

Fisiopatología de la nefropatía diabética

C. MORA-FERNÁNDEZ*, M. MACÍA HERAS*, A. MARTÍNEZ-CASTELAO**, J. L. GÓRRIZ TERUEL***, F. DE ALVARO MORENO****, J. F. NAVARRO-GONZÁLEZ*.

*Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife, **Hospital Universitario de Bellvitge. Hospitalet. Barcelona. IDIBELL, ***Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, ****Hospital del Norte. Madrid. Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB).

RESUMEN: La hiperglucemia es el hecho central en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes, habiendo mejorado nuestro conocimiento acerca de los mecanismos íntimos que conducen a la lesión renal. Así, hoy en día conocemos que la hiperglucemia y el incremento de la glucosa intracelular resultan en la activación de vías metabólicas alternativas, como la vía de los polioles, con la participación determinante de elementos enzimáticos como la aldosa reductasa. Del mismo modo, hemos sido capaces de identificar mensajeros intracelulares, como la proteína quinasa C, cuyo papel resulta crítico en el desarrollo de la nefropatía diabética (ND). Conocemos la ruta de formación de los productos de glicosilación avanzada y cómo éstos interactúan con otros factores para producir el daño tisular. Hemos sido capaces de demostrar la participación del estrés oxidativo en la patogenia de esta complicación y su relación directa con la severidad del daño renal. Comprendemos mucho mejor cómo participan diversos factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante-, factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento del tejido conectivo) en la fisiopatología de la ND. Hemos disecado el papel

crucial del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la génesis y progresión del daño renal en el paciente diabético, y hemos puesto de manifiesto nuevas vías de interés fisiopatológico, como son las derivadas de la participación del fenómeno inflamatorio. Este gran cuerpo de conocimiento va más allá de su importancia fisiopatológica dada su gran relevancia en cuanto a señalar nuevas dianas terapéuticas que, en muchos casos, han permitido diseñar estrategias terapéuticas con una clara traslación y aplicabilidad clínica. Finalmente, derivado de nuestro mayor conocimiento sobre factores genéticos de susceptibilidad, es creciente nuestra comprensión acerca de la variabilidad interindividual en el desarrollo y progresión de la ND, así como en la respuesta a las diversas aproximaciones terapéuticas. Aún con todo, son escasas las certezas y numerosos los interrogantes que quedan por resolver.

El conocimiento de los factores fisiopatológicos que determinan el desarrollo y la progresión del daño renal en la nefropatía diabética (ND) ha mejorado de manera notoria en los últimos años. La presente revisión pretende ser una breve puesta al día en relación a los aspectos ya conocidos, así como presentar aquellos factores novedosos.

nefro Plus 2008; 1(1)28-38

PALABRAS CLAVES: nefropatía, diabética, hiperglucemia, estrés oxidativo, polioles.

Correspondencia: Juan Navarro González, MD, PhD, FASN. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. 38010 Santa Cruz de Tenerife. E-mail: jnavgon@gobiernodecanarias.org

CRITERIOS DE LA REVISIÓN: Se ha realizado una búsqueda en MEDLINE para artículos publicados desde el año 2000 (inclusive). No se utilizó restricción en base a la lengua de publicación. Para la búsqueda se emplearon diversos términos en varias combinaciones: “diabetic nephropathy”, “pathogenesis”, “pathophysiology”, “albuminuria”, “proteinuria”, “overt nephropathy”, “incipient nephropathy”, “hyperglycemia”, “polyol pathway”, “aldose reductase”, “advanced glycation end products”, “protein kinase C”, “oxidative stress”, “growth factors”, “nuclear factor kappa B”, “renin-angiotensin system”, “aldosterone”, “inflammation”, “cytokines”, “genes”, “polymorphisms”, “genetic susceptibility”. Se identificaron artículos originales y revisiones, siendo la bibliografía de cada artículo analizada de cara a identificar otras referencias de potencial interés.

La Hiperglucemia como factor determinante de las complicaciones microvasculares de la diabetes

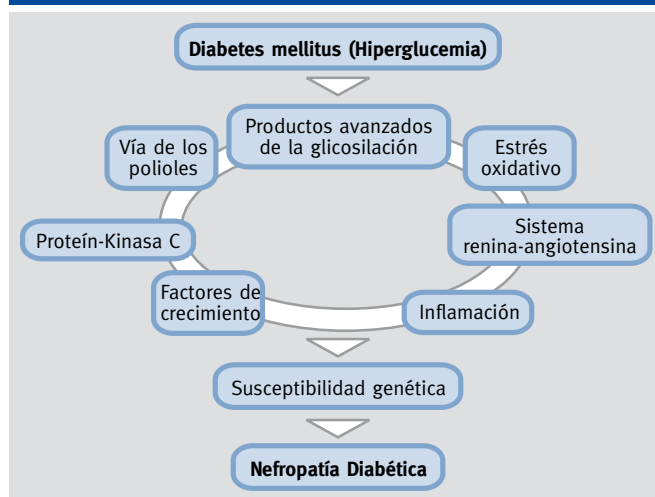
De manera característica, el hecho sin duda determinante en la fisiopatología de las complicaciones asociadas a la diabetes mellitas (DM) lo constituye la presencia de una situación de hiperglucemia crónica, siendo evidente que un mal control glucémico constituye

un predictor independiente del desarrollo y progresión de la enfermedad renal asociada a la diabetes (ERAD), así como de otras complicaciones de la enfermedad (1).

A pesar del reconocimiento de la hiperglucemia como condición necesaria y principal elemento determinante del desarrollo de la ND, seguimos sin conocer completamente los mecanismos íntimos por los cuales la hiperglucemia conduce a la lesión renal, aunque sí

tenemos certeza de la participación fundamental de diversos procesos que confluyen para iniciar los cambios funcionales y estructurales a nivel renal (ej, hipertrofia glomerular, proliferación mesangial), y que van a conducir a una modificación de la hemodinámica corpuscular y la estimulación de procesos de proliferación e hipertrofia celulares. La modificación de diversas moléculas por el ambiente hiperglucémico, con la formación final de los productos avanzados de la glicosilación (AGEs), juega un papel fundamental. Asimismo, los niveles elevados de glucosa ejercen sus efectos tóxicos en el interior de las células a través de su incorporación por transportadores de glucosa, activándose una cadena enzimática de distintas reacciones que incluyen: formación de sorbitol, aumento de stress oxidativo, activación de la proteína kina C (PKC) y activación de la ruta de la hexosaminasa. Todas estas vías enzimáticas y metabólicas van a contribuir a la activación de citoquinas y de factores de crecimiento que participan de manera activa en la aparición y desarrollo de la ERAD (2) (FIGURA 1).

Figura 1.



La vía de los polioles y actividad de la aldosa-reductasa

La aldosa-reductasa (AR) es la primera enzima de la vía de los polioles, encargada de catalizar la reducción de una amplia variedad de compuestos carbonilo, incluyendo las hexosas. Se localiza a nivel citosólico y está presente en diferentes órganos y tejidos; así, la encontramos en el ojo (epitelio corneal, cristalino y pericitos retinales), en el riñón (podocitos, células mesangiales, epitelio tubular), y en los nervios periféricos (axones y células de Schwann) (3). Esta enzima tiene muy baja afinidad por la glucosa, de forma que esta vía de metabolismo se encuentra usualmente inactiva, con una muy baja producción de sorbitol. Sin embargo, en presencia de hiperglucemia, y al aumentar la glucosa intracelular, se activa la AR con la producción creciente de sorbitol, lo que conlleva la consiguiente disminución de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), iniciándose su propio proceso metabólico interfiriendo con la vía glicolítica normal. Así, en situación de hiperglucemia, el metabolismo de glucosa por esta vía es aproximadamente de un tercio del total. Posteriormente, el sorbitol, por acción de la sorbitol-deshidrogenasa, es metabolizado a fructosa. En todo este proceso tienen lugar cuatro fenómenos:

(i) producción de sorbitol, (ii) producción de fructosa, (iii) disminución del NADPH, y (iv) aumento del nicotinamida adenín dinucleótido reducido (NADH), cuyas implicaciones describiremos a continuación.

