

## Tratamiento de la nefropatía diabética: más allá del bloqueo del sistema renina-angiotensina

J. Egido, M. Ruiz-Ortega, E. González-Parra, L. Rico Zalba, B. Fernández-Fernández, B. Mallavia, A. Ortiz, C. Gómez-Guerrero

Instituto de Investigaciones Sanitarias de la Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Madrid

[Nefrologia Sup Ext 2011;2\(5\):77-84](#)

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11077

### RESUMEN

La nefropatía diabética 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 sigue incrementándose en el mundo, en parte debido al aumento de la obesidad y la esperanza de vida. Entre el 30 y el 40% de los pacientes con diabetes desarrollan daño renal, y la albuminuria es el indicador clínico más temprano. El tratamiento establecido de la diabetes incluye el estricto control de la glucemia, la dislipemia y la presión arterial, fundamentalmente con fármacos que controlan el sistema renina-angiotensina. Esta estrategia suele ser efectiva en las fases iniciales de la nefropatía diabética, pero no impide que un número considerable de pacientes lleguen a insuficiencia renal terminal y sufran complicaciones vasculares y neurológicas. En este artículo se revisan nuevos abordajes terapéuticos dirigidos a controlar la progresión de la nefropatía diabética. Entre ellos se incluyen: inhibidores y antagonistas de los productos finales de glicación avanzada (AGE), glicosaminoglicanos, pentoxifilina, antagonistas de la endotelina, agentes antifibróticos (anti-TGF- $\beta$ , anti-CTGF, entre otros), receptores hormonales nucleares (tiazolidinedionas y receptores de la vitamina D) y moduladores de diversas señales intracelulares (PKC, Nrf2 y JAK/STAT). Algunos de estos nuevos fármacos sólo se han utilizado en nefropatía diabética experimental y 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.

**Palabras clave:** Nefropatía diabética. Albuminuria. Glicosaminoglicanos. Antagonistas de la endotelina. Inhibidores de los AGE. Antifibróticos.

**Correspondencia:** Jesús Egido

Instituto de Investigaciones Sanitarias de la Fundación Jiménez Díaz.  
Universidad Autónoma. Madrid.  
Jegido@fjd.es

### *Treating diabetic nephropathy: beyond the renin-angiotensin system blockade*

#### ABSTRACT

*Diabetic nephropathy is the most common cause of ESRD and is associated with a significant increase in cardiovascular morbidity and mortality. The prevalence of diabetes is increasing worldwide, partly due to obesity and increasing life expectancy. About 30-40% of patients with diabetes develop kidney injury, and albuminuria is its earliest clinical indicator. The established treatment for diabetes involves strict management of glycemia, dyslipidemia and blood pressure, mainly with drugs that control the renin-angiotensin system. This strategy is effective in the early stages of diabetic nephropathy, but does not prevent a substantial number of patients reaching ESRD and undergoing vascular and neurological complications. In this paper we review novel therapeutic approaches aimed at controlling the progression of diabetic nephropathy. These include: inhibitors and antagonists of advanced glycation end products (AGE), glycosaminoglycans, pentoxifylline, endothelin antagonists, antifibrotic agents (anti-TGF- $\beta$ , anti-CTGF, among others), nuclear hormone receptors (thiazolidinediones and vitamin D receptor) and several intracellular signaling pathways modulators (PKC, Nrf2 and JAK/STAT). Some of these new drugs have only been used in experimental diabetic nephropathy, some others are in early stages of clinical development. It is our hope that new therapeutic options will modify the natural history of diabetic nephropathy.*

**Keywords:** *Diabetic nephropathy. Albuminuria. Glycosaminoglycans. Endothelin antagonists. AGE inhibitors. Anti-fibrotic agents.*

### INTRODUCCIÓN

El número de diabéticos en el mundo está aumentando de manera muy importante. En un reciente comentario aparecido en

*Health Day*, publicado en el enero de 2011, en Estados Unidos se estima que el número de ciudadanos americanos adultos tratados por diabetes ha pasado de 4,3 millones a ocho millones, en personas de más de 65 años, e incluso se ha duplicado entre personas de 18 a 44 años (de 1,2 a 2,4 millones)<sup>1</sup>. El coste económico es abrumador, con una estimación de alrededor de 41.000 millones de dólares.

