



# *Nefropatía diabética: ¿una cuestión de inflamación? Hipótesis del daño renal inflamatorio en la diabetes mellitus tipo 2*

**J. Navarro**

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas hemos asistido a un explosivo aumento en el número de casos de DM, especialmente de DM tipo 2, relacionado principalmente con tres factores: un aumento de la prevalencia de obesidad, el sedentarismo y la predisposición genética<sup>1</sup>. Se estima que en apenas 25 años la DM afectará a 300 millones de personas<sup>2</sup>. En nuestro país, la prevalencia de esta enfermedad se sitúa en torno al 6-7%, aunque existe una importante variabilidad geográfica. Así, según estudios recientes, la prevalencia de DM en algunas zonas de Canarias es superior al 15%<sup>3</sup>. Con todo ello, aún son más aterradoras las previsiones que indican que la prevalencia de esta enfermedad se duplicará en nuestro país antes del año 2010<sup>4</sup>.

La DM se ha convertido en un grave problema sanitario dada su elevada prevalencia, los costes que genera y las complicaciones asociadas<sup>5</sup>. Esta enfermedad es la primera causa de nuevos casos de ceguera en la edad laboral, así como de amputaciones no traumáticas y de insuficiencia renal terminal en la población general<sup>6</sup>. Dentro de estas complicaciones, la afectación renal ocupa un lugar preponderante. La nefropatía diabética (ND), fundamentalmente en relación con la DM tipo 2, es en algunas series la enfermedad de base en más de un 40% de los pacientes que son incluidos anualmente en programas de tratamiento renal sustitutivo<sup>7</sup>. Pero la importancia de esta complicación es mucho más trascendente y va más allá de la afectación renal en sí misma. La aparición de nefropatía en el paciente diabético determina, entre otros aspectos, la coexistencia en un porcentaje muy elevado de casos de otros importantes factores de riesgo, el desarrollo de arteriosclerosis acelerada, así como un dra-

mático incremento del riesgo cardiovascular. Baste decir como ejemplo, que la supervivencia a los 5 años de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal en diálisis es de sólo el 20%, mucho menor que la supervivencia de pacientes con algunos tipos de neoplasias<sup>8,9</sup>.

## INFLAMACIÓN Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

Recientes estudios han demostrado en individuos no diabéticos la existencia de una asociación inversa e independiente entre los niveles de proteína C reactiva (PCR), un exquisito marcador de inflamación, y la sensibilidad a la insulina. De esta forma, un estado inflamatorio crónico subclínico emerge como un componente determinante del síndrome de resistencia a la insulina<sup>10</sup>. Más aún, la inducción de hiperglucemia, tanto a sujetos sanos como a individuos con intolerancia a la glucosa, produce un incremento en los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias. Además, el efecto de la hiperglucemia mantenida es reproducido por las oscilaciones de la glucosa plasmática y amplificado por un estado de intolerancia hidrocarbonada<sup>11</sup>.

En el contexto de la DM tipo 2 son numerosos los trabajos que demuestran la existencia de un componente inflamatorio. Los niveles séricos de diversos marcadores inflamatorios como ácido siálico, fibronectina, fibrinógeno y PCR<sup>12-15</sup>, así como las concentraciones de citoquinas con actividad proinflamatoria, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y las interleuquinas 1 (IL-1), 6 (IL-6) y 18<sup>16-21</sup>, se encuentran elevados en estos pacientes en comparación con individuos no diabéticos.

## INFLAMACIÓN Y NEFROPATÍA DIABÉTICA

La interacción entre factores metabólicos (hiperglucemia, vías metabólicas glucosa-dependiente, polioles, etc.) y hemodinámicos (hipertensión intraglomerular, efectos de hormonas vasoactivas

**Correspondencia:** Dr. Juan Navarro González  
Servicio de Nefrología  
Hospital Nuestra Señora de Candelaria  
38010 Santa Cruz de Tenerife  
E-mail: jnavarro@senefro.org

como la angiotensina II, etc.) ha sido considerada el elemento central en el desarrollo de la lesión renal en la DM<sup>22-24</sup>. Sin embargo, todavía hoy en día, a pesar de los avances a los que hemos asistido en los últimos años, los mecanismos patogénicos íntimos y los eventos moleculares que conducen al desarrollo y progresión de la ND no son totalmente conocidos<sup>25</sup>.

La relación entre inflamación y las complicaciones de la DM, y específicamente el desarrollo de nefropatía, es un tema de gran interés. Diversos estudios han mostrado que los pacientes diabéticos con un incremento de la excreción urinaria de albúmina (EUA) presentan niveles elevados de parámetros inflamatorios, tales como ácido siálico, fibronectina y fibrinógeno<sup>12,13,26</sup>, observándose, por ejemplo, que los niveles séricos de ácido siálico aumentan a medida que lo hace la EUA<sup>27</sup>. Más aún, en dos recientes estudios, el *Casale Monferrato Study* y el *Strong Heart Study*, la progresión de normo- a microalbuminuria (MAB), así como a nefropatía establecida se relacionó de forma independiente con la concentración sérica de fibrinógeno<sup>28,29</sup>.