El sorbitol, al no difundir fácilmente a través de las membranas celulares, produce un aumento de la presión osmótica intracelular, con el potencial daño tisular por edema celular, aunque este mecanismo está lejos de dar lugar a una alteración osmótica definitiva. Sin embargo, y de manera particular en las fibras nerviosas, el aumento del sorbitol bloquea el contra-transportador Na⁺/Mioinositol, haciendo disminuir el mioinositol y los fosfoinositósidos intracelulares, lo que causa una depleción de diacilglicerol (DAG) y el subsiguiente freno en la actividad de la ATPasa Na⁺/K⁺, causando mayor edema axonal. La disminución del DAG ocurre exclusivamente en la neuropatía, pero no en la retinopatía ni la nefropatía asociadas a la diabetes, donde se observa un aumento de este compuesto.

La hipótesis más reciente para explicar parte del daño que se produce sugiere que la oxidación del sorbitol aumenta la relación NADH:NAD⁺, inhibiendo la actividad de la dehidrogenasa gliceraldehído trifosfato (GADPH) y aumentando la concentración de triosafosfato. Al elevarse las concentraciones de este compuesto se incrementa la formación de metilglioxal, un precursor de los AGEs, y de DAG, que activa la PKC (4). El aumento de NADH favorece la síntesis de DAG, lo que ocurre tanto en el daño renal como en el retiniano, pero no en la afectación neuronal. Por otra parte, el consumo de NADPH favorece el estrés oxidativo al disminuir el cociente glutatión reducido/oxidado, lo cual acelera los procesos de glicosilación, así como aumenta la actividad de la vía de las pentosas, activando a su vez a la PKC (5).

En resumen, la activación de la AR no sólo produce daño celular por sí misma, sino que aumenta el daño producido por otros mecanismos como la activación de la PKC y la glicosilación proteica (6). Por otra parte, el papel de los polioles en el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes ha sido constatado de manera indirecta mediante el empleo de inhibidores de la AR, como el sorbinil, el tolrestat y el ponalrestat (7). Estas sustancias, que se han mostrado eficaces en la prevención de la retinopatía y la estabilización de la neuropatía, parecen disminuir el fenómeno de la hiperfiltración y reducir de forma leve la MAB. Sin embargo, el resultado global del uso de estos compuestos ha sido algo desalentador, ya que algunos de ellos se han asociado con reacciones de hipersensibilidad y alteraciones de la función hepática, por lo que parece razonable pensar que por el momento no van a jugar un papel relevante en el tratamiento de la ERAD.

La proteína kina C

La PKC es una enzima de la familia de las serina-treonina kinasas que comprende quince isoformas que tienen en común el ser capaces de fosforilar las proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares, y cuya consecuencia es la regulación de diversas funciones vasculares, que incluyen la contractilidad, el flujo, la proliferación celular y la permeabilidad vascular. La isoforma PKC-β2 aumenta su actividad en las células endoteliales de retina y riñón cuando éstas son expuestas a la hiperglucemia,

debido al aumento en la síntesis de novo de DAG, un potente estimulador endógeno de esta enzima. Este aumento en la síntesis de DAG a partir de la hiperglucemia ocurre gracias a la activación de la vía de las pentosas y a una mayor oferta de dihidroxiacetofosfato (DHAP). La PKC- β 2, a su vez, activa la fosfolipasa A2, aumentando así la producción de prostaglandina PGE2 y de Tromboxano-A2. Estos últimos mediadores modifican drásticamente la permeabilidad endotelial y la respuesta a la Angiotensina II (AII) en el músculo liso vascular, cambios importantísimos en la génesis del daño renal presente en la diabetes.

Las células vasculares de los diabéticos muestran una activación de la PKC, cuyo papel se ha visto claramente implicado en el daño celular presente en la diabetes (8). Así, el empleo de inhibidores de la PKC (LY-333531) y de la PKC- β 2 se asocian a efectos beneficiosos a nivel renal, con reducción de la hiperfiltración glomerular, de la microalbuminuria (MAB), de la sobreexpresión del factor transformante del crecimiento- β (TGF- β) y del depósito de matriz extracelular (9). Sin embargo, estudios clínicos recientes con ruboxistaurina en pacientes diabéticos con retinopatía no han mostrado ser eficaces en el control del daño renal (10). Por otro lado, la variedad de isoformas de este grupo enzimático ha permitido iniciar la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, como la PKC- α , que se ha propuesto como una posible alternativa ya que ratones knock-out para esta enzima no desarrollan MAB (11).

Productos avanzados de la glicosilación

La glicosilación avanzada es el proceso no enzimático por el cual se produce la unión de azúcares reductores como la glucosa, a diferentes moléculas como proteínas. Este proceso tiene lugar en etapas sucesivas, las primeras son rápidas y reversibles, mientras que las finales son lentas e irreversibles: 1) La asociación del azúcar con la proteína, que resulta de la adición del grupo carbonilo del azúcar al grupo amino de la proteína, formando la denominada base de Schiff, estable por un corto tiempo. 2) Reordenamiento de los enlaces químicos, dando lugar a un producto más estable denominado genéricamente producto de Amadori. 3) El compuesto de Amadori sufre una serie de transformaciones que conducen a la formación de los AGEs. El mecanismo de estas reacciones no se conoce con detalle, aunque se sabe que involucran complejos reordenamientos intramoleculares y que, en algunos casos, la asociación entre varios de estos compuestos da lugar al entrecruzamiento entre distintas proteínas o entre distintas zonas de una misma proteína (12).

Los AGEs se han relacionados con diferentes efectos a nivel renal, como la modificación de componentes estructurales de la membrana basal o de la matriz extracelular. Además, se han descrito receptores para estas moléculas (RAGE) que se expresan en diferentes localizaciones renales, incluyendo podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares (13). La unión a estos receptores determina la activación de diversas vías de señalización intracelular, con la subsiguiente generación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NFkB), la liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) o las interleukinas (IL) 1 y

6, la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- β o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (13,14), elementos todos ellos que han sido relacionados con la patogenia del desarrollo y progresión de la ND. Además de trabajos in vitro y en modelos animales, hoy en día disponemos de estudios clínicos que implican de forma definitiva a los AGEs en el desarrollo de las complicaciones de la DM (15,16).