La nefropatía diabética es la causa más importante de insuficiencia renal terminal en todos los países occidentales, incluido el nuestro. Aunque los mecanismos moleculares responsables del desarrollo de diabetes no son completamente conocidos, factores hemodinámicos y metabólicos desempeñan un papel muy importante. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es un componente clave en la progresión de la enfermedad crónica, incluida la diabetes. Nuestro grupo ha demostrado que existe una sobreexpresión de varios componentes del RAAS en el riñón en pacientes con nefropatía diabética<sup>2</sup>. El control de este sistema, mediante inhibidores de la enzima de conversión 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 y no van a ser comentadas en este texto. Por supuesto que la nefropatía diabética se beneficia de todas las estrategias generales implementadas en estos pacientes, como las medidas higiénico-dietéticas (dieta apropiada, pérdida de peso, ejercicio físico y cese del tabaco) y el control estricto de la glucemia, la dislipemia y la presión arterial.

En la tabla 1 están representados los abordajes terapéuticos que podrían controlar potencialmente diversas moléculas im-

plicadas en la génesis y progresión de la nefropatía diabética. Ésta es una selección arbitraria de las numerosas propuestas de nuevos fármacos. En una búsqueda reciente en el *Clinical-Trials.gov* existían 6.386 estudios cuando se incluía la palabra diabetes, 1.383 sobre enfermedades renales y 1.074 en enfermedades cardíacas y diabetes. Esto remarca el enorme interés que suscita el tema.

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

Los productos finales de la glicosilación avanzada (AGE) son proteínas cristalizadas que se acumulan durante el envejecimiento, pero que aumentan de manera particular en los pacientes con insuficiencia renal y en los pacientes diabéticos. La interacción de estos productos con las fibras de colágeno y con los receptores AGE induce una serie de activadores celulares que, últimamente, conducen a la fibrosis. La acumulación de AGE en los territorios 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, experimentalmente, con resultados bastantes notables sobre el enlentecimiento de la progresión de la nefropatía diabética. Sin embargo, debido a sus efectos adversos, su empleo no ha llegado a los pacientes.

El **ALT-946** es un inhibidor de la formación de AGE más selectivo y potente que la aminoguanidina. También se han observado efectos beneficiosos en la nefropatía diabética experimental, pero no se ha testado en humanos.

La **piridoxamina** es una forma natural de la piridoxina (vitamina 6) que ha demostrado ser un inhibidor eficaz en varias situaciones. Diversos estudios preclínicos han demostrado que la administración oral de este compuesto es eficaz en preservar la función renal en modelos experimentales de diabetes tipo 1 y 2. Recientemente, se ha evaluado su uso en algunos estudios clínicos en fase II en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, observándose una disminución en la excreción urinaria de albúmina y del TGF-β. En la actualidad, se está evaluando (fase IIB) en 300 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal manifiesta. Otros compuestos, como la tiamina, también se están evaluando en pacientes con diabetes tipo 2, determinando la excreción urinaria de albúmina y de beta-2-microglobulina.

Los agentes que destruyen los AGE tienen también cierta potencialidad terapéutica. Entre ellos, el **alagebrium** posee un perfil bastante aceptable para tratar la nefropatía diabética,

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

Inhibidores y antagonistas de los productos finales de glicación avanzada (AGE)
Glicosaminoglicanos
Pentoxifilina
Antagonistas de la endotelina
Agentes antifibróticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores o antagonistas del TGF-β1</li> <li>• Inhibidores o antagonistas del CTGF</li> <li>• Tranilast y pirfenidona</li> </ul>
Receptores hormonales nucleares
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiazolidinedionas</li> <li>• Receptores de la vitamina D</li> </ul>
Moduladores de diversas señales intracelulares
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la PKC</li> <li>• Estimuladores del Nrf2</li> <li>• Modulación de la vía JAK/STAT</li> </ul>

pero el estudio clínico ha sido abandonado por razones financieras. Varios compuestos de esta familia también se están examinando en modelos experimentales, aunque se necesitan estudios clínicos adicionales que confirmen los efectos beneficiosos preliminares.

Los antagonistas de los receptores de los AGE (RAGE) son, en teoría, una buena opción terapéutica. Varios estudios experimentales se han realizado utilizando isoformas solubles del RAGE. Asimismo, algunos estudios han demostrado que los anticuerpos anti-RAGE disminuyen la proteinuria experimental, aunque no se han realizado estudios clínicos.

## GLICOSAMINOGLICANOS

Uno de los cambios patológicos más tempranos en la nefropatía diabética es el engrosamiento de la membrana basal glomerular. Los glicosaminoglicanos son componentes importantes de las membranas plasmáticas y desempeñan un papel determinante en la permeabilidad de la membrana basal glomerular. Los glicosaminoglicanos, en particular el proteoglicano heparán sulfato, se encuentran 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 glicosaminoglicanos, el sulodexide (80% heparina de bajo peso molecular y 20% dermatán sulfato) por vía oral ha sido el más utilizado. Diversos estudios sugerían que este compuesto preservaba la carga iónica de la barrera glomerular y disminuía la proliferación y fibrosis del riñón diabético<sup>3</sup>. Los experimentos en ratas diabéticas han demostrado que el sulodexide previene o disminuye la albuminuria y el espesamiento de la membrana basal glomerular. Un estudio reciente sugiere, sin embargo, que el sulodexide mejora la nefropatía diabética de inicio, pero no la nefropatía establecida. En estos animales se observó un descenso de la albuminuria y del TGF-beta urinario<sup>4</sup>.