En un reciente trabajo, hemos podido analizar la relación entre la EUA y los niveles de PCR en pacientes diabéticos tipo 2 con estadios iniciales de nefropatía<sup>30</sup>. Para evitar factores confundentes, aquellos sujetos con algún proceso agudo intercurrente, proteinuria moderada-severa (> 1 g/día), HTA, insuficiencia renal, hábito tabáquico y antecedentes clínicos de enfermedad cardiovascular, fueron excluidos del estudio. Los resultados mostraron que los niveles de PCR eran significativamente mayores en los pacientes diabéticos que en los individuos sanos. Además, las concentraciones de PCR eran también superiores en los sujetos diabéticos con una elevada EUA respecto a los individuos diabéticos normoalbuminúricos. Más interesante aún resulta la relación observada entre los niveles de PCR y la EUA. El análisis de regresión simple mostró una asociación significativa entre ambos parámetros, tanto en el rango de MAB como de macroalbuminuria, que no era influenciada por el efecto de otras variables. Más aún, el análisis de regresión múltiple demostró que los niveles de PCR eran predictores independientes de la EUA en estos pacientes.

Estos resultados coinciden con los de otras recientes investigaciones. Por ejemplo, el *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* mostró una asociación independiente entre la PCR y la EUA en el rango de MAB en pacientes diabéticos tipo 2<sup>31</sup>. En el mismo sentido, Stehouwer y cols.<sup>32</sup>, en un estudio prospectivo que incluyó 328 pacientes con

DM tipo 2 seguidos durante un tiempo máximo de 9 años, encontró que el incremento de la EUA, la disfunción endotelial y la inflamación eran procesos interrelacionados, y que el aumento en la EUA era significativa e independientemente determinado por los niveles de parámetros inflamatorios. Finalmente, Jager y cols.<sup>33</sup>, observaron en 316 pacientes que el incremento en la EUA se asociaba a los niveles de PCR, 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.

Otro interesante aspecto del potencial rol de la inflamación en el desarrollo de la lesión renal en la DM deriva del análisis de las acciones y efectos de diversas citoquinas proinflamatorias en el contexto de la ND (tabla I).

### Interleukina-1

Hasegawa y cols.<sup>34</sup>, demostraron que macrófagos peritoneales incubados con membranas basales glomerulares (MBG) de ratas diabéticas producían mayores niveles de IL-1 que los macrófagos que fueron incubados con MBG de ratas normales.

Diferentes observaciones sustentan la participación de esta citoquina en el desarrollo de la lesión renal en la DM. En primer lugar, la IL-1 estimula la síntesis de proteínas y colágeno por parte de las cé-

**Tabla I.** Acciones de las citoquinas proinflamatorias a nivel renal con potenciales implicaciones patogénicas en el contexto de la nefropatía diabética

- Citotoxicidad directa.
- Inducción de apoptosis.
- Contracción celular.
- Efectos proliferativos.
- Producción y acúmulo de matriz extracelular.
- Engrosamiento de membranas basales glomerulares.
- Alteraciones de la microcirculación glomerular.
- Alteraciones de la barrera de permeabilidad glomerular.
- Estímulo para la producción de factores quimiotácticos, moléculas de adhesión, sustancias procoagulantes, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios (factores del complemento, especies reactivas de oxígeno, prostanoïdes, óxido nítrico, etc.).
- Retención de sodio.
- Hipertrofia renal.

lulas mesangiales, lo cual participaría en el engrosamiento de las membranas basales y la expansión mesangial<sup>35</sup>. En segundo lugar, la IL-1 estimula la producción de prostaglandinas por las células mesangiales, lo que alteraría la microcirculación glomerular<sup>36</sup>. Finalmente, esta citoquina es capaz de inducir una actividad procoagulante a nivel endotelial, incrementando también la permeabilidad del endotelio<sup>37</sup>.

### Interleukina-6

Esta citoquina proinflamatoria se asocia con significativos efectos a nivel renal: aumento de la permeabilidad endotelial, estimulación de la proliferación de las células mesangiales y aumento de la expresión de fibronectina por estas células<sup>38</sup>. Suzuki y cols., han demostrado que la IL-6 se expresa en células glomerulares e intersticiales de pacientes con ND, y que dicha expresión puede estar relacionada con la proliferación mesangial y el daño renal en estos pacientes<sup>39</sup>.

Otros estudios han mostrado que diversas proteínas como la albúmina, modificadas por procesos de glicosilación enzimática, así como otras citoquinas proinflamatorias como el TNFa, estimulan la producción de IL-6 por las células endoteliales. Además, existe una acción sinérgica de ambos estímulos sobre la producción de IL-6 a nivel endotelial<sup>40</sup>.

Finalmente, se han detectado niveles elevados de esta citoquina tanto a nivel sérico como urinario en pacientes con ND<sup>41,42</sup>, habiéndose observado además un aumento progresivo de las concentraciones séricas y urinarias de IL-6 a medida que progresa la lesión renal<sup>42</sup>.

### Factor de necrosis tumoral-alfa

El TNFa es una citoquina con acciones pleiotrópicas que participa de forma determinante en los procesos de inmunidad e inflamación. En 1991, en base a los resultados de estudios *in vitro* donde se demostraba que los cultivos de macrófagos peritoneales incubados con MBG de ratas diabéticas producían mayores cantidades de TNFa que los macrófagos incubados con MBG de ratas normales, Hasegawa y cols.<sup>34</sup>, sugirieron el potencial papel del TNFa en el desarrollo de ND.

