno glomerulare attraverso meccanismi che includono un aumento dello stress ossidativo, il rilascio di citochine proinfiammatorie e l'iperattivazione di fattori di crescita. Questi processi determinano alterazioni progressive della funzione renale, come proteinuria e riduzione dell'eGFR, che portano allo sviluppo della MRC (54-57). MRC, malattia renale cronica; LPL: lipoprotein lipase; TRLs, lipoproteine ricche in trigliceridi; TG, trigliceridi.

dificazioni del citoscheletro actinico e delle proteine del SD (nefrina, P-caderina, vimentina). Nei podociti trattati con PA è stato osservato un marcato aumento di marcatori infiammatori come TNF- $\alpha$ , IL-6, la chemochina MCP-1, una maggiore localizzazione nucleare di NF- $\kappa$ B e un incremento della fosforilazione di JNK, confermando il ruolo centrale dell'infiammazione.

Un'aumentata espressione delle sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs) attiva geni coinvolti nell'accumulo di TG e colesterolo a livello renale, contribuendo così allo sviluppo di glomerulosclerosi e proteinuria nella nefropatia diabetica (DKD) (147). Uno studio in vitro condotto su campioni ottenuti da frammenti residui di biopsie renali diagnostiche di pazienti con DKD ha inoltre evidenziato una down-regulation dei principali geni coinvolti nella  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi, tra cui PPAR- $\alpha$ , carnitina palmitoiltransferasi 1, acilcoenzima A ossidasi e L-FABP (147).

L'accumulo lipidico nel rene patologico può essere ulteriormente favorito da un'aumentata espressione dei recettori per l'assorbimento del colesterolo (recettore per le LDL, recettori per le LDL ossidate e recettori per le LDL acetilate) e aggravato da una ridotta attività dei geni

coinvolti nell'efflusso del colesterolo (ad esempio ABCA1, ABCG1 e APOE) (129, 148). Pertanto, un'alterazione dell'equilibrio tra deposito e rimozione dei lipidi potrebbe rappresentare il meccanismo alla base della lipotossicità associata alla malattia renale.

## Conclusione

In conclusione, la ricerca sul ruolo dei lipidi nella MRC si è tradizionalmente concentrata sulle LDL, dedicando meno attenzione all'HTG. Questo riflette una tendenza generale degli studi clinici a privilegiare gli esiti cardiovascolari rispetto a quelli renali, con una frequente esclusione dei pazienti con MRC e proteinuria. Negli ultimi anni, però, il possibile contributo dei TG alla MRC ha suscitato crescente interesse. Restano tuttavia molte incertezze sul loro ruolo causale, sui meccanismi di danno renale e sull'efficacia di terapie mirate. Saranno quindi necessari studi meccanicistici solidi, analisi di randomizzazione mendeliana rigorose e trial clinici specifici per chiarire se i TG possano diventare un obiettivo terapeutico utile a rallentare o prevenire la progressione della MRC nei soggetti ad alto rischio.

## RIASSUNTO

La malattia renale cronica (MRC) è riconosciuta per indurre significative alterazioni del metabolismo lipidico ed è considerata uno dei principali fattori di aumento del rischio cardiovascolare. Tra le diverse alterazioni del profilo lipidico osservate nella MRC, la ricerca si è focalizzata prevalentemente sulle lipoproteine a bassa densità (LDL, low-density lipoproteins), in virtù del loro potente effetto pro-aterogeno e per il riconosciuto beneficio cardiovascolare associato alla loro riduzione. Al contrario, pochi studi si sono occupati del metabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi e ancora meno hanno approfondito il loro potenziale ruolo nel danno renale. Di conseguenza, l'impatto complessivo dell'ipertrigliceridemia (HTG) sulla fisiopatologia della MRC non è stato ancora chiarito in modo definitivo. Ciò riflette la difficoltà di isolare il ruolo specifico dei trigliceridi (TG) nella complessa e bidirezionale relazione tra questi e la malattia renale. L'accumulo anomalo di lipidi neutri nei vasi intrarenali e nelle cellule renali, conseguente all'ipertrigliceridemia, potrebbe inoltre contribuire al danno glomerulare attraverso meccanismi quali lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale e le risposte proinfiammatorie. Sebbene le evidenze epidemiologiche e sperimentali suggeriscano un potenziale coinvolgimento dei TG nel danno renale, i meccanismi causali e la loro rilevanza clinica restano poco chiari, rappresentando un'importante area di indagine per la ricerca futura. Questa revisione si propone di approfondire la complessa interazione tra metabolismo dei TG e malattia renale, analizzando i meccanismi attraverso i quali l'HTG potrebbe compromettere la funzionalità renale.