El efecto beneficioso del sulodexide, sobre todo en la excreción de albuminuria, se ha confirmado en varios estudios clínicos de pequeño tamaño. En uno reciente, en 237 pacientes diabéticos, la administración de sulodexide oral a dosis de 50 mg/día durante seis meses disminuyó de manera significativa la excreción urinaria de albúmina a los tres y a los seis meses, tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como en pacientes con diabetes tipo 2<sup>5</sup>. Sin embargo, todos estos estudios son de pequeño tamaño o no controlados. En un metanálisis reciente, Li, et al.<sup>6</sup> examinan todos los estudios clínicos potencialmente relevantes sobre el empleo de heparina y sustancias relacionadas en la prevención de la nefropatía diabética y concluyen que ningún estudio publicado cumplía criterios estrictos. En este contexto, un estudio clínico, doble ciego y

de gran tamaño examinando la eficacia del sulodexide sobre la albuminuria de pacientes con diabetes tipo 2 con macroalbuminuria, fue terminado debido a la ausencia de diferencias en la excreción de proteinuria a los seis y a los 12 meses, entre el sulodexide y el placebo. Este estudio clínico deja en el aire el posible papel de los glicosaminoglicanos en la prevención y tratamiento de la nefropatía diabética.

## PENTOXIFILINA

La pentoxifilina es, en teoría, un agente terapéutico potencialmente beneficioso en la nefropatía diabética debido a sus propiedades hemorreológicas, antiinflamatorias y antifibróticas. La pentoxifilina es un derivado de la metilxantina que inhibe, *in vivo*, la fosfodiesterasa. Aunque inicialmente la pentoxifilina ha venido utilizándose para el tratamiento de la enfermedad vascular periférica, diversos estudios han demostrado que posee efectos antiproteinúricos y renoprotectores.

Recientemente, se ha publicado un metanálisis de 10 estudios, incluyendo un total de 476 participantes con una media de duración de tratamiento de seis meses. La pentoxifilina redujo significativamente la proteinuria, comparada con el placebo. Este efecto antiproteinúrico fue similar al observado con captopril. Sin embargo, en un análisis secundario se observó que la pentoxifilina no tenía efectos significativos en la disminución de la microalbuminuria, pero sí en la proteinuria manifiesta (>300 mg/día) con un descenso significativo medio de 502 mg/día. La pentoxifilina no modificó la presión arterial sistólica (PAS) o diastólica (PAD), ni tampoco el filtrado glomerular (FG)<sup>7</sup>. En conjunto, la evidencia disponible sugiere que la pentoxifilina podría disminuir la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética. Estos hallazgos necesitan, sin embargo, ser confirmados en estudios clínicos adecuados.

En nuestro país, Navarro, et al.<sup>8-10</sup> tienen una amplia experiencia en el empleo de este fármaco en el tratamiento de la nefropatía diabética. En el estudio PREDIAN (que previsiblemente finalizará en 2011) se han incluido 169 pacientes con diabetes tipo 2 en estadios 3-4. Después de un año de tratamiento con pentoxifilina, añadido al bloqueo del RAAS, se ha observado un descenso del 11% en la excreción urinaria de albúmina (relación albúmina/creatinina) frente al 5% en los controles. El descenso anual del FG estimado fue menor en los tratados frente a controles. También se observó un descenso en los niveles urinarios del TNF-β (Navarro, comunicación personal).

## ANTAGONISTAS DE LA ENDOTELINA

Las endotelinas constituyen una familia de pequeños péptidos que regulan el agua y el sodio en el riñón, tienen un po-

tente efecto vasoconstrictor y participan en la génesis de la hipertensión, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, inflamación y fibrosis. La endotelina 1 (ET-1) es el péptido vasoconstrictor más poderoso conocido y actúa en los tejidos a través de los receptores ETA y ETB. Ambos receptores se localizan en el riñón, en varias estructuras. En los últimos años, se ha observado que en la enfermedad renal y, en particular, en la nefropatía diabética, existe una sobreexpresión de ET1 en el riñón. En pacientes diabéticos, los niveles plasmáticos y urinarios de ET1 también se encuentran elevados y se correlacionan con la función renal, la hipertensión y la albuminuria, así como con la intensidad y la duración de la diabetes. La endotelina posee, *in vitro*, efectos proinflamatorios y fibróticos en varias células vasculares y renales. Los antagonistas de los receptores de la endotelina poseen efectos renoprotectores, en modelos de nefropatía diabética y no diabética, independientemente de sus efectos sobre la presión arterial. Nuestro grupo ha demostrado que los antagonistas duales (bloqueantes de los receptores ETA, ETB) son también efectivos en varios modelos experimentales, incluida la nefritis inmune<sup>11-13</sup>.