Un reciente estudio en un modelo animal de ND ha mostrado que las ratas a las que se les había inducido diabetes exhibían una elevada excreción urinaria de TNFa<sup>43</sup>. Además, este estudio sugería que el TNFa se relacionaba con el desarrollo de hiper-

trofia renal, un cambio temprano de la lesión renal en la DM.

Nuestro grupo ha analizado desde una vertiente clínica las potenciales implicaciones del TNFa en la ND. En 1999 publicamos los resultados de un estudio donde observamos que los pacientes con ND e insuficiencia renal presentaban unos elevados niveles séricos de TNFa, existiendo además una correlación entre dichos niveles y el grado de proteinuria<sup>44</sup>. Más recientemente, hemos analizado los niveles séricos y urinarios de TNFa en pacientes diabéticos con estadios tempranos de nefropatía (MAB o proteinuria inferior a 1 g/día y función renal normal)<sup>30</sup>. En este estudio observamos que las concentraciones séricas y urinarias de TNFa eran significativamente mayores en pacientes diabéticos con MAB o proteinuria respecto a aquéllos con una EUA normal. Además, existía una relación directa entre los niveles de esta citoquina y la EUA, de forma similar a los resultados encontrados en otros trabajos<sup>45</sup>. Sin embargo, en el estudio de correlación parcial sólo la relación entre el TNFa urinario y la EUA continuó siendo significativa después de controlar por efecto de las otras variables; más aún, el análisis de regresión múltiple mostró que el TNFa urinario era un predictor independiente de la EUA en estos pacientes.

### PAPEL LESIVO Y PRODUCCIÓN INTRARRENAL DE TNFa

Es conocido que diversos elementos celulares a nivel renal (células endoteliales, mesangiales, glomerulares y tubulares) tienen capacidad para producir citoquinas, incluyendo TNFa<sup>46</sup>. Refiriéndonos en concreto a esta citoquina, los elegantes trabajos de Nakamura y cols.<sup>47</sup> y Sugimoto y cols.<sup>48</sup>, en un modelo animal de ND, demuestran claramente un incremento de la expresión de esta citoquina a nivel de los glomérulos de ratas diabéticas respecto a la observada en los animales control.

Dentro de las diversas acciones del TNFa, son de destacar aquéllas relacionadas con la producción de lesión renal. El TNFa es capaz de producir la activación de células endoteliales y mesangiales, induciendo la producción y liberación de factores quimiotácticos, la expresión de moléculas de adhesión, y el desarrollo de actividad procoagulante<sup>49</sup>. Asimismo, esta citoquina estimula la producción por parte de células glomerulares de diversos mediadores inflamatorios, incluyendo factores del complemento, radicales de oxígeno, óxido nítrico y prostanoïdes<sup>50</sup>. Estudios *in vivo* demuestran que el TNFa

posee efectos citotóxicos frente a células glomerulares, mesangiales y epiteliales, pudiendo inducir daño renal de forma directa<sup>51-53</sup>. Finalmente, en un reciente trabajo, McCarthy y cols.<sup>54</sup> han demostrado que el TNF $\alpha$  posee una capacidad específica para alterar la permeabilidad glomerular a la albúmina, que es independiente de factores hemodinámicos o de las acciones mediadas por elementos celulares infiltrantes.

En el contexto de la patología renal humana, el TNF $\alpha$  ha sido relacionado con el desarrollo de lesión renal en diversas entidades, incluyendo las vasculitis mediadas por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, la enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular, la nefritis lúpica o la nefropatía mesangial IgA, así como también en el daño renal observado en diversas nefritis no proliferativas, tanto a nivel experimental como clínico<sup>46-53</sup>. Incluso en el contexto de patologías no primariamente renales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha considerado que el TNF $\alpha$  juega un papel crítico en el desarrollo de microalbuminuria<sup>55</sup>.

Un dato de interés observado en nuestro estudio fue que a pesar de que las concentraciones de TNF $\alpha$  en suero y orina se encontraban elevadas en los pacientes diabéticos, y que aumentaban a medida que se incrementaba el grado de albuminuria, no existía una correlación significativa entre los niveles séricos y urinarios de esta citoquina<sup>30</sup>, lo cual sugiere la producción intrarrenal de TNF $\alpha$ . Pero, ¿qué estímulos y vías determinan esta producción intrarrenal de citoquinas en la DM?

La formación y acumulación de productos finales de la glicosilación avanzada (AGEs) es un fenómeno de importancia crítica en el desarrollo de las complicaciones de la DM. Así, se ha demostrado que la acumulación de AGEs es un hecho característico de la ND, directamente relacionado con su severidad<sup>56,57</sup>.

