

## Nefropatía diabética

Jesús Egido de los Ríos

*Servicio de Nefrología e Hipertensión. Instituto de Investigaciones Sanitarias de la Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid*

### RESUMEN

La nefropatía diabética (ND) es la causa más común de enfermedad renal terminal y está asociada con un incremento considerable de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) sigue creciendo en el mundo, en parte debido al aumento de la obesidad y la esperanza de vida. Un 30-40 % de los pacientes con DM desarrolla daño renal, y la albuminuria es el indicador clínico más temprano. El tratamiento establecido de la DM incluye el estricto control de la glucemia, la dislipemia y la presión arterial (PA), fundamentalmente con fármacos que controlan el sistema renina-angiotensina. Esta estrategia suele ser efectiva en las fases iniciales de la ND, pero no impide que un número considerable de pacientes llegue a insuficiencia renal terminal y sufra complicaciones vasculares y neurológicas. En los últimos años se están considerando nuevos abordajes terapéuticos dirigidos a controlar la progresión de la ND. Entre ellos se incluyen: inhibidores y antagonistas de los productos finales de glucación avanzada (AGE), glucosaminoglucanos, pentoxifilina, antagonistas de la endotelina, agentes antifibróticos (antifactor de crecimiento transformante  $\beta$  [anti-TGF- $\beta$ ] y antifactor de crecimiento de tejido conectivo, entre otros), receptores hormonales nucleares (tiazolidinedionas y receptores de la vitamina D) y moduladores de diversas señales intracelulares (proteína cinasa C [PKC], nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 [Nrf2] y *janus kinase/signal transducers and activators of transcription* [JAK/STAT]). Algunos de estos nuevos fármacos solo se han utilizado en ND experimentalmente, otros están en fases iniciales de desarrollo clínico. Es de esperar que, en los próximos años, nuestro arsenal terapéutico aumente de manera muy notable para combatir esta enfermedad devastadora.

### ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD RENAL DEL DIABÉTICO

El número de diabéticos en el mundo está creciendo de manera muy importante, en gran medida debido a la epidemia

de obesidad. En Estados Unidos se estima que el número de ciudadanos estadounidenses adultos tratados por DM ha pasado de 4,3 millones a 8 millones en personas de más de 65 años, e incluso se ha duplicado entre personas de 18 a 44 años (1,2 a 2,4 millones). El coste económico es abrumador, con una estimación de alrededor de 41.000 millones de dólares.

La ND o enfermedad renal del diabético, término cada vez más utilizado, es la causa más importante de insuficiencia renal terminal en todos los países occidentales, incluido el nuestro. La microalbuminuria (excreción urinaria de albumina de 30-300 mg/día o 30-300 mg/g creatinina en una muestra de orina) es el signo más temprano de daño renal. La microalbuminuria precede al desarrollo de macroalbuminuria (excreción urinaria de albúmina > 300 mg/día o > 300 mg/g creatinina). El comienzo de la macroalbuminuria se sigue usualmente de un descenso progresivo del filtrado glomerular (*glomerular filtration rate* [GFR]) e insuficiencia renal terminal. La albuminuria aparece como consecuencia del daño del podocito glomerular. La DM causa hipertrofia de los podocitos, seguida de una pérdida urinaria de estas células debido a la apoptosis, lo que ocasiona podocitopenia. Los pacientes normoalbuminúricos también pueden progresar, aunque por lo general más lentamente, hacia insuficiencia renal. Entre el 25 y el 35 % de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal no presentan albuminuria. En el estudio NHANES III, en pacientes con DM tipo 2 (DM2) y enfermedad renal crónica, solo el 45 y el 19 % tenían microalbuminuria y macroalbuminuria, respectivamente.

La tasa de pérdida de GFR es más baja en pacientes con microalbuminuria estable o regresión a la normoalbuminuria comparada con los pacientes que progresan a macroalbuminuria. En el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), la macroalbuminuria se asoció con un incremento marcado de la caída del GFR estimado (un 6 % al año frente al 1 % al año con albuminuria < 30 mg/24 h). Los factores responsables de la pérdida del GFR en los pacientes con enfermedad renal no proteinúrica no se han identificado, aunque la enfermedad vascular intra-

abdominal podría desempeñar un papel importante. Es posible que el trasfondo genético y la inflamación de bajo grado puedan también contribuir al desarrollo de la enfermedad renal. Aunque hemos conservado el término de micro y macroalbuminuria debido a su presencia en todos los estudios realizados, hoy se prefiere el término de albuminuria manteniendo los rangos cuantitativos previamente establecidos.