**Parole chiave:** *Malattia renale cronica, ipertrigliceridemia, metabolismo lipidico, danno glomerulare, stress ossidativo.*

## Bibliografia

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International (Suppl.)* 2022; (12): 7-11 <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>.
2. Hoogveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis*. 2022; 2(3): 433-442. <https://doi.org/10.3390/kidneydial2030038>.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017; 389(10075): 1238-1252. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
4. Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clin Chem*. 2013; 59(3): 462-465. doi:10.1373/clinchem.2012.184259.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67(6): 2089-2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
6. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification (published correction appears in *Ann Intern Med*. 2003 Oct 7;139(7):605). *Ann Intern Med*. 2003; 139(2): 137-147. doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1-S266.
8. Daehn, I.S., Duffield, J.S. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20: 770-788. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00242-0>.
9. Menon MC, Chuang PY, He CJ. The glomerular filtration barrier: components and crosstalk. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 749010. doi:10.1155/2012/749010.
10. Ceja-Galicia ZA, Aranda-Rivera AK, Amador-Martínez I, et al. The Development of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease and Associated Cardiovascular Damage, and the Protective Effects of Curcuminoids. *Foods*. 2023; 12(5): 921. doi:10.3390/foods12050921.
11. Moradi H, Vaziri ND. Molecular mechanisms of disorders of lipid metabolism in chronic kidney disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23(1): 146-161. doi:10.2741/4585.
12. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, et al. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract (Lond)*. 2014; 11(5): 525-535. doi:10.2217/cpr.14.46.
13. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016; 23(1): 19-28. doi:10.1053/j.ackd.2015.08.004.
14. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021; 143(11): 1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
15. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011; 5: 41-48. doi:10.2174/1874192401105010041.
16. Pavanello C, Ossoli A. HDL and chronic kidney disease. *Atheroscler Plus*. 2023; 52: 9-17. doi:10.1016/j.athplu.2023.04.001.
17. Barbagallo CM, Cefalù AB, Giammanco A, et al. Lipoprotein Abnormalities in Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *Life (Basel)*. 2021 Apr 5; 11(4): 315. doi:10.3390/life11040315.
18. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2017; 14(1): 70. doi:10.1038/nrneph.2017.175.
19. Bay Simony S, Rørbæk Kamstrup P, Bødtker Mortensen M, et al. High Lipoprotein(a) as a Cause of Kidney Disease: A Population-Based Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol*. Published online September 29, 2024. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.059.
20. Miksenas H, Januzzi JL Jr, Natarajan P. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Diseases (published correction appears in *JAMA*. 2022 Jan 4; 327(1): 86. doi:10.1001/jama.2021.16187). *JAMA*. 2021; 326(4): 352-353. doi:10.1001/jama.2021.3632.
21. Wahl P, Ducasa GM, Fornoni A. Systemic and renal lipids in kidney disease development and progression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Mar 15; 310(6): F433-45. doi:10.1152/ajprenal.00375.2015.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Nov 21; 41(44): 4255. doi:10.1093/eurheartj/ehz826). *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
23. Lin YC, Lai TS, Chen YT, et al. Comparative efficacy and choice of lipid-lowering drugs for cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. Published online October 9, 2024. doi:10.1016/j.jfma.2024.09.037.
24. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010; 160(5): 785-794.e10. doi:10.1016/j.ahj.2010.08.012.
25. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur*