Finalmente, la intervención sobre los AGEs como diana terapéutica ha demostrado potenciales beneficios. El contenido de AGEs en la dieta se ha sugerido como un factor de riesgo para el desarrollo de ND, habiéndose relacionado una dieta baja en AGEs con una reducción en las concentraciones de mediadores inflamatorios en pacientes diabéticos (17), así como con un efecto nefroprotector en modelos animales (18). Otra estrategia iría dirigida a la inhibición de la formación de AGEs. Así, estudios clínicos con el uso de pimagedina en pacientes diabéticos tipo 1 mostraron un enlentecimiento en la pérdida de filtrado glomerular, aunque sin beneficio significativo sobre la progresión de la nefropatía establecida (19). Interesantemente, ha sido recientemente postulado que parte de los efectos renoprotectores no hemodinámicos derivados del uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) pueden estar en relación con la inhibición de la formación de AGEs (20). Otra aproximación se basa en el empleo de agentes que actúan rompiendo las uniones entre las moléculas que forman los AGEs (proteínas y azúcares). Estudios en modelos animales con este tipo de compuestos, como el ALT-711, han mostrado una atenuación del daño renal (21,22). Finalmente, es posible inhibir la unión de los AGEs a sus receptores mediante el empleo de formas solubles de éstos o de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra los RAGE, aproximaciones que han demostrado reducir la albuminuria y atenuar la expansión mesangial y la esclerosis glomerular en modelos animales (23,24).

Estrés oxidativo

La alta actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de moléculas oxidantes, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Para su eliminación, el organismo dispone de un sistema de defensa antioxidante formado por elementos enzimáticos (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa) y no enzimáticos (glutatión, ácido ascórbico, α -tocoferol). El estrés oxidativo, situación en la que existe un exceso de estas moléculas altamente reactivas con capacidad oxidante, ha sido relacionado con importantes acciones deletéreas, como peroxidación lipídica, oxidación de proteínas, daño de ácidos nucleicos, inducción de factores de transcripción como NFkB, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, o inducción de apoptosis (13,25).

La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo, tanto a través de vías enzimáticas como no enzimáticas. Dentro de estas últimas se encuentran la auto-oxidación de la glucosa, los fenómenos de glicosilación avanzada, la vía de los polioles y, de manera crítica, las alteraciones del metabolismo mitocondrial, habiéndose sugerido que uno de los fenómenos iniciales en el desarrollo de las complicaciones de la DM es la formación de

ROS por las mitocondrias (26). En cuanto a las rutas enzimáticas, destaca la vía de la NADPH oxidasa, una importante ruta de producción de anión superóxido a nivel celular y vascular en pacientes diabéticos (13). Todas las estructuras renales son susceptibles de sufrir daño oxidativo. En la ND ha sido demostrada la relación directa entre la severidad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo. Así, pacientes diabéticos con nefropatía establecida exhiben un mayor grado de daño oxidativo del ADN que pacientes con MAB, mientras que pacientes con un aumento en la excreción urinaria de albúmina (EUA) muestran mayores niveles de peroxidación lipídica que sujetos con normoalbuminuria (28). Documentos histológicos demuestran la presencia de productos de glico-oxidación y lipo-oxidación en la matriz mesangial y en las lesiones nodulares glomerulares de pacientes diabéticos. Por otra parte, diversos estudios han observado que la actividad enzimática de superóxido dismutasa se encontraba reducida en sujetos diabéticos, indicando una asociación entre la alteración en la capacidad antioxidante y la ND (29).

La intervención dirigida a reducir el estrés oxidativo ha sido postulada como una estrategia terapéutica de utilidad en la ND. Desde el punto de vista no farmacológico, la reducción de peso y la restricción de la ingesta de sodio han sido sugeridas como estrategias útiles (30). En relación a las estrategias farmacológicas, se han empleado diversos antioxidantes para valorar su potencial beneficio como agentes renoprotectores, aunque los resultados, en general, no han sido consistentes (13,25). El empleo de vitamina E, vitamina C o ácido lipoico en modelos animales demostró efectos beneficiosos sobre la reducción del estrés oxidativo y la protección de estructuras renales frente a este daño. Sin embargo, la traslación clínica de estos resultados ha sido limitada. Estudios clínicos sugieren que las vitaminas C y E pudieran mejorar la función endotelial en los pacientes diabéticos, aunque no hay datos concluyentes en relación a los beneficios sobre la ND. Lo que sí conocemos hoy en día es que los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA), así como las estatinas, fármacos que han sido relacionados con propiedades nefroprotectoras, asocian propiedades moduladoras sobre el estrés oxidativo. Así, estudios clínicos han demostrado que la adición de bloqueadores de los receptores AT1 de la angiotensina II a pacientes con ERC y proteinuria tratados con IECAs, resultó en un descenso de la peroxidación lipídica y de la oxidación de la albúmina urinaria (31). En relación a las estatinas, el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 hiperlipidémicos con simvastatina produjo, incluso antes de evidenciarse un descenso en los niveles de colesterol, una reducción en la generación de estrés oxidativo, indicando un efecto directo sobre este fenómeno (32).

Factores de crecimiento y daño renal asociado a la diabetes

El papel de los fenómenos de inflamación y reparación tisular en la patogenia de las enfermedades renales se ha puesto de manifiesto en diversos estudios. En este sentido, las complicaciones microvasculares presentes en la diabetes constituyen un

paradigma de la acción lesiva de numerosas citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento (33). Respecto a estos últimos, en los últimos años se ha observado la participación predominante de algunos de ellos, como son el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) (TABLA 1).

Factor de crecimiento transformante- β

La superfamilia del TGF- β está formada por un gran grupo de polipéptidos extracelulares que participan en procesos de crecimiento, desarrollo, diferenciación y homeostasis a través de su interacción con receptores de la membrana celular. El TGF- β representa uno de los factores biológicos con mayor capacidad de generación de fibrosis, existiendo evidencias *in vitro* e *in vivo* de su acción inductora de la síntesis de procolágeno y colágeno, la generación de matriz extracelular-intersticial, así como de la inhibición de la degradación del colágeno por medio de la activación del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno). De manera esquemática, estos procesos se inician a partir de señales extracelulares que llegan al núcleo vehiculizadas por un tipo de proteínas fosforiladas conocidas como Smads (2 y 4), que van a producir la activación de la transcripción de determinados genes.

Tabla 1. Acciones biológicas de los factores de crecimiento involucrados en la fisiopatología de la nefropatía diabética.

Factor de crecimiento transformante- β

- Estimula la transcripción de genes y la producción de colágeno, fibronectina, tenasoina, osteonectina, osteopondina, trombopondina y glicosaminoglicanos de la matriz.
- Provoca el ensamblaje de fibras, fibronectina y proteoglicanos para producir el estroma intersticial.
- Inhibe la transcripción de colagenasa y de estromalina.
- Estimula la síntesis de metaloproteinasas.
- Acción inmunosupresora local (disminuye la actividad de los linfocitos T y la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, salvo la IgA).
- Induce la síntesis de endotelina.

Factor de crecimiento del endotelio vascular

- Mitogénesis de células endoteliales.
- Favorece la permeabilidad vascular.
- Favorece la expresión de colagenasas y de serina proteasas.
- Producción de óxido nítrico y vasodilatación.
- Estimula el transporte de las hexosas.

Factor de crecimiento del tejido conectivo

- Efecto supresor sobre vías protectoras:
 - WNT (facilita la regeneración y la supervivencia celular).
 - BMP (proteína morfogénica ósea: inhibe el depósito matriz extracelular y bloquea el efecto de TGF- β).
- Efecto estimulador sobre vías dañinas:
 - Factor de crecimiento transformante- β .
 - Receptores de neurotrofina.
 - Receptores tipo integrina.