## ABORDAJES TERAPÉUTICOS ESTABLECIDOS EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

La ND se beneficia de todas las estrategias generales implementadas en estos pacientes, como las medidas higienodietéticas (dieta apropiada, pérdida de peso, ejercicio físico y cese del tabaco) y el control estricto de la glucemia, la dislipemia y la PA. Las recomendaciones de la American Diabetes Association 2012 apuntan a la optimización del control de la glucemia y la PA para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad renal como los pilares del tratamiento (evidencia A). El descenso de la hemoglobina glucosilada alrededor o inferior al 7 % reduce las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la DM tipo 1 (DM1) y DM2. En el estudio EDIC, tras 22 años de seguimiento, la terapia intensiva diabética redujo el riesgo a largo plazo del descenso del GFR estimado en el diabético tipo 1 cuando es tratado tempranamente. El tratamiento glucémico de la DM2 se ha revisado también recientemente.

Un 30-50 % de los pacientes diabéticos presenta hipertensión, con lo que se incrementa, por tanto, su riesgo cardiovascular. El tratamiento antihipertensivo debería instaurarse en todos los pacientes con DM y PA sistólica  $\geq 140$  mmHg, con el objetivo de disminuirla de forma consistente por debajo de esas cifras, aunque no están completamente definidos los niveles óptimos de la PA sistólica. Datos recientes sugieren que la diana terapéutica estaría alrededor de 125/75 mmHg para prevenir la progresión de la enfermedad renal y los eventos cardiovasculares. Alrededor del 40 % de los pacientes diabéticos tipo 1 y el 70 % de los tipo 2 con normoalbuminuria tienen una PA  $> 140/90$  mmHg.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona es un componente clave en la progresión de la enfermedad crónica, incluida la DM. Nuestro grupo ha demostrado que existe una sobreexpresión de varios componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los riñones de pacientes con ND. El control de este sistema mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o el bloqueo del receptor AT1 es determinante en la reducción de la proteinuria y en el enlentecimiento de la enfermedad renal. Existen excelentes revisiones sobre este aspecto, aunque no van a ser comentadas en este texto.

## NUEVOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA, MÁS ALLÁ DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

En la tabla 1 están representados los abordajes terapéuticos que potencialmente podrían controlar diversas moléculas implicadas en la génesis y progresión de la ND. Esta es una selección arbitraria de las numerosas propuestas de nuevos fármacos. En una búsqueda reciente en el ClinicalTrials.gov aparecían 6.386 estudios cuando se incluía la palabra «diabetes», 1.383 sobre enfermedades renales y 1.074 sobre enfermedades cardíacas y DM. Esto remarca el enorme interés que suscita el tema.

## INHIBIDORES Y ANTAGONISTAS DE LOS PRODUCTOS FINALES DE GLUCACIÓN AVANZADA

Los AGE son proteínas cristalizadas que se acumulan durante el envejecimiento, pero aumentan de manera particular en los pacientes con insuficiencia renal y en los pacientes diabéticos. El acúmulo de AGE renal, vascular y cardíaco tiene consecuencias fisiopatológicas muy adversas para esos órganos.

La aminoguanidina es el prototipo de los inhibidores de la formación de los AGE. Desde hace varios años se ha venido utilizando de manera experimental con resultados bastante notables sobre el enlentecimiento de la progresión de la ND.

**Tabla 1.** Nuevos agentes terapéuticos en la nefropatía diabética

- Inhibidores y antagonistas de los productos finales de glucación avanzada
- Glucosaminoglucanos
- Pentoxifilina
- Antagonistas de la endotelina
- Agentes antifibróticos
  - Inhibidores o antagonistas del TGF- $\beta$ 1
  - Inhibidores o antagonistas del CTGF
  - Tranilast y pirfenidona
- Receptores hormonales nucleares
  - Tiazolidinedionas
  - Receptores de la vitamina D
- Moduladores de diversas señales intracelulares
  - Inhibidores de la PKC
  - Estimuladores del Nrf2
  - Modulación de la vía JAK/STAT

CTGF: antagonista del factor de crecimiento de tejido conectivo; JAK/STAT: *janus kinase/signal transducers and activators of transcription*; Nrf2: nuclear factor erythroid-derived 2-like 2; PKC: proteína cinasa C; TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$ .

Sin embargo, debido a sus efectos adversos su empleo no ha llegado a los pacientes. Otros compuestos inhibidores de la formación de los AGE, como el ALT-946 y el alagebrium, se han aprobado experimentalmente. La piridoxamina se ha evaluado en algunos estudios clínicos en fase II en pacientes diabéticos tipo 1 y 2, y se ha observado una disminución en la excreción urinaria de albúmina y del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). En la actualidad se está evaluando (fase IIB) en 300 pacientes con DM2 y enfermedad renal manifiesta.