- Heart J. 2020; 41(42): 4114-4123. doi:10.1093/eurheartj/ehaa498
26. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial (published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2019 Aug 27; 74(8): 1162-1166. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.041). J Am Coll Cardiol. 2019; 73(23): 2961-2970. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.513
27. Lin YC, Lai TS, Chen YT, et al. Comparative efficacy and choice of lipid-lowering drugs for cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. J Formos Med Assoc. Published online October 9, 2024. doi:10.1016/j.jfma.2024.09.037.
28. Mitrofanova A, Merscher S, Fornoni A. Kidney lipid dysmetabolism and lipid droplet accumulation in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2023; 19(10): 629-645. doi:10.1038/s41581-023-00741-w.
29. Theofilis P, Vordoni A, Koukoulaki M, et al. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: Contemporary Concepts and Future Therapeutic Perspectives. Am J Nephrol. 2021; 52(9): 693-701. doi:10.1159/000518456.
30. Lim K, McGregor G, Coggan AR, Lewis GD, Moe SM. Cardiovascular Functional Changes in Chronic Kidney Disease: Integrative Physiology, Pathophysiology and Applications of Cardiopulmonary Exercise Testing. Front Physiol. 2020; 11: 572355. Published 2020 Sep 15. doi:10.3389/fphys.2020.572355.
31. Noels H, Lehrke M, Vanholder R, Jankowski J. Lipoproteins and fatty acids in chronic kidney disease: molecular and metabolic alterations. Nat Rev Nephrol. 2021; 17(8): 528-542. doi:10.1038/s41581-021-00423-5.
32. Vega GL, Toto RD, Grundy SM. Metabolism of low density lipoproteins in nephrotic dyslipidemia: comparison of hypercholesterolemia alone and combined hyperlipidemia. Kidney Int. 1995; 47(2): 579-586. doi:10.1038/ki.1995.73.
33. Vega GL, Grundy SM. Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia: effects on lipoprotein metabolism. Kidney Int. 1988; 33(6): 1160-1168. doi:10.1038/ki.1988.125.
34. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 2006; 290(2): F262-F272. doi:10.1152/ajprenal.00099.2005.
35. Borén J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. Nat Rev Cardiol. 2022; 19(9): 577-592. doi:10.1038/s41569-022-00676-y.
36. Kobayashi J, Miyashita K, Nakajima K, Mabuchi H. Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. J Atheroscler Thromb. 2015; 22(10): 1001-1011. doi:10.5551/jat.31617.
37. Vaziri ND, Liang KH. Down-regulation of hepatic LDL receptor expression in experimental nephrosis. Kidney Int. 1996; 50(3): 887-893. doi:10.1038/ki.1996.388.
38. Chan MK, Persaud J, Varghese Z, Moorhead JF. Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. Kidney Int. 1984; 25(5): 812-818. doi:10.1038/ki.1984.94.
39. Goldberg A, Sherrard DJ, Brunzell JD. Adipose tissue lipoprotein lipase in chronic hemodialysis: role in plasma triglyceride metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 1978; 47(6): 1173-1182. doi:10.1210/jcem-47-6-1173.
40. Ooi EM, Chan DT, Watts GF, Chan DC, Ng TW, Dogra GK, Irish AB, Barrett PH. Plasma apolipoprotein C-III metabolism in patients with chronic kidney disease. J Lipid Res. 2011 Apr; 52(4): 794-800. doi:10.1194/jlr.M011163.
41. Aversa MR, Barbagallo CM, Galione A, et al. Serum apolipoprotein profile of hypertriglyceridemic patients with chronic renal failure on hemodialysis: a comparison with type IV hyperlipoproteinemic patients. Metabolism. 1989; 38(7): 601-602. doi:10.1016/0026-0495(89)90093-0.
42. Adeyo O, Goulbourne CN, Bensadoun A, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 and the intravascular processing of triglyceride-rich lipoproteins. J Intern Med. 2012; 272(6): 528-540. doi:10.1111/joim.12003.
43. Vaziri ND, Yuan J, Ni Z, Nicholas SB, Norris KC. Lipoprotein lipase deficiency in chronic kidney disease is accompanied by down-regulation of endothelial GPIIb/IIIa expression. Clin Exp Nephrol. 2012; 16(2): 238-243. doi:10.1007/s10157-011-0549-3.
44. Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, et al. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. J Am Soc Nephrol. 1999; 10(10): 2158-2164. doi:10.1681/ASN.V10102158.
45. Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, Wagner E, Nong Z. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24(10): 1750-1754. doi:10.1161/01.ATV.0000140818.00570.2d.
46. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, Massry SG. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. J Clin Invest. 1996 May 15; 97(10): 2167-73. doi: 10.1172/JCI118657.
47. Herz J, Strickland DK. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. J Clin Invest. 2001 Sep; 108(6): 779-784. doi: 10.1172/JCI13992.
48. Kim C, Vaziri ND. Down-regulation of hepatic LDL receptor-related protein (LRP) in chronic renal failure. Kidney Int. 2005; 67(3): 1028-1032. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00166.x.
49. Liang K, Oveisi F, Vaziri ND. Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. Kidney Int. 1998; 53(3): 626-630. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00786.x.