El avosentan es un antagonista ETA específico, de administración por vía oral y en una sola toma diaria, que ha mostrado buenas perspectivas en el tratamiento de la nefropatía diabética experimental. En un reciente estudio, Wenzel, et al.<sup>14</sup> han examinado el papel del avosentan sobre la albuminuria, en 286 pacientes con nefropatía diabética y macroalbuminuria, durante 12 semanas (5, 10, 25 y 50 mg avosentan frente a placebo), añadido al tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Respecto a los niveles basales, todas las dosis de avosentan disminuyeron la albuminuria (de -16,3 a -29,9%) en comparación con el placebo (+35%). No se observaron cambios en el aclaramiento de creatinina y en la presión arterial al cabo de las 12 semanas. El efecto adverso más importante fue la aparición de edema periférico (12%), principalmente con las dosis de avosentan superiores a 25 mg/día. En el 7,3% de los pacientes hubo que retirar la medicación por los efectos adversos. Por tanto, este trabajo sugería que el antagonista del receptor de la endotelina ETA, avosentan, administrado a pacientes en tratamiento estándar con bloqueantes del RAAS, era efectivo en la disminución de la excreción urinaria de albúmina en pacientes con nefropatía diabética.

En el recientemente publicado estudio ASCEND, Mann, et al.<sup>15</sup> examinaron el efecto del avosentan (25 o 50 mg/día, por vía oral) sobre la progresión de la nefropatía diabética, establecida en un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, en el que participaron 1.392 pacientes con diabetes tipo 2. El objetivo primario fue duplicar la creatinina sérica, entrar en programa de diálisis/trasplante o muerte. Como objetivos secundarios se incluyeron los cambios en la relación albúmi-

na/creatinina y eventos cardiovasculares. Por desgracia, el estudio clínico se terminó prematuramente después de una media de cuatro meses (máximo: 16 meses) debido a un exceso de eventos cardiovasculares en el grupo de avosentan. No se observaron diferencias en el objetivo primario, aunque existió un importante descenso en la proteinuria (alrededor del 44-49%). El incremento en las muertes se atribuyó a la retención de líquidos y a la insuficiencia cardíaca congestiva. En resumen, este estudio confirma que avosentan reduce la albuminuria cuando se añade al tratamiento estándar con bloqueantes del RAAS, en pacientes con nefropatía diabética manifiesta, pero induce una sobrecarga de líquidos e insuficiencia cardíaca.

Estos dos estudios han arrojado un jarro de agua fría sobre el devenir de los antagonistas de la endotelina en el tratamiento de la enfermedad renal crónica y, en particular, de la nefropatía diabética. No está claro si nuevos compuestos podrían disociar parcialmente el efecto antiproteinúrico beneficioso de la retención de fluidos.

## AGENTES ANTIFIBRÓTICOS

La nefropatía diabética se caracteriza por un engrosamiento de las membranas basales glomerulares y tubulares y una acumulación excesiva de componentes de la matriz extracelular. Esto conlleva la fibrosis glomerular y túbulo-intersticial y, eventualmente, la pérdida del parénquima renal. Entre los diversos agentes profibrogénicos, el factor transformante del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) desempeña un papel crucial en este proceso.

### Inhibidores o antagonistas del TGF- $\beta$ 1

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, 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 diabetes inducida por estreptozotocina (diabetes tipo 1) reduce la aparición de lesiones tempranas de nefropatía diabética como el aumento del volumen glomerular, la hipertrofia renal y la acumulación de componentes de la matriz como el colágeno tipo IV y la fibronectina. Datos similares se han obtenido en el ratón db/db (diabetes tipo 2), aunque no se observó ningún efecto en la excreción urinaria de albúmina. Este hallazgo sugiere que los anticuerpos anti-TGF- $\beta$  tendrían un efecto renoprotector independiente de su efecto sobre la albuminuria. Además, la combinación de un IECA o ARA-II y anticuerpos anti-TGF- $\beta$  tiene un beneficio añadido sobre el daño renal en varios modelos de nefropatía diabética.

ca. Desgraciadamente, los estudios clínicos no han tenido demasiado éxito. El único estudio en el que se han empleado inhibidores del TGF- $\beta$  en pacientes con esclerodermia, un proceso muy ligado al TGF- $\beta$ , no ha demostrado efectos beneficiosos. 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.