Recientemente se ha identificado la existencia de un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas que actúa como receptor de los AGEs (RAGE) y que es expresado por diversos elementos celulares, como monocitos, macrófagos, células endoteliales o células musculares lisas de la pared vascular<sup>58</sup>. Pero es de gran interés que también a nivel renal, concretamente en células epiteliales tubulares y células mesangiales, se ha descrito la expresión de este receptor en el contexto de diversas nefropatías, incluyendo la ND<sup>59</sup>. La unión de los AGEs a este receptor resulta en diferentes acciones, incluyendo la activación celular, la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y del factor de crecimiento transformante- $\beta$ , la producción de pro-

teasas, la generación de óxido nítrico, así como la liberación de citoquinas como el TNF $\alpha$  y la sobreexpresión de diversos genes como el factor nuclear kappa-b (NF- $\kappa$ B)<sup>58-61</sup>.

El otro elemento que resulta de gran interés en la potencial producción intrarrenal de citoquinas proinflamatorias en el contexto de la ND es el sistema renina-angiotensina.

La existencia de un sistema renina-angiotensina intrarrenal y su participación en la patogénesis de la ND es actualmente un hecho aceptado. Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia produce la activación de este sistema a nivel de células tubulares, glomerulares y mesangiales, conduciendo a la producción local de angiotensina II (A-II)<sup>62-64</sup>.

En los últimos años, la intensa investigación centrada en el sistema renina-angiotensina ha llevado a cambiar la clásica visión que consideraba a la A-II como una mera hormona vasoactiva. Así, se han descrito novedosas acciones e implicaciones de la A-II, siendo una de las más interesantes la relacionada con el fenómeno inflamatorio, donde la A-II ha sido involucrada en el proceso de síntesis de citoquinas. Observaciones *in vitro* realizadas en células tubulares han mostrado que la A-II aumenta la expresión del RNA mensajero del TNF $\alpha$ , con un incremento muy notable en la producción de esta citoquina<sup>65</sup>. Asimismo, Ruiz-Ortega y cols.<sup>66</sup>, han demostrado en estudios *in vivo* que la infusión de A-II induce la producción de IL-6 y TNF $\alpha$  a nivel renal, concretamente a nivel de células endoteliales glomerulares y de arterias renales, lo cual se asocia con la activación tisular de NF- $\kappa$ B y la sobreexpresión de estas citoquinas. Recientes estudios sugieren que el NF- $\kappa$ B puede ser un mediador de este proceso inflamatorio mediado por A-II al producir esta sustancia un aumento de la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF $\alpha$ ) bajo su control<sup>67</sup>.

## IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

La participación de los mecanismos inflamatorios en la patogenia de la ND abre nuevas e interesantes perspectivas desde el punto de vista terapéutico.

En un reciente estudio *in vivo*, Utimura y cols.<sup>68</sup>, demuestran que la administración a ratas diabéticas de micofenolato mofetil (MM), un inmunosupresor con propiedades anti-inflamatorias, fue capaz de prevenir el desarrollo de albuminuria, el daño glomerular y la hipertrofia renal, efectos que no se relacionaron con cambios hemodinámicos ni

con factores metabólicos. Los autores concluyen que la prevención del desarrollo de ND observado tras la administración de MM resulta directamente de sus propiedades anti-proliferativas y anti-inflamatorias.

Es evidente que el uso de inmunosupresores para el tratamiento de la ND puede considerarse hoy en día verdadera ciencia ficción, pero también es cierto que estudios como el de Utimura y cols., impactan por su atrevimiento y resultados. Es más, la esencia que subyace en estos trabajos, es decir, la modulación del componente inflamatorio en el contexto de la ND, podemos encontrarla en otros estudios que han aplicado medidas terapéuticas que consideramos habituales en la práctica clínica diaria.

La pentoxifilina (PTF) es un derivado metilxantínico ampliamente usado en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica en el paciente diabético en base a sus propiedades hemorreológicas<sup>69</sup>. Pero además, la PTF posee importantes propiedades anti-TNF $\alpha$ . En diversos modelos animales, así como en estudios clínicos, la PTF inhibe la producción y la expresión del RNA mensajero del TNF $\alpha$ <sup>70,71</sup>, así como la transcripción del gen de esta citoquina<sup>72,73</sup>. Diversos trabajos han mostrado que la administración de PTF a pacientes con ND, tanto con insuficiencia renal como con función renal normal, se asocia a una significativa reducción de la excreción urinaria de proteínas<sup>44,74</sup>. En un estudio previo, pudimos observar que la reducción del grado de proteinuria en pacientes diabéticos tras la administración de PTF se asociaba a una reducción de los niveles séricos de TNF $\alpha$ , sugiriendo que este efecto antiproteinúrico podría estar en relación con la modulación de las acciones proinflamatorias de esta citoquina<sup>44</sup>. Más aún, en un reciente trabajo en un modelo animal de daño renal progresivo, Lin y cols.<sup>75</sup>, han demostrado que la PTF es capaz de atenuar de forma significativa la progresión de la lesión renal a través de sus efectos antiproliferativos, antifibróticos y antiinflamatorios.

Pero sin duda alguna, el profundo cambio al que hemos asistido en el tratamiento de los pacientes con ND deriva de la aparición de los fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) y antagonistas de los receptores de la A-II (ARAs). Los beneficios de esta terapia han sido relacionados con acciones hemodinámicas, antiproliferativas y antifibróticas, pero a la vista de las nuevas implicaciones de la A-II, los efectos antiinflamatorios del bloqueo del sistema renina-angiotensina merecen ser considerados.