50. Yagyu H, Lutz EP, Kako Y, et al. Very low density lipoprotein (VLDL) receptor-deficient mice have reduced lipoprotein lipase activity. Possible causes of hypertriglyceridemia and reduced body mass with VLDL receptor deficiency. *J Biol Chem.* 2002; 277(12): 10037-10043. doi:10.1074/jbc.M109966200.
51. Sun W, Li P, Cai J, et al. Lipid Metabolism: Immune Regulation and Therapeutic Prospectives in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022; 13: 860586. Published 2022 Mar 18. doi:10.3389/fimmu.2022.860586.
52. Yang Y, Li Y, Feng X, Ding C, Zhang J, Liu Z. The causal effect of triglyceride and high blood pressure on IgA nephropathy: a Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne).* 2024; 11: 1338462. Published 2024 Feb 8. doi:10.3389/fmed.2024.1338462.
53. Raposeiras-Roubin S, Rosselló X, Oliva B, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jun 22; 77(24): 3031-3041. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.059.
54. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet.* 1982; 2(8311): 1309-1311. doi:10.1016/s0140-6736(82)91513-6.
55. Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox AJ, Kelly DJ, Gilbert RE, Cooper ME. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: focus on diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71: S31-S36. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.07109.x.
56. Wang Z, Jiang T, Li J, et al. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVBdb/db mice with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005; 54(8): 2328-2335. doi:10.2337/diabetes.54.8.2328.
57. Ge M, Fontanesi F, Merscher S, Fornoni A. The Vicious Cycle of Renal Lipotoxicity and Mitochondrial Dysfunction. *Front Physiol.* 2020 Jul 7; 11: 732. doi: 10.3389/fphys.2020.00732.
58. Pontremoli R, Desideri G, Arca M, et al. Hypertriglyceridemia is associated with decline of estimated glomerular filtration rate and risk of end-stage kidney disease in a real-world Italian cohort: Evidence from the TG-RENAL Study. *Eur J Intern Med.* 2023; 111: 90-96. doi:10.1016/j.ejim.2023.02.019.
59. Cao Y, Sun G, Liu R, et al. Plasma triglyceride levels and central obesity predict the development of kidney injury in Chinese community older adults. *Ren Fail.* 2019 Nov; 41(1): 946-953. doi: 10.1080/0886022X.2019.1655451.
60. Soohoo M, Hashemi L, Hsiung JT, et al. Association of Serum Triglycerides and Renal Outcomes among 1.6 Million US Veterans. *Nephron.* 2022; 146(5): 457-468. doi:10.1159/000522388.
61. Rizk JG, Hsiung JT, Arif Y, et al. Triglycerides and Renal Outcomes According to Albuminuria and in Consideration of Other Metabolic Syndrome Components in Diabetic US Veterans. *Am J Nephrol.* 2023; 54(1-2): 14-24. doi:10.1159/000529414.
62. Huang F, Wang L, Zhang Q, et al. Elevated atherogenic index and higher triglyceride increase risk of kidney function decline: a 7-year cohort study in Chinese adults. *Ren Fail.* 2021; 43(1): 32-39. doi:10.1080/0886022X.2020.1853569.
63. Zhang L, Yuan Z, Chen W, Chen S, Liu X, Liang Y, Shao X, Zou H. Serum lipid profiles, lipid ratios and Chronic Kidney Disease in a Chinese population. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Jul 29; 11(8): 7622-35. doi: 10.3390/ijerph110807622.
64. Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0125512. doi:10.1371/journal.pone.0125512.
65. Weon B, Jang Y, Jo J, et al. Association between dyslipidemia and the risk of incident chronic kidney disease affected by genetic susceptibility: Polygenic risk score analysis. *PLoS One.* 2024; 19(4): e0299605. doi:10.1371/journal.pone.0299605.
66. Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T. Association of genetic variants with dyslipidemia and chronic kidney disease in a longitudinal population-based genetic epidemiological study. *Int J Mol Med.* 2015; 35(5): 1290-1300. doi:10.3892/ijmm.2015.2152.
67. Zanetti D, Rao A, Gustafsson S, et al. Identification of 22 novel loci associated with urinary biomarkers of albumin, sodium, and potassium excretion. *Kidney Int.* 2019; 95(5): 1197-1208. doi:10.1016/j.kint.2018.12.017.
68. Tran NK, Lea RA, Holland S, et al. Multi-phenotype genome-wide association studies of the Norfolk Island isolate implicate pleiotropic loci involved in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 19425. doi:10.1038/s41598-021-98935-4.
69. Rasheed H, Zheng J, Rees J, et al. The causal effects of serum lipids and apolipoproteins on kidney function: multivariable and bidirectional Mendelian-randomization analyses. *Int J Epidemiol.* 2021; 50(5): 1569-1579. doi:10.1093/ije/dyab014.
70. Zhang YB, Sheng LT, Wei W, et al. Association of blood lipid profile with incident chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis.* 2020; 300: 19-25. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.020.
71. Yang H, Cui Z, Quan Z. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on Chronic Kidney Disease and Renal Function: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 2024 Mar; 22(2): 114-122.
72. Kintu C, Soremekun O, Kamiza AB, et al. The causal effects of lipid traits on kidney function in Africans: bidirectional and multivariable Mendelian-randomization study. *EBioMedicine.* 2023; 90: 104537. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104537.
73. Wang Y, Zhang L, Zhang W, et al. Understanding the