El TGF- β juega un papel patogénico significativo en diversas variedades de glomerulonefritis crónica, en la ERAD y en la nefropatía crónica del injerto (34), actuando mediante la inducción y el mantenimiento de la fibrosis intersticial gracias a su efecto regulador sobre la proliferación celular, así como en la síntesis y degradación de la matriz extracelular. La hiperglucemia es un inductor de la producción de TGF- β . Así, en individuos sanos donde se mantiene una situación de hiperglucemia durante unos minutos se produce un aumento de la excreción urinaria de TGF- β y de isoprostanos. En el caso de la DM, es posible que la situación de hiperglucemia mantenida, a través de la activación de diferentes vías metabólicas junto con la hiperinsulinemia, sea uno de los factores inductores de la sobreexpresión de TGF- β , que como ya hemos indicado va a iniciar los fenómenos moleculares que producirán fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis.

Estudios experimentales han constatado que el empleo de tiazolidíndionas (TZD) se asocia a una reducción de la sobreexpresión tisular de TGF- β junto a una reducción del acúmulo de pentosidina, observándose asimismo que la administración de insulina a cultivos de células tubulares aumentó la expresión del ARNm de TGF- β y la producción de la proteína. Este efecto abre nuevas perspectivas en las acciones renoprotectoras de las TZD e identifica tanto a la hiperinsulinemia como al TGF- β como posibles dianas terapéuticas, además de explicar parte de los mecanismos por los que estos fármacos son renoprotectores en pacientes obesos con ERAD (35). Por otra parte, la administración de losartán en pacientes con nefropatía crónica del injerto es capaz de reducir los niveles de TGF- β , lo que sumado a la acción antiproteínica de estos fármacos podría suponer un mecanismo adicional de renoprotección.

Factor de crecimiento del endotelio vascular

El VEGF es un potente mediador angiogénico endotelial con diferentes efectos biológicos, pero cuya función principal es la de mantener la integridad y viabilidad del endotelio. Su activación y acciones son fundamentales en numerosas situaciones, que incluyen los procesos de isquemia/reperfusión, inflamación, progresión de los fenómenos neoplásicos, situaciones de shock y reendotelización de superficies denudadas. El VEGF, que es producido por diferentes tipos celulares, entre los que se incluye la célula mesangial, actúa a través de la unión a receptores específicos de membrana con actividad tirosina quinasa (VEGFR1 y VEGFR2) y al receptor complementario neuropilina. La unión del VEGF a cada uno de sus receptores da lugar a la activación de varias vías de señalización, siendo el receptor VEGFR2 el más importante desde un punto de vista funcional. Varias citoquinas y factores de crecimiento pueden regular este gen, y a su vez, se han observado diferencias en su expresión cuando las células son sometidas a agentes agresores. Además, el control de la expresión del gen del VEGF ocurre tanto a nivel pre- como post-transcripcional. Los cambios en la tensión de oxígeno, a través de la inducción del factor inducido por hipoxia 1 (HIF-1), son el mecanismo esencial en la regulación transcripcional del VEGF.

En el contexto de la DM, los diversos elementos que participan en la patogenia de esta enfermedad representan un estímulo para la producción de este factor, entre los que se encuentran los AGEs, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el TGF- β , la IL-1 y la IL-6. Sin embargo, el mecanismo es complejo, y en estudios realizados en cultivos de células tubulares y podocitos se ha observado que el medio hiperglucémico, aunque favorece la producción de VEGF, no es capaz de aumentar la angiogénesis. Recientemente se han constatado la participación del óxido nítrico (ON) junto al VEGF en los procesos de neovascularización presentes en la vasculopatía diabética (36). El estudio de la expresión de ARNm de VEGF en biopsias renales de pacientes con diferentes tipos de enfermedad renal ha demostrado que en las áreas de glomeruloesclerosis existe una disminución de las células que expresan VEGF, lo que se constata también en las células glomerulares en patologías como la amiloidosis, diabetes o el lupus eritematoso. Sin embargo, el daño en las células del epitelio visceral que se observa en varias de estas situaciones va a producir un aumento de la expresión de VEGF a nivel local, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular y una alteración del funcionamiento de la célula endotelial (37).

Las acciones terapéuticas relacionadas con este factor se dirigen a disminuir o aumentar las concentraciones tisulares de VEGF, con el objetivo de modificar el desarrollo de la vascularización. En general, estos tratamientos administran tanto el péptido de VEGF recombinante, para acción directa, como ADN u oligonucleótidos de VEGF para promover su síntesis. A nivel experimental se ha observado que el empleo de anticuerpos anti-VEGF en ratas diabéticas producía una disminución de la hiperfiltración, de la albuminuria y de la hipertrofia glomerular (38), previniendo asimismo la sobreexpresión de la ON sintasa endotelial (eNOS) en el capilar glomerular. Podría especularse sobre una posible relación patogénica entre la hiperglucemia y los cambios presentes en las fases precoces de la ERAD a través de esta vía, y la utilidad del VEGF como una posible diana terapéutica en fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, el hallazgo reciente de una disminución en la expresión del VEGF en el intersticio renal de pacientes con ERAD, a diferencia del aumento observado en algunos modelos animales, y su posible contribución a la progresión de la enfermedad (39), ha despertado inquietud tanto sobre la validez de estos modelos para el estudio de algunos mecanismos fisiopatológicos donde interviene el VEGF como sobre la utilidad de su bloqueo como medida de prevención para el desarrollo de ERAD.

Factor de crecimiento del tejido conectivo

El CTGF es una citoquina que pertenece a una familia de proteínas modulares multifuncionales que actúan como moléculas asociadas a la matriz extracelular y regulan diversos procesos como la adhesión, migración, mitogénesis, diferenciación y supervivencia celular. En relación al CTGF, gran parte de su importancia radica en que muchos de los efectos del TGF- β , como por ejemplo la inducción de la síntesis de matriz extracelular, se encuentran mediados por la activación de este factor.

El CTGF se identificó por primera vez en células mesangiales expuestas a la hiperglucemia, y recientemente se ha demostrado su sobreexpresión en los podocitos, tanto en animales como en pacientes diabéticos. En estas situaciones, el CTGF favorece el daño glomerular a través de un aumento en la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la inducción de cambios en la estructura del citoesqueleto (40). Un reciente estudio en modelos murinos de diabetes tipo 1 y tipo 2 ha demostrado que la atenuación de la expresión del CTGF (knock-down) se asociaba a un menor grado de nefropatía, así como a una reducción de la expansión de la matriz mesangial y de los componentes que participan en la glomerulosclerosis y la fibrosis intersticial (41). Estos hallazgos indicarían que la mayoría de los efectos relacionados con el daño glomerular presente en la diabetes están mediados por el CTGF; sin embargo, los mecanismos son mucho más complejos. Así, recientemente se ha desarrollado un ratón transgénico que sobreexpresa el CTGF de manera exclusiva en los podocitos, a pesar de lo cual no presenta anomalías glomerulares ni proteinuria. En cambio, en el modelo de diabetes por estreptozotocina esta sobreexpresión sí produce un aumento en la EUA y en el área mesangial, junto a vacuolización y reducción en el número de podocitos. Al comparar ambos modelos se observó en los animales transgénicos una menor actividad de la metaloproteínasa-2, enzima que participa en la degradación de la matriz mesangial.

El CTGF interviene como mediador en diversos procesos de daño renal mediante un efecto supresor sobre WNT y la proteína morfogénica ósea (BMP), y estimulador sobre TGF- β , receptores tipo integrina y receptores tipo neurotrofina. Sin embargo, todavía no se ha podido demostrar el papel de cada uno de ellos en la patogenia de la ERAD (40), siendo algo prematuro proponer al CTGF como objetivo terapéutico en estas situaciones.