Niimi y cols.<sup>76</sup> evidenciaron que la administración de IECAs o ARAs suprime completamente la expresión renal de IL-6 y TNF $\alpha$  inducida por lipopolisacáridos. Ruiz-Ortega y cols.<sup>77</sup>, observaron en un modelo de nefritis por inmunocomplejos que el quinapril disminuía la sobreexpresión de TNF $\alpha$ . En el contexto de la DM, Togashi y cols.<sup>78</sup> objetivaron que el bloqueo del sistema renina-angiotensina, tanto mediante la administración de IECAs como de ARAs, se relacionaba con una reducción de los niveles de TNF $\alpha$  a nivel del músculo esquelético, mientras que Siragy y cols.<sup>79</sup> demostraron que la terapia con valsartán se asociaba a una reducción de los niveles intrarrenales de TNF $\alpha$ . Finalmente, diversos estudios clínicos han demostrado que el tratamiento con IECAs o ARAs induce una disminución de los niveles séricos de diferentes parámetros inflamatorios, incluyendo el TNF $\alpha$ <sup>80-82</sup>.

## CONCLUSIONES

La asociación significativa entre diversos parámetros inflamatorios y la EUA, la evidencia de que dichos parámetros son además predictores independientes de la EUA, la demostración de un aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias a nivel de diferentes estructuras y células renales, así como los efectos de diferentes estrategias terapéuticas relacionadas con la modulación de la respuesta inflamatoria, son argumentos que apuntan a que, además de los clásicos aspectos metabólicos y hemodinámicos, otros factores, como la inflamación, pueden jugar un papel significativo en la patogenia de la ND. Este nuevo elemento patogénico, a través de mecanismos como el daño celular directo, la alteración de la permeabilidad glomerular, la inducción de la expresión, síntesis y producción de otros mediadores (moléculas de adhesión, citoquinas, quimoquinas, factores de crecimiento, etc.), y la puesta en marcha de reacciones inflamatorias localizadas, puede ser responsable, al menos en parte, del desarrollo y progresión de la lesión renal en la DM (fig. 1).

Desde esta perspectiva, se abren nuevas vías de investigación que deben ser exploradas para confirmar y evaluar el papel exacto de estos nuevos mecanismos en la patogenia de la ND. Asimismo, aparecen nuevos retos para el desarrollo de estrategias terapéuticas para el tratamiento de las complicaciones renales de la enfermedad determinante de la mayoría de los casos de insuficiencia renal en el mundo.