- relationship between circulating lipids and risk of chronic kidney disease: a prospective cohort study and large-scale genetic analyses. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 671. doi:10.1186/s12967-023-04509-5
74. Lanktree MB, Thériault S, Walsh M, Paré G. HDL Cholesterol, LDL Cholesterol, and Triglycerides as Risk Factors for CKD: A Mendelian Randomization Study. *Am J Kidney Dis.* 2018; 71(2): 166-172. doi:10.1053/j.ajkd.2017.06.011.
75. Miao L, Min Y, Qi B, et al. Causal effect between total cholesterol and HDL cholesterol as risk factors for chronic kidney disease: a mendelian randomization study. *BMC Nephrol.* 2021; 22(1): 35. doi:10.1186/s12882-020-02228-3.
76. Liu HM, Hu Q, Zhang Q, et al. Causal Effects of Genetically Predicted Cardiovascular Risk Factors on Chronic Kidney Disease: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Genet.* 2019; 10: 415. doi:10.3389/fgene.2019.00415.
77. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(20): 2061-2071. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.049.
78. Hyun YY, Kim KS, Hong S, et al. Fenofibrate and risk of end-stage renal disease: A nationwide cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2024; 26(10): 4583-4590. doi:10.1111/dom.15815.
79. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial (published correction appears in *Lancet.* 2006 Oct 21;368(9545):1420) (published correction appears in *Lancet.* 2006 Oct 21; 368(9545): 1415). *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861. doi:10.1016/S0140-6736(05)67667-2.
80. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus (published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1748). *N Engl J Med.* 2010; 362(17): 1563-1574. doi:10.1056/NEJMoa1001282.
81. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, et al. DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3): 485-493. doi:10.1053/j.ajkd.2004.11.004.
82. Sun X, Liu J, Wang G. Fenofibrate decreased microalbuminuria in the type 2 diabetes patients with hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 103. doi:10.1186/s12944-020-01254-2.
83. Hadjivasilis A, Kouis P, Kousios A, Panayiotou A. The Effect of Fibrates on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Studies. *J Clin Med.* 2022 Jan 31; 11(3): 768. doi: 10.3390/jcm11030768.
84. Delanaye P, Scheen AJ. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes. *Lancet.* 2010; 376(9746): 1051-1052. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61481-X.
85. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9729): 1875-1884. doi:10.1016/S0140-6736(10)60656-3.
86. Hu J, Liu Z, Zhang H. Omega-3 fatty acid supplementation as an adjunctive therapy in the treatment of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2017 Jan 1; 72(1): 58-64. doi: 10.6061/clinics/2017(01)10.
87. De Caterina R, Caprioli R, Giannessi D, et al. n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int.* 1993; 44(4): 843-850. doi:10.1038/ki.1993.320.
88. Pluta A, Stróecki P, Ksy J, et al. Beneficial Effects of 6-Month Supplementation with Omega-3 Acids on Selected Inflammatory Markers in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 1-3. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 1680985. doi:10.1155/2017/1680985.
89. Chou HH, Chiou YY, Hung PH, et al. Omega-3 fatty acids ameliorate proteinuria but not renal function in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract.* 2012; 121(1-2): c30-c35. doi:10.1159/000341929.
90. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial (published correction appears in *JAMA.* 2020 Jul 7;324(1):103. doi: 10.1001/jama.2020.10205). *JAMA.* 2019;322(19):1899-1909. doi:10.1001/jama.2019.17380.
91. Ong, K. L., Marklund, M., Huang, L. et al. Association of omega 3 polyunsaturated fatty acids with incident chronic kidney disease: pooled analysis of 19 cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)*, 380, Article e072909. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072909>.
92. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380(1): 11-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
93. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation.* 2021; 144(22): 1750-1759. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560>.
94. Cervantes J, Koska J, Kramer F, et al. Elevated apolipoprotein C3 augments diabetic kidney disease and associated atherosclerosis in type 2 diabetes. *JCI Insight.* 2024; 9(12): e177268. doi:10.1172/jci.insight.177268.
95. Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2020; 21(1): 30-41. doi:10.1038/s41590-019-0548-1.