Sistema renina-angiotensina

El SRA es un determinante fundamental en los mecanismos que intervienen en el daño renal y vascular (42). Además, este sistema controla la presión arterial (PA) y el balance hiodroelectrolítico a través de acciones coordinadas sobre el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones. La AII, el principal efector del SRA, ejerce su efecto vasoconstrictor de manera predominante sobre las arteriolas eferentes del glomérulo, produciendo un aumento de la presión capilar glomerular y, como consecuencia, una mayor ultrafiltración de proteínas plasmáticas que contribuirá a la proteinuria, fenómeno importante en la aparición y progresión del daño renal. La AII también contribuye de manera directa a la progresión de la enfermedad renal mediante efectos no hemodinámicos, ya que actúa como una verdadera citoquina favoreciendo el crecimiento celular, la inflamación y la fibrosis.

La síntesis y activación de los diferentes componentes del SRA se inicia con la producción de la renina en la aparato yuxtaglomerular (vía clásica), molécula que actúa sobre una proteína precursora circulante, el angiotensinógeno, para producir angiotensina I (AI). Este péptido tiene poco efecto sobre la PA,

y a nivel de pulmonar se convierte en AII mediante la acción del enzima conversor de la angiotensina (ECA). La AII actúa en el corazón y los riñones uniéndose a la proteína G que se encuentra en los receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La activación del receptor AT1 pone en marcha los efectos deletéreos de la AII, como son la vasoconstricción y la hipertrofia vascular y cardíaca, junto a fenómenos inflamatorios, proliferativos y fibróticos. Una segunda forma de ECA (ECA-2) actúa sobre la AI produciendo la forma inactiva angiotensina 1-9, que a su vez, mediante la acción de la ECA, se convierte en angiotensina 1-7, molécula con capacidad vasodilatadora y antiproliferativa, sobre todo en situaciones donde el SRA se encuentra más activado (ej. restricción de sodio). La ECA-2 está presente en el tejido renal humano, pero no se conoce con exactitud su distribución tisular en las situaciones de daño renal. En estudios en biopsias renales de pacientes con diferentes tipos de enfermedad renal se observó expresión de ECA-2 en el endotelio de los capilares glomerulares y peritubulares, y se pudo comprobar como el tratamiento con IECAs no modificaba su expresión (43). La AII favorece la producción adrenal de aldosterona (Aldo), que recientemente ha sido reconocida como mediador en el daño renal y cardíaco. Al igual que la AII, también contribuye a la disfunción endotelial aumentando el tamaño y rigidez de las células endoteliales, lo que podría favorecer la pérdida de proteínas a través de las uniones intercelulares. Finalmente, se han descrito nuevas moléculas derivadas de la AII, como la AIV (corresponde a los péptidos 3-8), que se obtiene por la acción de angiopeptidasas, aminopeptidasas, carboxipeptidasas o endopeptidasas. Se conoce que la AIV se une de manera selectiva a su receptor (AT4) y favorece la secreción de PAI-1, aunque el papel biológico de estos nuevos péptidos es todavía incierto.

Numerosos estudios han demostrado que los fármacos que bloquean la actividad de los componentes del SRA ejercen un efecto renoprotector sobre la ERAD (44,45). La capacidad renoprotectora de estos fármacos viene determinada tanto por su efecto sobre las acciones hemodinámicas de la AII, como sobre aquellas que se derivan de sus efectos proinflamatorios y profibróticos, efectos que se ejercen a través del estímulo directo sobre la síntesis de mediadores inflamatorios, como la IL-6, el factor activador de plaquetas (PAF) y los derivados del ácido araquidónico, y de factores de crecimiento como TGF- β , el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el CTGF y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF). Desde el punto de vista hemodinámico, uno de los principales objetivos para prevenir el desarrollo y progresión de la nefropatía, así como para reducir el riesgo cardiovascular en los enfermos diabéticos, es un estricto control de la PA (< 130/80 mmHg). En este contexto, los bloqueantes del SRA ofrecen una serie de beneficios terapéuticos diferenciales sobre el riesgo renal y cardiovascular no totalmente dependientes de su efecto sobre la PA, convirtiéndolos en fármacos antihipertensivos y antiproteinúricos de primera línea en el tratamiento de los enfermos con ND. Varios estudios han demostrado que el tratamiento con ARA es capaz de reducir la progresión de la lesión renal comparativamente con otros fármacos antihipertensivos para un mismo nivel de con-

tol tensional (45). Para optimizar este efecto antiproteinúrico y renoprotector es necesario la titulación hasta alcanzar la dosis necesaria capaz de reducir la proteinuria o el empleo de la combinación de IECAs y ARA, cuyo efecto sobre la progresión de la ND frente a dosis adecuadas de cada uno de ellos por separado sigue siendo objeto de debate.

Por último, nuevos estudios han explorado el efecto sobre la progresión de la ERAD del bloqueo del SRA a otros niveles: inhibidores de la Aldo (espironolactona), bloqueadores del receptor de Aldo (eplerenona), inhibidores de vasopectidasas y bloqueadores de la renina (aliskiren) (42). La eplerenona se ha mostrado, tanto en monoterapia como en combinación con enalapril, eficaz en la reducción de la PA y la proteinuria en pacientes con DM tipo 2. El bloqueo del SRA en sus fases iniciales, evitando la reacción de la renina con el angiotensinógeno mediante Aliskiren, y su efecto sinérgico con otros fármacos que actúan sobre el SRA, constituye un área de interés en las opciones terapéuticas disponibles frente a la ERAD.

Inflamación y Nefropatía diabética

La relación entre inflamación y las complicaciones de la DM es un tema de gran interés, existiendo hoy en día evidencia sobre la estrecha interrelación entre inflamación y ND. Ha sido demostrada una asociación independiente entre proteína C reactiva (PCR) y EUA en pacientes diabéticos tipo 2. Del mismo modo, en este tipo de pacientes, estudios longitudinales han mostrado que el incremento de la EUA era significativa e independientemente determinado por los niveles de parámetros inflamatorios, sin existir diferencias en dicha asociación tras ajustar en función del índice de masa corporal, del aclaramiento de creatinina o de la presencia de HTA.

En los últimos años, diversos trabajos han señalado la importancia de las citoquinas inflamatorias como elementos determinantes del daño microvascular en la DM, y específicamente de la ND (33,46) (TABLA 2). Las citoquinas son polipéptidos de bajo peso molecular que poseen acciones autocrinas, paracrinas y yuxtacrinas, con un importante papel inmunoregulatorio, pero también con significativos efectos pleiotrópicos. Estas moléculas son producidas tanto por células infiltrantes (principalmente macrófagos) como por las propias células renales (células endoteliales, mesangiales y tubulares).

Interleukina-1, Interleukina-6, Interleukina-18

Se ha demostrado un aumento en la expresión renal de IL-1 en modelos de ND, que se relaciona con el incremento en la expresión y síntesis de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión a nivel de las células endoteliales y mesangiales (47). Esta citoquina también se ha relacionado con anomalías hemodinámicas intraglomerulares, disregulación en la síntesis de ácido hialurónico en las células epiteliales tubulares, así como con el aumento de la permeabilidad endotelial.

La IL-6 ha sido relacionada en la producción de alteraciones en la permeabilidad endotelial, la inducción de proliferación de las células mesangiales y el incremento de la

Tabla 2. Acciones biológicas de las citoquinas inflamatorias potencialmente involucradas en la fisiopatología de la nefropatía diabética.