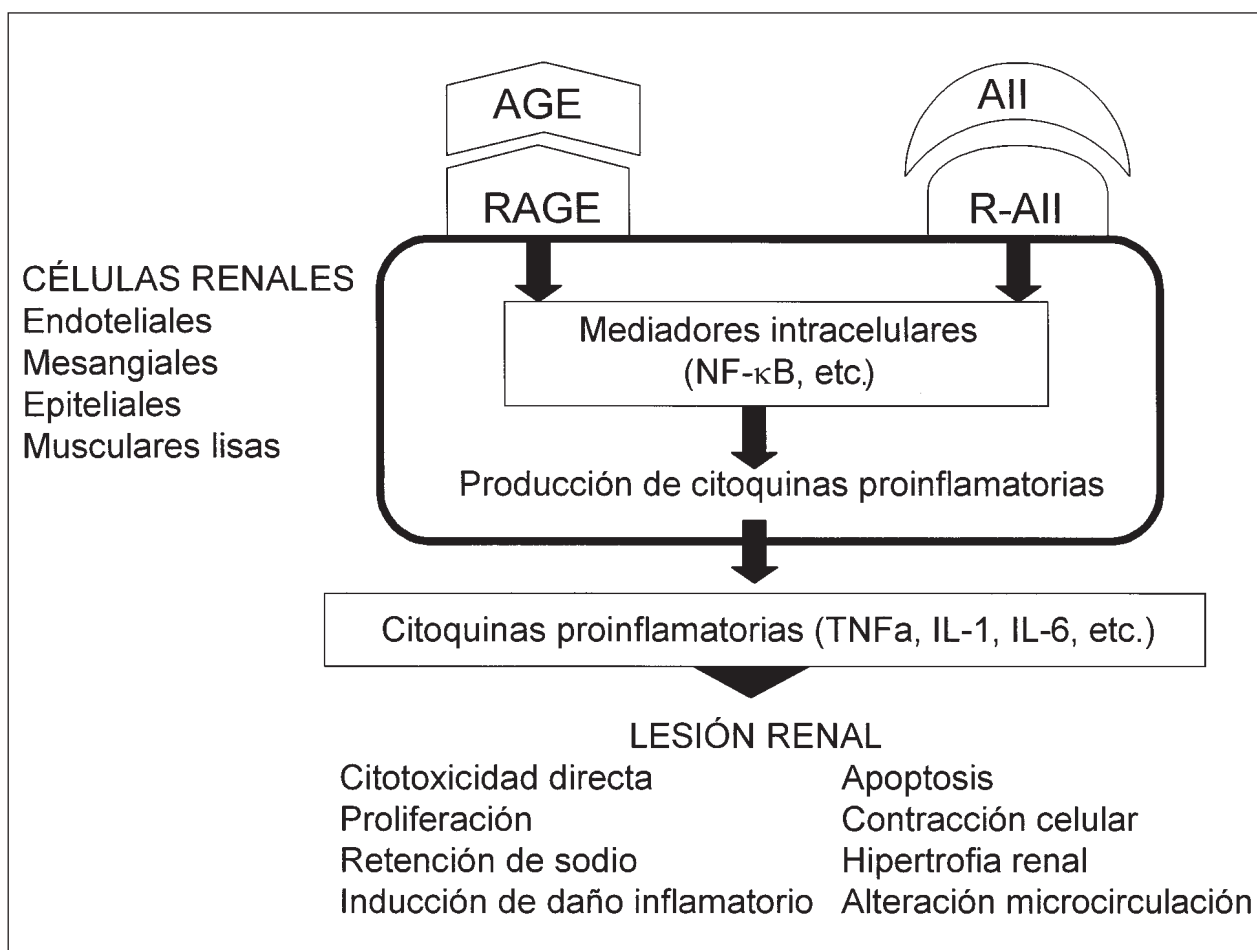


Fig. 1.—Hipótesis del daño renal inflamatorio en la diabetes mellitus. AGE: Productos finales de glicosilación avanzada. RAGE: Receptor de AGE. AII: Angiotensina II. R-AII: Receptor de AII. NF-κB: Factor nuclear-kappa B. TNFα: Factor de necrosis tumoral alfa. IL-1: Interleukina 1. IL-6: interleukina 6.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kopelman PG, Hitman GA: Exploding type II. *Lancet* 352 (Supl. IV): 5, 1998.
- King H, Aubert RE, Herman WH: Global burden of diabetes: 1995-2005: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21: 1414-1431, 1998.
- De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Ania BJ, Losada A, Betancor P: The Guia Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucose in a Canarian Caucasian population - comparison of the 1997 ADA and the 1985 WHO criteria. The Guia Study. *Diabet Med* 18: 235-241, 2001.
- Velázquez JA, Gaztambide S, Soto-Pedre E: Estudio prospectivo de 10 años sobre la incidencia y factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin* 115: 534-539, 2000.
- Zimmet P: Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted? *J Intern Med* 247: 301-310, 2000.
- Centers for Disease Control and Prevention: Diabetes Surveillance, 1997, Atlanta GA, Department of Health and Human Services, 1997.
- Rabkin R: Diabetic nephropathy. *Clin Cornerstone* 5: 1-11, 2003.
- United States Renal Data System: USRDS 1994 annual data report. Bethesda, MD, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1997.
- Pastan S, Bailey J: Dialysis therapy. *N Engl J Med* 338: 1428-1437, 1998.
- Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Renke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-130, 1986.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
- Cooper ME: Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 352: 213-219, 1988.