96. Watts GF, Rosenson RS, Hegele RA, et al. Plozasiran for Managing Persistent Chylomicronemia and Pancreatitis Risk. *N Engl J Med*. Published online September 2, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2409368.
97. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2200-2206. doi:10.1056/NEJMoa1400284.
98. Chebli J, Larouche M, Gaudet D. APOC3 siRNA and ASO therapy for dyslipidemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024; 31(2): 70-77. doi:10.1097/MED.0000000000000857
99. Tramontano D, Bini S, D'Erasmus L, Arca M. Recent Apolipoprotein CIII trials. *Curr Opin Lipidol*. 2022; 33(6): 309-318. doi:10.1097/MOL.0000000000000849.
100. Stroes ESG, Alexander VJ, Karwowska-Prokopczuk E, et al. Olezarsen, Acute Pancreatitis, and Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*. 2024; 390(19): 1781-1792. doi:10.1056/NEJMoa2400201.
101. A Study of Olezarsen (Formerly Known as AK-CEA-APOCIII-LRX) Administered to Adults With Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Previously Treated With Volanesorsen; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05185843>.
102. Gaudet D, et al. Transition of patients with familial chylomicronaemia syndrome from volanesorsen to olezarsen: Safety and pharmacokinetic results. European Society of Cardiology meeting, London UK; <https://esc365.escardio.org/presentation/288005>; sept. 2024.
103. Saito T, Sato H, Kudo K, et al. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis*. 1989; 13(2): 148-153. doi:10.1016/s0272-6386(89)80134-9.
104. Li MS, Li Y, Liu Y, Zhou XJ, Zhang H. An Updated Review and Meta Analysis of Lipoprotein Glomerulopathy. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 905007. doi:10.3389/fmed.2022.905007.
105. Saito T, Matsunaga A, Ito K, Nakashima H. Topics in lipoprotein glomerulopathy: an overview. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):214-217. doi:10.1007/s10157-013-0887-4.
106. Oikawa S, Suzuki N, Sakuma E, et al. Abnormal lipoprotein and apolipoprotein pattern in lipoprotein glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 1991; 18(5): 553-558. doi:10.1016/s0272-6386(12)80649-4.
107. Oikawa S, Matsunaga A, Saito T, et al. Apolipoprotein E Sendai (arginine 145->proline): a new variant associated with lipoprotein glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8(5):820-823. doi:10.1681/ASN.V85820.
108. Saito T, Matsunaga A, Fukunaga M, Nagahama K, Hara S, Muso E. Apolipoprotein E-related glomerular disorders. *Kidney Int*. 2020; 97(2): 279-288. doi:10.1016/j.kint.2019.10.031.