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Inducción de la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad. • Incremento en la expresión y síntesis de moléculas de adhesión y selectinas. • Estimulación de la síntesis y liberación de quimocinas, citoquinas y factores de crecimiento. • Incremento en la expresión de fibronectina. • Estimulación de la producción del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1. • Incremento en la síntesis de prostaglandina E2 y fosfolipasa A2. • Amplificación de la respuesta secretora de la prostaglandina E2 a la angiotensina II. • Inducción de la formación de especies reactivas de oxígeno. | <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la expresión de trombosmodulina. • Inducción de alteraciones hemodinámicas intraglomerulares. • Aumento de la permeabilidad de las células endoteliales vasculares. • Alteración en la síntesis de ácido hialurónico. • Incremento en la reabsorción tubular de sodio e inducción de hipertrofia glomerular. • Inhibición de la relajación dependiente del endotelio. • Estimulación del reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y leucocitos. • Inducción de la proliferación y contracción de células mesangiales. • Inducción de apoptosis y necrosis celular. • Citotoxicidad directa sobre células renales. |
|---|---|

expresión de fibronectina. Los niveles de expresión del ARN mensajero de IL-6 a nivel renal se relacionan de forma directa con la severidad del daño glomerular y de las alteraciones estructurales en la ND (48). Asimismo, se ha observado un incremento en la expresión renal de IL-6 en modelos de ND, la cual se relaciona con índices de hipertrofia renal y con marcadores de daño glomerular (47).

Respecto a la IL-18, se han objetivado niveles elevados de esta citoquina en pacientes con ND, mostrando una relación independiente con el incremento en la EUA y de β -2 microglobulina, así como con los cambios en la EUA durante la evolución de la nefropatía (49). Más aún, un reciente estudio ha mostrado que los niveles séricos elevados de IL-18 pueden ser un predictor de disfunción renal en pacientes diabéticos con normoalbuminuria (50).

Factor de Necrosis Tumoral- α

El TNF α es una molécula con actividades biológicas potencialmente implicadas en el daño renal del paciente diabético: efecto citotóxico directo sobre las células renales, inducción de apoptosis, alteración en la hemodinámica intrarenal, incremento en la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo. Los niveles de expresión del ARN mensajero del TNF α y de la proteína se encuentran aumentados en el riñón de animales diabéticos (47,51), relacionándose con las alteraciones iniciales en el desarrollo de la ND, como la hipertrofia renal y la hiperfiltración (52,53). Además, los niveles de expresión y la excreción urinaria de TNF α se asocian de forma independiente con la EUA (47,51), pudiendo observar un incremento significativo en los niveles de esta citoquina en

orina y en el fluido intersticial renal precediendo al desarrollo de albuminuria. Finalmente, estudios clínicos han constatado que pacientes con ND muestran mayores concentraciones de esta citoquina que pacientes diabéticos sin datos de nefropatía, con una relación directa e independiente con marcadores de daño glomerular y túbulointersticial (54).

Implicaciones terapéuticas

La creciente importancia de los mecanismos inflamatorios en el desarrollo y progresión de la ND señalan a este fenómeno como una diana terapéutica de potencial interés. Hoy sabemos que diversas estrategias que han mostrado efectos beneficiosos sobre la ND también presentan efectos moduladores sobre este fenómeno inflamatorio (55). En este contexto, se ha comprobado que la retención de sodio y la hipertrofia renal observadas en las fases tempranas de la ND son prevenidas por el empleo de etanercept, una proteína dimérica de fusión producida genéticamente por tecnología de ADN recombinante, que interactúa con el receptor del TNF α humano-2 (FRNT2/p75) bloqueando la acción de esta citoquina. Del mismo modo, el empleo de infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que neutraliza la actividad del TNF α , ha resultado en un descenso en la excreción urinaria de esta citoquina y una reducción de la EUA. Finalmente, la actuación sobre el TNF α es una estrategia que ha demostrado su aplicabilidad clínica en la ND basada en el uso de pentoxifilina, un fármaco que inhibe la transcripción del gen TNF α y reduce los niveles de ARN mensajero, modulando asimismo otras moléculas importantes dentro del proceso inflamatorio, incluyendo interferón- γ , IL-1 β e IL-6.

La administración de pentoxifilina a pacientes diabéticos ha resultado en una reducción de marcadores clínicos de daño glomerular y túbulointersticial (56,57). El efecto antiproteinúrico de este fármaco es similar al observado con el captopril (58,59), y además, la administración conjunta de pentoxifilina y ARA o IECAs resulta en un efecto antiproteinúrico aditivo sobre el logro por estos bloqueadores del SRA (60,61).

Nefropatía diabética y Susceptibilidad genética

En el momento actual, no es posible predecir qué pacientes desarrollarán ND. Sabemos que solamente un porcentaje de los pacientes diabéticos va a desarrollar esta complicación, y que además, a pesar de una misma estrategia terapéutica, algunos presentarán una buena respuesta al tratamiento, mientras que otros permanecerán estables o progresarán hacia la insuficiencia renal. Todo ello sugiere la existencia de factores genéticos relacionados con el desarrollo y progresión de la ND, así como con la respuesta al tratamiento.

Actualmente existen diversos estudios y proyectos de base genética en el contexto de la enfermedad renal en general y de la ND en particular (TABLA 3) (62). En la búsqueda de los genes responsables de la predisposición genética a la ND se han seguido dos estrategias de búsqueda principales: los estudios de genes candidatos y los rastreos del genoma. Los estudios de genes candidatos, o estudios de asociación, se basan en el análisis

de genes que codifican proteínas que juegan un papel conocido en la fisiopatología de la enfermedad. Se trata de estudios de casos y controles donde se busca una posible asociación entre variantes alélicas de genes seleccionados *a priori* y el desarrollo de la enfermedad. Así, siguiendo esta estrategia, se ha observado que los pacientes portadores de la *a*-deleción en el intrón 4 del gen de la ON sintasa endotelial presentan una reducción en los metabolitos plasmáticos del ON, lo cual se ha postulado como un elemento facilitador del desarrollo de disfunción endotelial, y que se ha relacionado con un incremento del riesgo de ND avanzada (63). Otros genes estudiados han sido los relacionados con el SRA, por ejemplo, un polimorfismo en el gen de la ECA basado en la inserción-deleción (I/D) de 287 pares de bases en el intrón 16, que condiciona que los individuos con genotipo DD presenten mayores niveles tisulares y circulantes de angiotensina II. Así, se ha postulado que los pacientes con el genotipo «desfavorable» (DD) tendrían más riesgo de desarrollar ND que el resto (ID/II), aunque la asociación entre ND y el genotipo DD en ambos tipos de diabetes es confusa y controvertida. Finalmente, un estudio muy reciente basado en la combinación de análisis de asociación casos-controles y de estudios funcionales ha sugerido que el alelo T del polimorfismo rs1617640 en la región promotora del gen de la eritropoyetina está significativamente asociado con la insuficiencia renal terminal en pacientes diabéticos (64).

La otra estrategia de búsqueda son los estudios de “rastreo del genoma”. Se basan en la búsqueda en familiares de la presencia de ligamiento genético para heredar determinadas regiones del genoma y el desarrollo de la enfermedad. Actualmente, una de las iniciativas más importantes que emplea esta estrategia es el “Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND) Study” (65), un consorcio multicéntrico constituido con el objetivo de identificar genes responsables del desarrollo de ND por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas

Tabla 3. Estudios y proyectos de base genética en el contexto de la enfermedad renal y la nefropatía diabética.