Otros factores, como el factor de crecimiento hepático (HGF, *hepatocyte growth factor*), considerado como un inhibidor endógeno del TGF- $\beta$ , podrían tener aplicaciones terapéuticas en la prevención de la enfermedad renal crónica. Diversos modelos animales han mostrado que la administración de HGF recombinante mejora varios tipos de enfermedad renal experimental. Cruzado, et al.<sup>16</sup> demostraron que la administración génica de HGF mejoraba las lesiones tempranas y tardías experimentalmente. Estos autores observaron una reducción de la albuminuria, de la expansión mesangial y de la glomerulosclerosis. Estos hallazgos se asociaron con una supresión del TGF- $\beta$ 1 y del CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*) renal. Estos estudios, sin embargo, no han sido trasladados a la clínica humana.

Las proteínas morfogénicas del hueso (BMP, *Bone Morphogenic Proteins*) son miembros de la superfamilia del TGF- $\beta$  y están altamente reguladas en el riñón. Las BMP podrían actuar como potentes antagonistas de la fibrosis. La BMP-7 es, probablemente, la más importante en el riñón, se expresa en el riñón normal, principalmente en los túbulos y disminuye en el riñón diabético. Por el contrario, Gremlin, un antagonista del BMP-7, tiene un papel importante en la enfermedad renal, especialmente en la nefropatía diabética<sup>17,18</sup> lo que sugiere que en el paciente diabético existe un desequilibrio entre los factores profibrogénicos (TGF- $\beta$ , CTGF y Gremlin) y los antifibróticos o reparadores (BMP-7). Varios trabajos han demostrado que la administración recombinante de BMP-7 reduce la albuminuria/proteinuria y las lesiones renales en modelos de diabetes murinos.

Varios fármacos con cierto efecto renoprotector actúan, asimismo, inhibiendo o modulando la síntesis del TGF- $\beta$ . Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que las estatinas modifican varias señales intracelulares, entre ellas las proteínas Smad, inducidas por el TGF- $\beta$ , aunque su efecto antifibrótico puede ser también independiente del TGF- $\beta$ <sup>19,20</sup>.

### Inhibidores o antagonistas del CTGF-B

El CTGF es una citoquina profibrótica que es 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<sup>21,22</sup>. Recientemente, hemos demostrado que CTGF posee también propiedades proinflamatorias, en gran medida a través de la estimulación del NF- $\kappa$ B<sup>23</sup>. Los niveles plasmáticos de CTGF se consideran como un marcador temprano del daño renal y podrían ser un buen predictor de la progresión de la enfermedad renal, en pacientes con nefropatía diabética. Varias estrategias terapéuticas se están realizando para inhibir el CTGF. La administración de oligos antisentido frente al CTGF, durante ocho semanas, redujo la albuminuria/proteinuria, así como la expansión de la matriz, la fibronectina y el colágeno I y IV, en el modelo de diabetes del ratón db/db. En la actualidad, está en progreso un estudio clínico empleando anticuerpos CTGF.

### Tranilast y pirfenidona

Dos moléculas antifibróticas de interés son el tranilast y la pirfenidona. Ambas suprimen la síntesis de colágeno por los fibroblastos, interfiriendo con los efectos profibróticos del TGF- $\beta$ . En varios modelos experimentales, el tranilast y la pirfenidona tienen un efecto beneficioso sobre el daño renal en la diabetes, aunque la pirfenidona reduce la expansión mesangial sin modificar la albuminuria. En un estudio observacional en pacientes con nefropatía diabética, en 20 pacientes (10 tratados con tranilast y 10 con placebo), se observó, al cabo de un año de tratamiento, una disminución en la excreción de albuminuria y de colágeno tipo IV<sup>24</sup>. Aunque este trabajo sugiere que el tranilast podría ser útil en estadios tempranos de la nefropatía diabética, son precisos estudios adicionales. Sin embargo, no existe ningún estudio en marcha en la nefropatía diabética. Este compuesto, que fue inicialmente empleado como antialérgico y en el asma bronquial, está siendo utilizado como antiproliferativo en la restenosis vascular.

Con la pirfenidona se han demostrado resultados prometedores en pacientes con glomerulosclerosis focal y segmentaria humana<sup>25</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no hay ningún estudio en marcha sobre nefropatía diabética, aunque los mismos autores siguen apostando fuertemente por este compuesto<sup>26</sup>. Dado que la pirfenidona se está estudiando en el tratamiento de la fibrosis pulmonar humana, con varios estudios clínicos en marcha, no es descartable que se inicie en el futuro un estudio en la nefropatía diabética progresiva, si los resultados fueran positivos.