109. Soran H, Charlton-Menys V, Hegele R, et al. Proteinuria and severe mixed dyslipidemia associated with a novel APOAV gene mutation. *J Clin Lipidol*. 2010; 4(4): 310-313. doi:10.1016/j.jacl.2010.06.004.
110. Pan X. The Roles of Fatty Acids and Apolipoproteins in the Kidneys. *Metabolites*. 2022;12(5):462. doi:10.3390/metabo12050462
111. Arai T, Yamashita S, Yamane M, et al. Disappearance of intraglomerular lipoprotein thrombi and marked improvement of nephrotic syndrome by bezafibrate treatment in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Atherosclerosis*. 2003; 169(2): 293-299. doi:10.1016/s0021-9150(03)00194-1.
112. Matsunaga A, Furuyama M, Hashimoto T, et al. Improvement of nephrotic syndrome by intensive lipid-lowering therapy in a patient with lipoprotein glomerulopathy. *Clin Exp Nephrol*. 2009; 13(6): 659-662. doi:10.1007/s10157-009-0207-1.
113. Kodera H, Mizutani Y, Sugiyama S, et al. A Case of Lipoprotein Glomerulopathy with apoE Chicago and apoE (Glu3Lys) Treated with Fenofibrate. *Case Rep Nephrol Dial*. 2017 Jul 27; 7(2): 112-120. doi: 10.1159/000478902.
114. Russi G, Furci L, Leonelli M, Magistroni R, et al. Lipoprotein glomerulopathy treated with LDL-apheresis (Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation system): a case report. *J Med Case Rep*. 2009 Dec 2; 3: 9311. doi: 10.1186/1752-1947-3-9311.
115. Brunton C, Varghese Z, Moorhead JF. Lipopheresis in the nephrotic syndrome. *Kidney Int (Suppl.)* 1999; 71: S6-S9. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.07102.x.
116. Pavanello C, Calabresi L. Genetic, biochemical, and clinical features of LCAT deficiency: update for 2020. *Curr Opin Lipidol*. 2020; 31(4): 232-237. doi:10.1097/MOL.0000000000000697.
117. Hirashio S, Ueno T, Naito T, Masaki T. Characteristic kidney pathology, gene abnormality and treatments in LCAT deficiency. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(2): 189-193. doi:10.1007/s10157-013-0895-4.
118. Calabresi L, Pisciotto L, Costantin A, et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(9): 1972-1978. doi:10.1161/01.ATV.0000175751.30616.13.
119. Vitali C, Bajaj A, Nguyen C, et al. A systematic review of the natural history and biomarkers of primary lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *J Lipid Res*. 2022; 63(3): 100169. doi:10.1016/j.jlr.2022.100169.
120. Pavanello C, Ossoli A, Arca M, et al. Progression of chronic kidney disease in familial LCAT deficiency: a follow-up of the Italian cohort. *J Lipid Res*. 2020; 61(12): 1784-1788. doi:10.1194/jlr.P120000976.
121. Ossoli A, Neufeld EB, Thacker SG, et al. Lipoprotein X Causes Renal Disease in LCAT Deficiency. *PLoS*