Proyecto	Objetivo
FIND: Family Investigation of Nephropathy and Diabetes	Identificación de regiones cromosómicas ligadas a la nefropatía diabética
EURAGEDIC: European Rational Approach for the Genetics of Diabetic Complications	Identificación y validación de alelos comunes como factores genéticos para nefropatía diabética en la diabetes tipo 1
EuReGene: European Renal Genome Project	Descubrir genes responsables del desarrollo y enfermedad renal, sus proteínas y su acciones
GENECURE: Genomic Strategies for Treatment and Prevention of Cardiovascular Death in Uraemia and End-Stage Renal Disease	Valoración del papel de los factores genéticos en relación al riesgo cardiovascular en el fallo renal

y Renales de Estados Unidos. Hasta el momento, la evidencia más robusta de ligamiento en relación a la ND señala a regiones en los cromosomas 7 (7q21.3), 10 (10p15.3), 14 (14q23.1) y 18 (18q22.3), confirmando resultados previos en relación a regiones de ligamiento en los cromosomas 7, 10 y 18, lo cual indica la relevancia de estudiar los genes contenidos en estas regiones cromosómicas en relación a la identificación de genes de susceptibilidad para la ND.

En conclusión, la existencia y persistencia en la DM de un ambiente hiperglucémico, junto al efecto que éste ejerce sobre gran variedad de fac-

tores (sistemas enzimáticos, citoquinas, factores de crecimiento, etc), así como las interacciones entre ellos, va a condicionar el desarrollo y la progresión de la ERAD. Este complejo entramado de factores e interacciones está matizado por factores genéticos que pueden modular en uno u otro sentido la evolución de la enfermedad y la respuesta a las diferentes posibilidades de tratamiento. Todo ello nos obliga a establecer estrategias terapéuticas complejas y a mantener el necesario equilibrio riesgo/beneficio en aras de conseguir una respuesta óptima, con las máximas garantías, y preservando los criterios de eficiencia y evidencia científica. ◀

{ PUNTOS CLAVE }

1. La hiperglucemia es el factor determinante en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la diabetes, y su control es fundamental desde un punto de vista preventivo.

2. La hiperglucemia y el incremento de la glucosa intracelular resultan en la activación de vías metabólicas alternativas, como la vía de los polioles, con la participación determinante de elementos enzimáticos como la aldosa-reductasa. La inhibición de la actividad de esta enzima ha demostrado su utilidad en la retinopatía y neuropatía diabéticas, pero los efectos potencialmente beneficiosos sobre la nefropatía no han encontrado una adecuada traslación clínica por el momento.

3. A pesar de que la proteína quinasa C es un elemento clave en la génesis del daño celular en la diabetes, y de que en modelos animales su inhibición se asocia a efectos beneficiosos a nivel renal, estudios clínicos no han demostrado de forma consistente la eficacia de esta estrategia en el tratamiento de la nefropatía diabética.

4. Los productos avanzados de la glicosilación han sido relacionados con la patología y progresión

de la nefropatía diabética. Existen diversas aproximaciones terapéuticas basadas en la inhibición del efecto de estos productos, desde reducir su contenido en la dieta hasta bloquear la unión a sus receptores. Dichas aproximaciones han demostrado su utilidad en modelos animales y en algunos estudios clínicos donde se ha objetivado el enlentecimiento de la pérdida de filtrado glomerular en pacientes afectados de diabetes tipo 1.

5. En la nefropatía diabética ha sido demostrada la relación directa entre la severidad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo. A pesar de ello, y aunque hay datos indirectos del posible beneficio de la reducción de este fenómeno, el empleo de antioxidantes no ha demostrado un claro efecto renoprotector.

6. Los factores de crecimiento están involucrados en la fisiopatología de la nefropatía diabética, con la participación predominante de algunos de ellos, como el factor de crecimiento transformante- β , el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento del tejido conectivo. Estas moléculas son potenciales dianas

terapéuticas que están bajo intensa investigación en el momento actual.

7. Ha sido demostrado con evidencia sólida el papel crítico del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética. La inhibición de este sistema a sus distintos niveles es, hoy en día, una de las estrategias de tratamiento más importantes en estos pacientes, y continúa siendo un área de investigación de gran interés.

8. Una de las más recientes y novedosas aportaciones al conocimiento de la fisiopatología de la nefropatía diabética deriva de la participación del fenómeno inflamatorio, más específicamente de las citoquinas inflamatorias, lo que abre nuevas vías de investigación y tratamiento.

9. Vamos conociendo cada vez con mayor detalle cómo la variabilidad genética entre los distintos individuos es un elemento determinante en la diferente susceptibilidad al desarrollo y progresión de la nefropatía diabética, y como es asimismo un factor importante que determina la respuesta a las diversas estrategias terapéuticas.

bibliografía

1. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. **Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.

(**) *Este estudio, así como un trabajo previo por los mismos autores, demuestra cómo la intervención sobre diversos factores se asocia a un efecto beneficioso sobre las complicaciones de la diabetes y la mortalidad.*

2. Marrón B, Ortiz A, Egido J. **Factores patogénicos en la nefropatía diabética ¿de dónde venimos, hacia dónde vamos?** *Nefrología* 2001;21(Supl. 3):18-23.

3. Wallner EI, Wada J, Tramonti G, Lin S, Srivastava SK, Kanwar YS. **Relevance of aldo-keto reductase family members to the pathobiology of diabetic nephropathy and renal development.** *Ren Fail* 2001; 23: 311-320.

4. Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. **Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells.** *Diabetes* 2005;54:818-829.

5. Chung SMS, Ho ECM, Lam KSL, Chung SK. **Contribution of Polyol Pathway to Diabetes-Induced Oxidative Stress** *J Am Soc Nephrol* 2003;14: S233-S236.

6. Connolly SB, Sadlier D, Kieran NE, Doran P, Brady HR. **Transcriptome Profiling and the Pathogenesis of Diabetic Complications.** *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S279-S283.

7. Suzen C, Buyukbigol E. **Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications.** *Curr Med Chem.* 2003;10:1329-1352.

8. Way KJ, Katai N, King GL. **Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications.** *Diabet Med* 2001;18:945-959.