13. Marrón B, Ortiz A, Egido J: Factores patogénicos en la nefropatía diabética. ¿De dónde venimos y hacia dónde vamos? *Neurología XXI* (Supl. 3): 18-23, 2001.
14. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner S: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 102: 42-47, 2000.
15. Esposito K, Haplo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliano L, Coriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. Role of oxidative stress. *Circulation* 106: 2067-2072, 2002.
16. Chen J, Gall MA, Yokoyama H, Jensen J, Deckert M, Parving HH: Raised serum sialic acid concentration in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 19: 130-4, 1996.
17. Nielsen S, Schmitz A, Bacher T, Rehling M, Ingerslev J, Mogensen C: Transcapillary escape rate and albuminuria in type II diabetes. Effects of short-term treatment with low-molecular weight heparin. *Diabetología* 42: 60-67, 1999.
18. Carr M: Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 15: 44-54, 2001.
19. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F: Increased levels of C-reactive protein in noncontrolled type II diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 19: 211-215, 1999.
20. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, Fujii M, Tsuchihashi K, Goto H, Nakatani K, Yano Y: Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 859-862, 1998.
21. Zinman B, Hanley A, Harris S, Kwan J, Fantus G: Circulating tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations in a native canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 272-278, 1999.
22. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF: Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)- Postdam Study. *Diabetes* 52: 812-817, 2003.
23. Pickup J, Chusney G, Thomas S, Burt D: Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 67: 291-300, 2000.
24. Kado S, Nagase T, Nagata N: Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 36: 67-72, 1999.
25. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Pablo C, Ciotola M, Barbieri M, Paolisso G, Giugliano D: Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1647, 2003.
26. Knöbl P, Scherthaner G, Schnack C, Pietschmann P, Griesmader A, Drager R, Muller M: Thrombogenic factors are related to urinary albumin excretion rate in type I (insulin-dependent) and type II (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetología* 36: 1045-1060, 1993.
27. Abdella N, Akanji A, Mojiminiyi O, Al Assoussi A, Moussa M: Relation of serum total sialic acid concentrations with diabetic complications and cardiovascular risk factors in Kuwaiti type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 50: 65-72, 2000.
28. Howard BV, Lee ET, Cowan LD, Fabsitz R, Howard W, Oopik A, Robbins D, Savage P, Yeh J, Welky T: Coronary heart disease prevalence and its relation to risk factors in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Epidemiol* 142: 254-256, 1995.
29. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Pagano G, Cavallo Perin P: Progression to overt nephropathy in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care* 26: 2150-2155, 2003.
30. Navarro JF, Mora C, Macía M, García J: Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 42: 53-61, 2003.
31. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner S: Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney Int* 58: 1703-1710, 2000.
32. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH: Increases urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51: 1157-1165, 2002.
33. Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stenhouwer CD: C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link to cardiovascular risk. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 22: 593-598, 2002.
34. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Ienaga K, Kondo M: Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 40: 1007-1012, 1991.
35. Melcion C, Lachman L, Killen D, Morel-Maroger L, Striker GE: Mesangial cells, effect of monocyte products on proliferation and matrix synthesis. *Transplant Proc* 14: 559-564, 1982.
36. Pfeilschifer J, Pignat W, Vosbeck K, Märki F: Interleukin 1 and tumor necrosis factor synergistically stimulate prostaglandin synthesis and phospholipase A2 release from rat renal mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 159: 385-394, 1989.
37. Royall JA, Berkow RL, Beckman JS, Cunningham MK, Matalon S, Freeman BA: Tumor necrosis factor and interleukin 1 increase vascular endothelial permeability. *Am J Physiol* 257: L399-L410, 1989.
38. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T: Biological and clinical aspect of interleukin 6. *Immunol Today* 11: 443-449, 1990.
39. Suzuki D, Miyazaki M, Naka R, Koji T, Yagame M, Jinde M, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H: *In situ* hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy. *Diabetes* 44: 1233-1238, 1995.
40. Cahoon S, Vines A, Saxena U, Pillarisetti S: Synergistic induction of endothelial IL-6 by diabetic stimuli: an initiating event in diabetic nephropathy? *Diabetes* 50 (Supl. 2): 70, 2001.
41. Sekizuka K, Tomino Y, Sei C, Kurusu A, Tashiro K, Yamaguchi Y, Kadera S, Hishiki T, Shirato I, Koide H: Detection of serum IL-6 in patients with diabetic nephropathy. *Nephron* 68: 284-285, 1994.
42. Shikano M, Sobajima H, Yoshikawa H, Toba T, Kushimoto H, Katsumata H, Tomita M, Kawashima S: Usefulness of a highly sensitive urinary and serum IL-6 assay in patients with diabetic nephropathy. *Nephron* 85: 81-85, 2000.
43. DiPetrillo K, Coutermarsh B, Gesek FA: Urinary tumor necrosis factor contributes to sodium retention and renal hypertrophy during diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 284: F113-F121, 2003.
44. Navarro JF, Mora C, Rivero A, Gallego E, Chahin J, Macía M, Méndez ML, García J: Urinary protein excretion and serum tumor necrosis factor in diabetic patients with advanced renal failure: effects of petoxifylline administration. *Am J Kidney Dis* 33: 458-463, 1999.