- One. 2016;11(2):e0150083. Published 2016 Feb 26. doi:10.1371/journal.pone.0150083.
122. Gomaraschi M, Turri M, Strazzella A, et al. Abnormal Lipoproteins Trigger Oxidative Stress-Mediated Apoptosis of Renal Cells in LCAT Deficiency. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(8): 1498. Published 2023 Jul 27. doi:10.3390/antiox12081498.
123. Lamiquiz-Moneo I, Civeira F, Gómez-Coronado D, et al. Lipid Profile Rather Than the LCAT Mutation Explains Renal Disease in Familial LCAT Deficiency. *J Clin Med*. 2019; 8(11): 1860. Published 2019 Nov 3. doi:10.3390/jcm8111860.
124. Wu H, Xu H, Lei S, Yang Z, Yang S, Du J, Zhou Y, Liu Y, Yang Y, Hu Z. Loss-of-Function Homozygous Variant in LPL Causes Type I Hyperlipoproteinemia and Renal Lipidosis. *Kidney Int Rep*. 2023 Aug 25; 8(11): 2428-2438. doi: 10.1016/j.ekir.2023.08.027.
125. Tramontano D, et al. Thrombocytopenia and Kidney disease, two possible hallmark of FCS phenotype: preliminary evidence from a cohort study. Selected Abstract - Spring Meeting 2023. <https://doi.org/10.56095/eaj.v2i1.42>.
126. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. (1860).
127. Kamanna VS, Roh DD, Kirschenbaum MA. Hyperlipidemia and kidney disease: concepts derived from histopathology and cell biology of the glomerulus. *Histol Histopathol*. 1998;13(1):169-179. doi:10.14670/HH-13.169.
128. Keane WF, O'Donnell MP, Kasiske BL, Schmitz PG. Lipids and the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1990; 1(5 Suppl 2): S69-S74.
129. Herman-Edelstein M, Scherzer P, Tobar A, et al. Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *J Lipid Res*. 2014 Mar; 55(3): 561-72. doi: 10.1194/jlr.P040501.
130. Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019; 11(4): 722. doi:10.3390/nu11040722.
131. Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle Dysfunction. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1664. doi:10.3390/nu11071664.
132. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, et al. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2632. doi:10.3390/ijms21072632.
133. Sugisaki K, Uchida T, Iwama S, et al. Glomerular lipidosis as a feature of renal-limited macrophage activation syndrome in a transplanted kidney: a case report. *BMC Nephrol*. 2023; 24(1): 329. Published 2023 Nov 7. doi:10.1186/s12882-023-03380-2.
134. Kaur A, Sethi S. Histiocytic and Nonhistiocytic Glomerular Lesions: Foam Cells and Their Mimickers. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(2): 329-336. doi:10.1053/ajkd.2015.07.040.
135. Garg P. A Review of Podocyte Biology. *Am J Nephrol*. 2018; 47 (Suppl. 1): 3-13. doi:10.1159/000481633.
136. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte - cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Oct 14; 5: 169. doi: 10.3389/fendo.2014.00169.
137. Kawachi H, Fukusumi Y. New insight into podocyte slit diaphragm, a therapeutic target of proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Mar; 24(3): 193-204. doi: 10.1007/s10157-020-01854-3.
138. Yu SM, Nissaisorakarn P, Husain I, Jim B. Proteinuric Kidney Diseases: A Podocyte's Slit Diaphragm and Cytoskeleton Approach. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Sep 11; 5: 221. doi: 10.3389/fmed.2018.00221.
139. Sun Y, Cui S, Hou Y, Yi F. The Updates of Podocyte Lipid Metabolism in Proteinuric Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2021 Sep 1; 7(6): 438-451. doi: 10.1159/000518132.
140. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006; 70(9): 1560-1566. doi:10.1038/sj.ki.5001834.
141. Merscher S, Pedigo CE, Mendez AJ. Metabolism, energetics, and lipid biology in the podocyte - cellular cholesterol-mediated glomerular injury. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Oct 14; 5: 169. doi: 10.3389/fendo.2014.00169.
142. Kim JJ, Wilbon SS, Fornoni A. Podocyte Lipotoxicity in CKD. *Kidney360*. 2021 Feb 26; 2(4): 755-762. doi: 10.34067/KID.0006152020.
143. Castro BBA, Foresto-Neto O, Saraiva-Camara NO, Sanders-Pinheiro H. Renal lipotoxicity: Insights from experimental models. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48(12): 1579-1588. doi:10.1111/1440-1681.13556.
144. Carta G, Murru E, Banni S, Manca C. Palmitic Acid: Physiological Role, Metabolism and Nutritional Implications. *Front Physiol*. 2017; 8: 902. doi:10.3389/fphys.2017.00902.
145. Lee HS. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Histol Histopathol*. 2011; 26(12): 1599-1610. doi:10.14670/HH-26.1599.
146. Martínez-García C, Izquierdo-Lahuerta A, Vivas Y, et al. Renal Lipotoxicity-Associated Inflammation and Insulin Resistance Affects Actin Cytoskeleton Organization in Podocytes. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0142291. doi:10.1371/journal.pone.0142291.
147. Sun L, Halaihel N, Zhang W, Rogers T, Levi M. Role of sterol regulatory element-binding protein 1 in regulation of renal lipid metabolism and glomerulosclerosis in diabetes mellitus. *J Biol Chem*. 2002; 277(21): 18919-18927. doi:10.1074/jbc.M110650200.
148. Kennedy MA, Barrera GC, Nakamura K, et al. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation. *Cell Metab*. 2005; 1(2): 121-131. doi:10.1016/j.cmet.2005.01.002.