9. Koya D, Haneda M, Nakagawa H y cols. **Amelioration of accelerated dia-**

- betic mesangial expansion by treatment with PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 2000; 14: 439-447.
10. Tuttle KR, McGill JB, Haney DJ y cols. Kidney Outcomes in Long-Term Studies of Ruboxistaurin for Diabetic Eye Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 631-636.
 11. Menne J, Park JK, Boehne M y cols. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein-kinase c-alpha-deficient mice. *Diabetes* 2004 53: 2101-2109.
 12. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420-1432.
 13. Tan ALY, Forbes JM, Cooper ME. AGE, RAGE, and ROS in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27:130-143.
 14. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, Stern DM, Nawroth PP. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med* 2005;83:876-886.
 15. Miura J, Yamahishi S, Uchigata Y, Takeuchi M, Yamamoto H, Makita Z, Iwamoto Y. Serum levels of non-carboxymethyllysine advanced glycation endproducts are correlated to severity of microvascular complications in patients with Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2003;17:16-21.
 16. Sato T, Iwaki M, Shimogaito N, Wu X, Yamagishi S, Takeuchi M. TAGE (toxic AGE) theory in diabetic complications. *Curr Mol Med* 2006;6:351-358.
 17. Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppas M, Rayfield EJ. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15596-15601.
 18. Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:224-237.
 19. Bolton W, Catran D, Williams M, Adler S, Appel G, Cartwright K, Foiles PG, Freedman B, Raskin P, Ratner R, Spinowitz B, Whittier F, Wuerth J; ACTION I Investigator Group. Am J Nephrol 2004;24:32-40.
 20. Forbes JM, Thorpe SR, Thallas-Bonke V, Pete J, Thomas MC, Deemer ER, Bassal S, El-Osta A, Long DM, Panagiotopoulos S, Jerums G, Osicka T, Cooper ME. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2363-2372.
 21. Thallas-Bonke V, Lindschau C, Rizkalla B, Bach LA, Boner G, Meier M, Haller H, Cooper ME, Forbes JM. Attenuation of extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy by the advanced glycation end product cross-link breaker ALT-711 via a protein kinase C-alpha-dependent pathway. *Diabetes* 2004;53:2921-2930.
 22. Coughlan MT, Forbes JM, Cooper ME. Role of AGE crosslink breaker, alagebrium, as a renoprotective agent in diabetes. *Kidney Int* 2007;72(Suppl. 106):54-60.
 23. Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 2003;162:1123-1237.
 24. Flyvbjerg A, Denner L, Schrijvers BF, Tilton RG, Mogensen TH, Paludan SR, Rash R. Long-term renal effects of a neutralizing RAGE antibody in obese type 2 diabetic mice. *Diabetes* 2004; 53: 166-172.
 25. Vasavada N, Agarwal R. Role of oxidative stress in diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:146-154.
 26. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
 27. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106: 2067-2072.
 28. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000;49:1030-1035.
 29. Ceriello A, Morocutti A, Mercuri F, Quagliaro L, Moro M, Damante G, et al. Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes* 2000;49:2170-2177.
 30. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, indulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation* 2002; 106: 2530-2532.
 31. Agarwal R. Proinflammatory effects of oxidative stress in chronic kidney disease: role of additional angiotensin II blockade. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F863-869.
 32. Ceriello A, Quagliaro L, Piccini L, Assaloni R, Da Ross R, Maier A, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53:701-710.
 33. Navarro-González JF, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:433-442.
- (**) Reciente artículo donde se revisan datos novedosos sobre la participación de las citoquinas inflamatorias en la fisiopatología de la nefropatía diabética.
34. Böttlinger EP, Bitzer M. TGF-β Signaling in Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 2600-2610.
 35. Perico N, Remuzzi G. Inhibition of TGF-beta expression: a novel role of thiazolidinediones to implement renoprotection in diabetes. *Kidney Int* 2007; 72: 1419-1421.
 36. Nakagawa T, Sato W, Sautin YY y cols. Uncoupling of Vascular Endothelial Growth Factor with Nitric Oxide as a Mechanism for Diabetic Vasculopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 736-745.
 37. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Vriese AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004; 65: 2003-20017.
 38. De Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH. Antibodies against Vascular Endothelial Growth Factor Improve Early Renal Dysfunction in Experimental Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000.
 39. Lindenmeyer MT, Kretzler M, Boucherot A y cols. Interstitial Vascular Rarefaction and Reduced VEGF-A Expression in Human Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1765-1776.

bibliografía

40. Schmidt-Ott KM. Unraveling the role of connective tissue growth factor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 375-376.
41. Guha M, Xu ZG, Tung D et al. Specific downregulation of connective tissue growth factor attenuates progression of nephropathy in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. *FASEB J* 2007; 21: 3355-3368.
42. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:S57-S65.
- (**) *Artículo que revisa el importante papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la progresión de la enfermedad renal.*
43. Lely AT, Hamming I, Van Goor H, y cols. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol* 2004; 204: 587-593.
44. Griffin KA, Bidani AK. Progression of renal disease: renoprotective specificity of renin-angiotensin system blockade. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1054-1065.
45. Ruggenenti P, Macia M, Remuzzi G. Angiotensin receptor blockers for renal protection in type 2 diabetes. *Aging Health* 2006; 2: 1-7.
46. Navarro J. Nefropatía diabética: ¿una cuestión de inflamación? Hipótesis del daño renal inflamatorio en la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología* 2003;23:381-389.
47. Navarro JF, Milena FJ, Mora C, León C, García J. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration. *Am J Nephrol* 2006; 26: 562-570.
48. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Brueghin M, Cernigoi AM, Saller A, Plebani M, Fioretto P. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(Suppl 1):S78-S82.
49. Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J, Itoshima T, Makino H. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2890-2895.
50. Araki S, Haneda M, Koya D, Sugimoto T, Isshiki K, Chin-Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study. *Diabetologia* 2007;50:867-873.
51. Navarro JF, Milena FJ, Mora C, León C, Claverie F, Flores C, García J. Tumor necrosis factor- α gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 99): S98-S102.
52. Dipetrillo K, Coutermarsh B, Gesek FA. Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F113-121.
53. DiPetrillo K, Gesek FA. Pentoxifylline ameliorates renal tumor necrosis factor expression, sodium retention, and renal hypertrophy in diabetic rats. *Am J Nephrol* 2004; 24:352-359.
54. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J. Urinary tumor necrosis factor- α is independently associated with clinical markers of renal injury in diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3428-3434.
55. Dagenais NJ, Jamali F. Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for anti-inflammatory actions. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1213-1229.
56. Navarro J, Mora C, Muros M, Macia M, García J. Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomised study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:264-270.
57. Rodríguez-Morán M, González-González G, Bermúdez-Barba MV, Medina de la Garza CE, Tamez-Pérez HE, Martínez-Martínez FJ, Guerrero-Romero F. Effects of pentoxifylline on the urinary protein excretion profile of type 2 diabetic patients with microproteinuria: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Clin Nephrol* 2006;66:3-10.
58. Aminorroaya A, Janghorbani M, Rezvanian H, Aminian T, Gharavi M, Amini M. Comparison of the effect of pentoxifylline and captopril on proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephron Clin Pract* 2005; 99:73-77.
59. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Pentoxifylline is as effective as captopril in the reduction of microalbuminuria in non-hypertensive type 2 diabetic patients – a randomized, equivalent trial. *Clin Nephrol* 2005;64:91-97.
60. Harmankaya O, Seber S, Yilmaz M. Combination of pentoxifylline with angiotensin converting enzyme inhibitors produces an additional reduction in microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Ren Fail* 2003; 25:465-470.
61. Navarro JF, Mora C, Muros M, García J. Additive antiproteinuric effect of pentoxifylline in patients with type 2 diabetes under angiotensin II receptor blockade: a short-term, randomised, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2119-2126.
62. De Borst MH, Benigni A, Remuzzi G. Strategies for identifying genes involved in renal disease. *Nat Pract Clin Nephrol* 2008;4:265-276.
- (**) *Excelente revisión sobre la susceptibilidad genética en el contexto de la enfermedad renal y las diferentes estrategias de búsqueda de genes responsables.*
63. Zanchi A, Moczulski DK, Hanna LS, Wantman M, Warram JH, Krolewski AS. Risk of advanced diabetic nephropathy in type 1 diabetes is associated with endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism. *Kidney Int* 2000; 57: 405-413.
64. Tong Z, Yand Z, Patel S, Chen H, Gibbs D, Yang X, et al. Promoter polymorphism of the erythropoietin gene in severe diabetic eye and kidney complications. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 6998-7003.
65. Genetic Determinants of Diabetic Nephropathy: The Family Investigation of Nephropathy and Diabetes (FIND) The Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S202-S204.