### GLUCOSAMINOGLUCANOS

Uno de los cambios patológicos más tempranos en la ND es el engrosamiento de la membrana basal glomerular. Los glucosaminoglucanos, en particular el proteoglicano heparán sulfato, están disminuidos en el glomérulo de los diabéticos con un incremento de su excreción urinaria. Varios estudios en animales han sugerido que la administración de heparina y sustancias relacionadas podría prevenir el engrosamiento de la membrana basal. Entre los diversos preparados de glucosaminoglucanos, el sulodexide (el 80 % heparina de bajo peso molecular y el 20 % dermatán sulfato) por vía oral ha sido el más utilizado.

En un metaanálisis reciente, Li et al. examinaron todos los estudios clínicos potencialmente relevantes sobre el empleo de heparina y sustancias relacionadas en la prevención de la ND y concluyeron que ningún estudio publicado cumplía unos criterios estrictos.

### PENTOXIFILINA

La pentoxifilina es, en teoría, un agente terapéutico potencialmente beneficioso en la ND debido a sus propiedades hemorreológicas, antiinflamatorias y antifibróticas. La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina que inhibe *in vivo* la fosfodiesterasa. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis de 10 estudios que incluye un total de 476 participantes con una media de duración de tratamiento de seis meses. La pentoxifilina redujo significativamente la proteinuria en comparación con el placebo.

### ANTAGONISTAS DE LA ENDOTELINA

Las endotelinas constituyen una familia de pequeños péptidos que regulan el agua y el sodio en los riñones, tienen un potente efecto vasoconstrictor y participan en la génesis de la hipertensión, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, inflamación y fibrosis. En pacientes diabéticos existe una sobreexpresión de endotelina 1 (ET1) en el riñón y los niveles plasmáticos y urinarios de ET1 también están elevados y se correlacionan con la función renal, la hipertensión y la albuminuria. Nuestro grupo

ha demostrado que los antagonistas duales (bloqueantes de los receptores receptor A de la endotelina 1 [ETA] y receptor B de la endotelina 1 [ETB]) son también efectivos en varios modelos experimentales, incluida la nefritis inmune.

Recientemente, el atrasentán, un antagonista selectivo del receptor ETA, ha demostrado reducir la proteinuria (un 50 % de los sujetos alcanzó una reducción de más del 40 % en la proteinuria en relación con el 18 % del placebo) con mínimos efectos en la aparición de edemas periféricos. Este es un fármaco muy prometedor, y en este momento se está realizando un estudio clínico en fase III.

### AGENTES ANTIFIBRÓTICOS

La ND se caracteriza por un engrosamiento de las membranas basales glomerulares y tubulares y un acúmulo excesivo de componentes de la matriz extracelular. Esto conlleva a la fibrosis glomerular y tubulointersticial y, eventualmente, a la pérdida del parénquima renal. Entre los diversos agentes profibrogénicos, el TGF- $\beta$  desempeña un papel crucial en este proceso.

### Inhibidores o antagonistas del factor de crecimiento transformante $\beta$ 1

El TGF- $\beta$  participa en la sobreproducción de matriz extracelular mesangial y en la transición epitelio-mesenquimal, un episodio considerado clave en la fibrosis renal. Además, el TGF- $\beta$ , actuando directamente sobre los fibroblastos intersticiales, puede también contribuir al aumento de matriz. La administración de anticuerpos neutralizantes anti-TGF- $\beta$  a ratones y ratas con DM inducida por estreptozotocina (DM1 y DM2) reduce la aparición de lesiones tempranas de ND tales como el aumento del volumen glomerular, la hipertrofia renal y el acúmulo de componentes de matriz (como el colágeno tipo IV y la fibronectina). Dos pequeños estudios clínicos están examinando el papel de los anticuerpos neutralizantes anti-TGF- $\beta$  en la enfermedad renal y en otras indicaciones. Para algunos autores, sin embargo, esta diana terapéutica es compleja y tiene poco futuro, dado que el TGF- $\beta$  ejerce también múltiples efectos beneficiosos.

### Inhibidores o antagonistas del factor de crecimiento de tejido conectivo

El antagonista del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) es una citocina profibrótica generada por el TGF- $\beta$ . Nuestro grupo describió que la angiotensina II es también un potente inductor del CTGF, que puede originarse a través del TGF- $\beta$  o directamente sin intermediarios.