### RECEPTORES HORMONALES NUCLEARES

Los receptores hormonales nucleares son factores de transcripción que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípi-

dos, 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 gran interés en varias enfermedades. En este sentido, existe una investigación muy importante sobre estos receptores en la nefropatía diabética. Hasta ocho receptores distintos se consideran como potencialmente renoprotectores en la nefropatía diabética. Dada la gran extensión de este tema, sugerimos una lectura detallada del trabajo de Wang, et al.<sup>27</sup>, recientemente publicado.

### Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas constituyen un grupo de fármacos que han presentado un intenso desarrollo en el tratamiento del paciente diabético. Datos recientes sugieren, además, que estos fármacos podrían tener efectos beneficiosos sobre el riñón. Los receptores PPAR $\gamma$  que estimulan se han identificado, también, en el glomérulo renal y en segmentos tubulares. Las tiazolidinedionas podrían proteger al riñón a través de la estimulación directa de dichos receptores. En modelos experimentales, estos fármacos disminuyen la expresión renal de TGF- $\beta$  y, por tanto, inhiben o disminuyen la proliferación celular del glomérulo y del túbulo, así como la producción de matriz<sup>28</sup>. Además, estos fármacos reducen la activación del sistema renina-angiotensina y mejoran la microcirculación y la función endotelial, aumentando la disponibilidad del óxido nítrico y disminuyendo la expresión de la endotelina 1.

Recientemente, se ha publicado un metanálisis 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 (cinco con rosiglitazona y 10 con pioglitazona). El tratamiento con ambos fármacos disminuyó de manera significativa la excreción de albuminuria/proteinuria, en los sujetos diabéticos<sup>29</sup>. Estos datos sugerían la realización de estudios clínicos con objetivos mayores (duplicación de la creatinina sérica, entrada en diálisis/trasplante o muerte) en pacientes con nefropatía diabética. Desgraciadamente, estos fármacos tienen importantes efectos adversos. Ambos inducen retención de líquidos y edema periférico. Además, y más importante, la rosiglitazona aumenta, en pacientes diabéticos, el riesgo de eventos isquémicos coronarios hasta un 30-40%, por lo que fue retirada del mercado. Recientemente, se ha sugerido que la pioglitazona podría asociarse con cáncer de vejiga, por lo que su futuro es incierto.

### Receptores de la vitamina D

La vitamina D es un regulador importante del metabolismo óseo y de otros procesos metabólicos relevantes para el ser hu-

mano. 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 paricalcitol (el análogo de la vitamina D: 19-nor-1 $\alpha$ -dihidroxitamina D<sub>2</sub>), añadido al tratamiento clásico de inhibidores de la ECA o ARA-II, disminuía la albuminuria/proteinuria en el paciente diabético. Recientemente, se ha publicado el estudio VITAL, un estudio doble ciego controlado con placebo, que incluyó 281 pacientes con diabetes tipo 2 y albuminuria que estaban recibiendo tratamiento convencional con bloqueo del sistema renina-angiotensina. Los pacientes se aleatorizaron a placebo o paricalcitol (1  $\mu$ g o 2  $\mu$ g por día) durante 24 semanas. En contraste con el grupo placebo, en los pacientes que recibieron 2  $\mu$ g de paricalcitol al día, la relación albúmina/creatinina disminuyó alrededor del 20% ( $p = 0,053$ ) y la albuminuria en orina de 24 horas cayó alrededor del 28% ( $p = 0,009$ ). Esta disminución de la albuminuria fue reversible cuando se dejó de administrar el paricalcitol. Por el contrario, 1  $\mu$ g de paricalcitol diario indujo una reducción no significativa en la relación albúmina/creatinina y en la excreción urinaria de albúmina durante 24 horas, comparada con el grupo placebo. Ambas dosis fueron bien toleradas<sup>30</sup>.

En estudios celulares y modelos experimentales, la vitamina D tiene efectos antiinflamatorios, incluyendo efectos sobre las síntesis de prostaglandinas, la inhibición del factor nuclear  $\kappa$ B y la inmunidad innata, procesos, todos ellos, asociados a la nefropatía diabética. Aunque el estudio VITAL tiene aspectos muy sólidos, quizás uno de los más endebles fue que el déficit de vitamina D, determinado por los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D<sub>3</sub>, que se observó en la mayoría de los pacientes, no fue subsanado. Uno se plantea si el incremento o la normalización de esos niveles pudiera haberse asociado a un efecto antiproteinúrico más llamativo con la dosis de 1  $\mu$ g/día. De cualquier manera, el estudio VITAL abre una nueva puerta en el tratamiento de la albuminuria/proteinuria residual, en pacientes con nefropatía diabética.