45. Moriwaki I, Yamamoto T, Shibutani Y, Aoki E, Tsutsumi Z, Takahashi S, Okamura H, Koga M, Fukuchi M, Hada T: Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 52: 605-608, 2003.
46. Noronha IL, Niemir Z, Stein H, Waldherr R: Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 10: 775-786, 1995.
47. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Nagaoka I, Tomio Y, Koide H: mRNA expression of growth factors in glomeruli of diabetic rats. *Diabetes* 42: 450-456, 1993.
48. Sugimoto H, Shikata K, Wada J, Horiuchi S, Makino H: Advanced glycation end products-cytokine-nitric oxide sequence pathway in the development of diabetic nephropathy: aminoguanidine ameliorates the over expression of tumour necrosis factor- $\alpha$  and inducible nitric oxide synthase in diabetic rat glomeruli. *Diabetologia* 42: 878-886, 1999.
49. Pober JS, Cotran RS: Effects of cytokines on vascular endothelium: their role in vascular and immune injury. *Kidney Int* 35: 969-975, 1985.
50. Ostendorf T, Burg M, Floege J: Cytokines and glomerular injury. *Kidney Blood Press Res* 19: 281-289, 1996.
51. Bertani T, Abbate M, Zoja C, Corna D, Perico N, Ghezzi P, Remuzzi G: Tumor necrosis factor induces glomerular damage in the rabbit. *Am J Pathol* 134: 419-430, 1989.
52. Ortiz A, Gómez-Chiari M, Alonso J, Serón D, Condom E, González E, Egido J: La participación de citoquinas y matriz extracelular en la progresión del daño renal. *Nefrología* 12 (Supl. 5): 22-32, 1992.
53. Ortiz A, González-Cuadrado S, Bustos C, Alonso J, Gómez-Guerrero C, López-Armada MJ, González-Arana E, Plaza JJ, Egido J: Tumor necrosis factor as a mediator of glomerular damage. *J Nephrol* 8: 27-34, 1995.
54. McCarthy E, Sharma R, Sharma M, Li JZ, Ge XL, Dillepan K, Savin V: TNF- $\alpha$  increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 9: 433-438, 1998.
55. Mahmud N, O'Connell M, Stinson J, Goggins M, Weir D, Kelleher D: Tumor necrosis factor- $\alpha$  and microalbuminuria in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: 215-219, 1995.
56. Tanji N, Markowitz GS, Fu C, Kislinger T, Taguchi A, Pischetsrieder M, Stern D, Schmidt AM, D'Agati VD: Expression of advanced glycation and products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 11: 1656-1666, 2000.
57. Heidland A, Sebekova K, Schinzel R: Advanced glycation and products and the progressive course of renal disease. *Am J Kidney Dis* 38 (Supl. 1): 100-106, 2001.
58. Schmidt A, Hori O, Cao R, Yan S, Brett J, Wautier J, Ogawa S, Kuwabara K, Marsumoto M, Stern D: RAGE: a novel cellular receptor for advanced glycation and products. *Diabetes* 45 (Supl. 3): 77-80, 1996.
59. Abel M, Titthaler U, Zhang Y, Deng Y, Schmidt AM, Greten J, Sernau T, Wahl P, Andrassy K, Ritz E: Expression of receptors for advanced glycation and products in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1662-1667, 1995.
60. Vlassara H: Receptor-mediated interactions of advanced glycosylation and products with cellular components within diabetic tissues. *Diabetes* 41 (Supl. 2): 52-56, 1992.
61. Iglesias J, Levine JS: Albuminuria and renal injury - beware of protein bearing gifts. *Nephrol Dial Transplant* 16: 215-218, 2001.
62. Zhang SL, To C, Chen X, Filep JG, Tang SS, Ingelfinger JR, Carriere S, Chan JS: Effect of renin-angiotensin system blockade on the expression of the angiotensinogen gene and induction of hypertrophy in rat kidney proximal tubular cells. *Exp Nephrol* 9: 109-117, 2001.
63. Singh R, Alavi N, Singh AK, Leehey DJ: Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. *Diabetes* 48: 177-184, 1999.
64. Singh R, Singh A, Alavi N, Leehey D: Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose. *J Am Soc Nephrol* 14: 873-880, 2003.
65. Ferreri NR, Escalante BA, Zhao Y, An SJ, McGiff J: Angiotensin II induces TNF production by the thick ascending limb: functional implications. *Am J Physiol* 274: F148-F155, 1998.
66. Ruiz-Ortega M, Rupérez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, Egido J: Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 82 (Supl. 2): 12-22, 2002.
67. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Rupérez M, Egido J: Proinflammatory actions of angiotensins. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10: 321-329, 2001.
68. Utimura R, Fujihira CK, Mattar AL, Malheiros DM, De Lourdes Noronha I, Zatz R: Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int* 63: 209-216, 2003.
69. Ward A, Clissold SP: Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 34: 50-97, 1987.
70. Loftis LL, Meals EA, English BK: Differential effects of pentoxifylline and interleukin-10 on production of tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in murine macrophages. *J Infect Dis* 175: 1008-1011, 1997.
71. Zeni F, Pain P, Vindimian M, Gay JP, Gery P, Bertrand M, Page Y, Page D, Vermesch R, Bertrand JC: Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock: results from a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 24: 207-214, 1994.
72. Han J, Thompson P, Beutler D: Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signalling pathway. *J Exp Med* 172: 393-394, 1990.
73. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA: Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 110: 192-198, 1991.
74. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Paniagua-Sierra J, García-Bulnes G, Salas-Ramírez M, Amato D: Pentoxifylline reduces proteinuria in insulin-dependent and non-dependent diabetic patients. *Clin Nephrol* 43: 116-121, 1995.
75. Lin SL, Chen YM, Chien CT, Chiang WC, Tsai CC, Tsai TJ: Pentoxifylline attenuated the renal disease progression in rats with remnant kidney. *Kidney Int* 13: 2916-2929, 2002.
76. Niimi R, Nakamura A, Yaagawa Y: Suppression of endothelin-induced renal tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 mRNA by renin-angiotensin system inhibitors. *Jpn J Pharmacol* 88: 139-145, 2002.
77. Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernández-Presa MA, Lorenzo O, Plaza JJ, Egido J: Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in the kidney through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 gene expression. *J Immunol* 161: 430-439, 1998.
78. Togashi N, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Shimamoto K: The contribution of skeletal muscle tumor necrosis factor-



- alpha to insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *J Hypertens* 18: 1605-1610, 2000.
79. Siragy HM, Awad A, Abadir P, Webb R: The angiotensin II type 1 receptor mediates renal interstitial content of tumor necrosis factor-alpha in diabetic rats. *Endocrinology* 144: 2229-2233, 2003.
80. Liu L, Zhao SP: The changes of circulating tumor necrosis factor levels in patients with congestive heart failure influenced by therapy. *Int J Cardiol* 69: 77-82, 1999.
81. Gurlek A, Kilickap M, Dincer I, Dandachi R, Tutkak H, Oral D: Effect of losartan on circulating TNF alpha levels and left ventricular systolic performance in patients with heart failure. *J Cardiovasc Risk* 8: 279-282, 2001.
82. Navalkar S, Parthasarathy S, Santanam N, Khan BV: Irbesartan, and angiotensin type 1 receptor inhibitor, regulates markers of inflammation in patients with premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 37: 440-444, 2001.