Recientemente, hemos demostrado que el CTGF posee también propiedades proinflamatorias, en gran medida a través de la estimulación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras  $\kappa$  de las células B activadas. Los niveles plasmáticos de CTGF se consideran un marcador temprano del daño renal y podrían ser un buen predictor de la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ND. Varias estrategias terapéuticas se están realizando para inhibir el CTGF. La administración de oligonucleótidos antisentido frente al CTGF durante ocho semanas redujo la albuminuria/proteinuria, así como la expansión de matriz, la fibronectina y el colágeno I y IV en el modelo de DM del ratón db/db. En la actualidad está en progreso un estudio clínico que emplea anticuerpos CTGF.

### RECEPTORES HORMONALES NUCLEARES

Los receptores hormonales nucleares son factores de transcripción que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos, la respuesta inmune, la inflamación y la fibrosis. Dada la diversidad de efectos biológicos que aparecen como resultado de su activación, no es de extrañar que sean dianas terapéuticas de tremendo interés en varias enfermedades. En este sentido existe una investigación muy importante sobre estos receptores en la ND. Hasta ocho receptores distintos se consideran potencialmente renoprotectores en la ND. Dada la gran extensión de este tema, sugerimos una lectura detallada del trabajo de Wang et al., recientemente publicado.

### Tiazolidinedionas

Hace poco se ha publicado un metaanálisis del efecto de las tiazolidinedionas que incluyó una búsqueda sistemática de pacientes diabéticos tratados con rosiglitazona o pioglitazona en diversos estudios clínicos. Finalmente se incluyeron 2.860 pacientes de 15 estudios (5 con rosiglitazona y 10 con pioglitazona). El tratamiento con ambos fármacos disminuyó de manera significativa la excreción de albuminuria/proteinuria en los sujetos diabéticos. Desgraciadamente, estos fármacos tienen importantes efectos adversos.

### Receptores de la vitamina D

La vitamina D es un regulador importante del metabolismo óseo y de otros procesos metabólicos relevantes para el ser humano. En los últimos años se ha generado un tremendo interés sobre la implicación de la vitamina D en el desarrollo y progresión de las complicaciones diabéticas a través de la modulación del sistema renina-angiotensina, hipertensión, inflamación y albuminuria. Estudios observacionales habían sugerido que la activación de los receptores de la vitamina D mediante paricalci-

tol (el análogo de la vitamina D 19-nor-1  $\alpha$ -dihidroxitamina D2), añadido al tratamiento clásico de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II, disminuía la albuminuria/proteinuria en el paciente diabético. Recientemente, se ha publicado el estudio VITAL, un estudio doble ciego controlado-placebo que incluyó a 281 pacientes con DM2 y albuminuria que estaban recibiendo tratamiento convencional con bloqueo del sistema renina-angiotensina. En contraste con el grupo placebo, en los pacientes que recibieron paricalcitol, la relación albúmina/creatinina disminuyó alrededor del 20 % ( $p = 0,053$ ) y la albuminuria en orina de 24 horas cayó alrededor del 28 % ( $p = 0,009$ ).

### MODULADORES DE DIVERSAS SEÑALES INTRACELULARES

Los mecanismos patogénicos implicados en la génesis y el desarrollo de la ND son muchos y variados. Además de la glucosa y de los AGE, otros factores (como la angiotensina II, el estrés oxidativo, la inflamación y las lipoproteínas de baja densidad oxidadas) participan en la génesis de las complicaciones diabéticas. Todos estos estímulos convergen en la activación de varias líneas de señalización intracelular que regulan múltiples genes implicados en el daño renal de la DM.

### Inhibidores de la proteína cinasa C

Entre las diversas señales intracelulares, varias isoformas de la PKC han sido implicadas en la ND. La PKC se activa, además de por la hiperglucemia y los AGE, por diversos agentes hormonales, neuronales y factores de crecimiento. La PKC podría contribuir a la progresión del daño renal a través de la alteración de la permeabilidad vascular, el incremento en la síntesis de TGF- $\beta$  y el acúmulo de matriz extracelular. En un estudio prospectivo, en fase II, doble ciego, placebo-control, en pacientes con DM2 ya tratados con inhibidores del sistema renina angiotensina, la administración de ruboxistaurina durante un año redujo significativamente la albuminuria en relación con las cifras basales, aunque debido al número escaso de pacientes las diferencias no fueron significativas. Dado que la ruboxistaurina parece bastante segura, precisamos estudios clínicos a mayor escala para validar el posible papel de los inhibidores de la PKC en pacientes con ND.