### MODULADORES DE DIVERSAS SEÑALES INTRACELULARES

Los mecanismos patogénicos implicados en la génesis y desarrollo de la nefropatía diabética 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 LDL oxidadas, entre otros, 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 diabetes.

## Inhibidores de la proteína quinasa C

Entre las diversas señales intracelulares, varias isoformas de la proteína quinasa C (PKC) han sido implicadas en la nefropatía diabética. La PKC se activa, además de por la hiperglucemia y los AGE, por diversos agentes hormonales, neuronales y factores de crecimiento. De las varias isoformas de la PKC, la PKC $\alpha$  y la PKC $\beta$  son las más relacionadas con la nefropatía diabética y pueden ser objetivo de dianas terapéuticas. 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 la acumulación de matriz extracelular<sup>31</sup>. La administración de ruboxistaurina, un inhibidor específico de la PKC $\beta$ , a ratas con nefropatía diabética redujo, la albuminuria y la expresión de TGF- $\beta$ . En un estudio prospectivo, fase II, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con diabetes tipo 2, ya tratados con inhibidores del RAAS, 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<sup>32</sup>. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en la retinopatía diabética en sujetos que recibieron ruboxistaurina. En datos combinados de tres estudios clínicos se observó que la función renal descendió de manera similar en pacientes tratados y no tratados. Dado que la ruboxistaurina parece bastante segura, precisamos de estudios clínicos a mayor escala para validar el posible papel de los inhibidores de la PKC en pacientes con nefropatía diabética.

## Estimuladores del Nrf2

El Nrf2 (NF-E2 related factor-2) es uno de los mecanismos de defensa celular contra el estrés oxidativo más importante. A nivel intracelular, regula enzimas antioxidantes y neutraliza los radicales libres de oxígeno para mantener la homeostasis del redox celular. Las células renales, como otras en el organismo, están sometidas, muy a menudo, a un aumento del estrés oxidativo durante la diabetes y presentan un nivel elevado del Nrf2 a nivel renal. El Nrf2 es clave en la mejoría del daño renal en la diabetes inducida por la estreptotocina. Los animales Nrf2 $-/-$  presentan un aumento de la producción de radicales libres y mayor daño oxidativo del ADN y renal que los animales Nrf2 $+/+$ . Estudios recientes han mostrado que los mecanismos protectores de Nrf2 podrían deberse a la inhibición del TGF- $\beta$ 1 y a la reducción de la matriz extracelular. En células mesangiales humanas, los niveles altos de glucosa inducen la producción de radicales libres y sobre la expresión de Nrf2<sup>33</sup>.

El bardoxolone es un triterpenoide sintético que induce la expresión de Nrf2 y disminuye los radicales libres y la subsiguiente inflamación y daño renal. En un estudio clínico en

fase IIa, la administración de bardoxolone por vía oral, una vez al día (en tres dosis distintas) durante 28 días, a 60 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica, mejoró el FG estimado, el aclaramiento de creatinina y los niveles plasmáticos de cistatina C y BUN. La mejoría fue dosis-dependiente, con el máximo efecto con 150 mg/día. De manera sorprendente, los pacientes en estadio 4 tratados con bardoxolone fueron en los que el FG mejoró más significativamente. Por el contrario, no hubo diferencias en la relación albúmina/creatinina (ASN, Denver, 2010). Estos resultados parecen prometedores y, en breve, se va a iniciar un estudio multicéntrico internacional, en el que van a participar varios grupos españoles.

## Modulación de la vía JAK/STAT

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 (janus kinase/signal transducers and activators of transcription). Recientemente, se ha demostrado un aumento en la expresión de las proteínas JAK (JAK1-3) glomerular y tubular en pacientes diabéticos. En los casos de progresión renal se observó un aumento más llamativo de su expresión tubular<sup>34</sup>.

Los miembros de la familia JAK/STAT se estimulan, fundamentalmente, por citoquinas proinflamatorias, aunque otros muchos estímulos implicados en la diabetes, como la angiotensina II, AGE, estrés oxidativo y LDL oxidadas, son capaces de estimularla. A nivel experimental, los inhibidores de la JAK2 reducen la proteinuria y ello condujo a la idea de que estas proteínas son claves en el daño renal.