### Estimuladores del Nrf2

El Nrf2 es uno de los mecanismos de defensa celular contra el estrés oxidativo más importantes. Intracelularmente, regula enzimas antioxidantes y neutraliza los radicales libres de oxígeno para mantener la homeostasis del redox celular.

La bardoxolona es un triterpenoide sintético que induce la expresión de Nrf2 y disminuye los radicales libres y la subsecuente inflamación y daño renal. En un estudio clínico en fase IIa, la administración de bardoxolona oral una vez al día (en tres dosis distintas) durante 28 días a 60 pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica mejoró el filtrado glomerular estimado, el aclaramiento de creatinina y los niveles plasmáticos de cistatina C y nitrógeno ureico en la sangre. Desgraciadamente, un estudio reciente (BEACON) que incluía a más de 2.200 pacientes ha tenido que suspenderse por incremento de la mortalidad en el grupo de la bardoxolona.

### **Modulación de la vía *janus kinase/signal transducers and activators of transcription***

Entre los trastornos de la señalización celular que ocurren en el paciente diabético, en los últimos años se ha prestado mucha atención al aumento de la activación de la vía JAK/STAT. Recientemente, se ha demostrado un incremento en la expresión glomerular y tubular de las proteínas JAK (JAK1-3) en pacientes diabéticos. En los casos de progresión renal se observó un aumento más llamativo de su expresión tubular.

Hace poco, nuestro grupo ha investigado el papel de las proteínas *suppressors of cytokine signaling* (SOCS), reguladoras

negativas intracelulares de la vía JAK/STAT, en la ND. La administración intrarrenal de adenovirus expresando SOCS1 y SOCS3 a ratas diabéticas mejoró significativamente la función renal y redujo las lesiones renales asociadas a DM como la expansión mesangial, la fibrosis y el influjo de macrófagos. Estos datos sugieren que la modulación de la vía JAK/STAT, bien sea por inhibidores específicos o incrementando intracelularmente las proteínas SOCS, puede tener un potencial terapéutico en la ND.

En resumen, en esta revisión hemos evidenciado la enorme cantidad de esfuerzos que se están realizando en la investigación traslacional para el tratamiento de la ND. Mientras nuevos fármacos confirman su papel en esta enfermedad, u otros nuevos llegan a su uso clínico, conviene recordar que tenemos en la práctica clínica diaria fármacos que son tremendamente efectivos en el control de la PA y la dislipemia, entre otros.

### **PUNTOS CLAVE**

- Nefropatía diabética, albuminuria, glucemia, hipertensión, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tratamiento.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Argyrakopoulou G, Tsioufis C, Sdraka E, Tsiachris D, Makrilakis K, Stefanadis C. Antihypertensive treatment in diabetic patients. Review of current data. *Maturitas* 2013;75: 142-7.
- De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
- Fernández Fernández B, Elewa U, Sánchez-Niño MD, Rojas-Rivera JE, Martín-Cleary C, Egidio J, et al. 2012 update on diabetic kidney disease: the expanding spectrum, novel pathogenic insights and recent clinical trials. *Minerva Med* 2012;103(4):219-34.
- Gómez-Garre D, Largo R, Liu XH, Gutiérrez S, López-Armada MJ, Palacios I, et al. An orally active ETA/ETB receptor antagonist ameliorates proteinuria and glomerular lesions in rats with proliferative nephritis. *Kidney Int* 1996;50:962-72.
- Li J, Wu HM, Zhang L, Zhu B, Dong BR. Heparin and related substances for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD005631.
- Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, Ardiles LG, Flores CA, Aros CA, et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2003;(86):S64-70.
- Ortiz-Muñoz G, López-Parra V, López-Franco O, Fernández-Vizarra P, Mallavia B, Flores C, et al. Suppressors of cytokine signaling abrogate diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:763-72.
- Rupérez M, Ruiz-Ortega M, Esteban V, Lorenzo O, Mezzano S, Plaza JJ, et al. Angiotensin II increases connective tissue growth factor in the kidney. *Am J Pathol* 2003;163:1937-47.
- Rupérez M, Lorenzo O, Blanco-Colio LM, Esteban V, Egidio J, Ruiz-Ortega M. Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II-induced fibrosis. *Circulation* 2003;108:1499-505.
- Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;55:835-47.
- Scherthaner G, Scherthaner GH. Diabetic nephropathy: new approaches for improving glycemic control and reducing risk. *J Nephrol* 2013. doi: 10.5301/jn.5000281.
- Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;433(4):359-61.
- Wang XX, Jiang T, Levi M. Nuclear hormone receptors in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:342-51.