Recientemente, nuestro grupo ha investigado el papel de las proteínas SOCS (suppressors of cytokine signaling), reguladores negativos intracelulares de la vía JAK/STAT, en la nefropatía diabética. En el modelo de estreptotocina en ratas observamos una activación de la vía JAK/STAT glomerular y, sobre todo tubular, acompañada por un aumento en la expresión de las proteínas SOCS1 y 3. En biopsias de pacientes con diabetes también observamos un aumento de las proteínas SOCS. La sobreexpresión de las proteínas SOCS, *in vitro*, revertió la activación de la vía JAK/STAT inducida por glucosa, así como la expresión de genes dependientes de STAT (quimioquinas, factores de crecimiento y proteínas extracelulares). *In vivo*, la administración intrarenal de adenovirus, expresando SOCS1 y SOCS3, a ratas diabéticas mejoró significativamente la función renal y redujo las lesiones renales asociadas a diabetes como la expansión mesangial, fibrosis y el influjo de macrófagos<sup>35</sup>. 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 tera-

péutico en la nefropatía diabética. Aunque no es fácil extrapolar los datos de terapia génica al humano, es posible que la administración de péptidos miméticos con residuos de ácidos grasos, para facilitar la permeabilidad celular, pudiera tener una indicación, mediante la instilación en gotas, para el tratamiento de la retinopatía diabética.

En resumen, en esta revisión hemos mostrado la enorme cantidad de esfuerzos que se están realizando a nivel de investigación traslacional para el tratamiento de la nefropatía diabética. 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 presión arterial y la dislipemia, entre otros.

### Agradecimientos

Los trabajos citados del grupo han sido subvencionados por las siguientes entidades: Ministerio de Ciencia y Tecnología (SAF2007/63648) (SAF2009/11749), CAM (S2006/GEN-0247), Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III (PI10/00072), Redes RECAVA (RD06/0014/0035) y RedInREN (RD06/0016/000 3 y 4) y European Network (HEALTH F2-2008-200647), Euro Salud EUS2005-03565 y Fundación Lilly.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HealthDay. January, 5 2011. (consumer.healthday.com).
2. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2003;564-70.
3. Weiss R, Niecestro R, Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs* 2007;67(18):2681-96.
4. Rossini M, Naito T, Yang H, Freeman M, Donnert E, Ma LJ, et al. Sulodexide ameliorates early but not late kidney disease in models of radiation nephropathy and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(6):1803-10.
5. Blouza S, Dakhli S, Abid H, DAVET (Diabetic Albuminuria Vessel Tunisia Study Investigators). Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2010;23(4):415-24.
6. Li J, Wu HM, Zhang L. Heparin and related substances for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD005631.
7. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:454-63.
8. 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;26:562-70.
9. 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, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2119-26.
10. Navarro JF, Mora C, Muros M, Maca M, Garca J. Effects of pentoxifylline administration on urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase excretion in type 2 diabetic patients: a short-term, prospective, randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:264-70.
11. Rodríguez-Vita J, Ruiz-Ortega M, Rupérez M. Endothelin-1, via ETA receptor and independently of transforming growth factor-beta, increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2005;97:125-34.
12. Suzuki Y, López-Franco O, Gómez-Garre D, Tejera N, Gómez-Guerrero C. Renal tubulointerstitial damage caused by persistent proteinuria is attenuated in AT1-deficient mice: role of endothelin-1. *Am J Pathol* 2001;159:1895-904.
13. Gómez-Garre D, Largo R, Liu XH. An orally active ETA/ETB receptor antagonist ameliorates proteinuria and glomerular lesions in rats with proliferative nephritis. *Kidney Int* 1996;50:962-72.
14. Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S. SPP301 (Avosentan) Endothelin Antagonist Evaluation in Diabetic Nephropathy Study Investigators. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:655-64.
15. Mann JF, Green D, Jamerson K, ASCEND Study Group. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:527-35.
16. Cruzado JM, Lloberas N, Torras J, Riera M, Fillat C, Herrero-Freneda I, et al. Regression of advanced diabetic nephropathy by hepatocyte growth factor gene therapy in rats. *Diabetes* 2004;53:1119-27.
17. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME. Expression of gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist, in glomerular crescents of pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1882-90.
18. Carvajal G, Droguett A, Burgos ME. Gremlin: a novel mediator of epithelial mesenchymal transition and fibrosis in chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2008;40:734-9.
19. Rodrigues Díz R, Rodrigues-Díez R, Lavoz C, Rayego-Mateos S, Civantos E. Statins inhibit angiotensin II/Smad pathway and related vascular fibrosis, by a TGF- $\beta$ -independent process. *PLoS One* 2010;5(11):e14145.
20. Rodríguez-Vita J, Sánchez-Galán E, Santamaría B, Sánchez-López E, Rodrigues-Díez R. Essential role of TGF-beta/Smad pathway on statin dependent vascular smooth muscle cell regulation. *PLoS One* 2008;3:e3959.