

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

PHYSIOPATHOLOGY OF DIABETIC KIDNEY DISEASE

Fabiana Vázquez

RESUMEN

La enfermedad renal por diabetes es una complicación microvascular en la cual se producen, a nivel renal, cambios hemodinámicos, metabólicos, estrés oxidativo y aumento de la inflamación. Esto determina un aumento de la matriz extracelular mesangial, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de pies podocitarios y disrupción de células tubulares con fibrosis y proteinuria. El aumento de la expresión de los receptores SGLT-1 y SGLT-2, con la consecuente y marcada reducción de la oferta de Na⁺ a la mácula densa, se interpreta erróneamente como una reducción del volumen plasmático por el aparato yuxtglomerular a través del "feedback túbulo-glomerular", lo que genera vasodilatación de la arteriola aferente y consecuente aumento de la presión intraglomerular. Esto modifica el concepto clásico glomerular y se interpreta que podría haber una lesión inicial a nivel tubular.

Palabras clave: enfermedad renal por diabetes, hiperglucemia, podocitos, SGLT-1, SGLT-2, "feedback túbulo-glomerular", aumento de la presión intraglomerular.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (69-71)

ABSTRACT

Kidney disease caused by diabetes is a microvascular complication in which hemodynamic, metabolic changes, oxidative stress and inflammation increase occur in the kidneys. This determines an increase of the mesangial extracellular matrix, basement membrane thickness, loss of podocyte foot and tubular cells disruption with fibrosis and proteinuria. The increase of receptors SGLT-1 and SGLT-2 expression, with the resulting and marked reduction of Na⁺ offer to the macula densa is wrongly construed as a reduction of plasmatic volume by the yuxta-glomerular complex through the "tubuloglomerular feedback," generating vasodilation of the afferent arterioles and the resulting increase in intraglomerular pressure. This changes the classical glomerular concept, interpreting that there may be an initial lesion at the tubular level.

Key words: kidney disease caused by diabetes, hyperglycemia, podocytes, SGLT-1, SGLT-2, "tubuloglomerular feedback," increase of intraglomerular pressure.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (69-71)

Médica especialista en Nutrición, especializada en diabetes; Servicio de Endocrinología del Hospital Británico, sede Vicente López; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: Fabiana Vázquez
E-mail: fabianavazquez95@yahoo.com.ar

Correspondencia: Av. Santa Fe 2926, 11° piso, depto. D, (C1425BGR), CABA, Argentina

Tel: (011) 5760-6582

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

Conflictos de interés: Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Servier, Lilly

Enfermedad renal diabética

La enfermedad renal por diabetes es una complicación microvascular en la cual se produce alteración y a veces daño irreversible de varios tipos celulares del riñón (cambios hemodinámicos/metabólicos, estrés oxidativo y aumento de inflamación)¹.

La hiperglucemia genera:

- Aparición de productos avanzados de glicosilación (AGES, sus siglas en inglés), los cuales se unen al colágeno vascular, modifi-

can su función y estimulan la enzima proteína quinasa C (PKC, sus siglas en inglés), la cual tiene un rol importante en la proliferación, diferenciación celular y apoptosis, además del estímulo de la producción de endotelina fundamental en la génesis del engrosamiento de la membrana basal¹.

- Estímulo de la enzima aldosa reductasa, responsable de la degradación de glucosa a sorbitol que favorece la expansión de la matriz mesangial¹.

- Sobreexpresión de distintos componentes del sistema renina angiotensina (SRA). La angiotensina II tiene a su vez un efecto negativo sobre la secreción de insulina por la célula β , con capacidad de disminuir la sensibilidad a la insulina de tejidos periféricos, especialmente músculo esquelético y células adiposas².

- Aumento del infiltrado glomerular por monocitos y macrófagos e infiltrado tubular por células mononucleares. Los macrófagos activados secretan productos citotóxicos, incluyendo especies reactivas de oxígeno (ROS, sus siglas en inglés) y enzimas proteolíticas, además de factores proinflamatorios como TNF α , interferón γ , interleuquinas y TGF β (factor de crecimiento transformante beta). Las células mesangiales expuestas a macrófagos activados aumentan la expresión de componentes de la matriz extracelular y de sustancias que inhiben a las metaloproteinasas e impiden la degradación de la matriz generada en exceso. Las células mesangiales cultivadas en hiperglucemia demuestran un aumento de la producción de fibronectina. A nivel de los podocitos, el cultivo junto con macrófagos activados genera contracción celular, desorganización de microfilamentos de actina y pérdida de pies podocitarios³.

- Aumento de la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 (molécula de adhesión intracelular) por el aumento de ROS y TNF α que facilita que pueda ampliarse el proceso inflamatorio, con mayor reclutamiento de macrófagos y un cambio del fenotipo de los mismos en macrófagos de tipo 1, los cuales secretan más sustancias proinflamatorias que los de tipo 2³.

El conjunto de estas alteraciones genera cambios histológicos que conllevan a un marcado aumento de la producción de la matriz a nivel mesangial por el exceso de producción de fibronectina, colágeno tipo IV, laminina, inhibidores tisulares de metaloproteinasas, entre otros. Este desbalance de sustancias conduce al aumento de la matriz, con expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), hialinización y obstrucción arteriolar, lo cual resulta en un aumento de la permeabilidad glomerular^{1,3}.

El acúmulo de matriz extracelular es la lesión que genera, como se refirió anteriormente, daño glomerular con aumento del volumen mesangial y engrosamiento de la MBG. La persistencia de esta situación conlleva, en estadios avanzados, a la esclerosis glomerular progresiva, la cual se presenta con un patrón nodular característico de Kimmestiel-Wilson en aproximadamente el 50% de los pacientes¹.

Histológicamente puede observarse separación de los podocitos por pérdida de los pies podocitarios⁴. Los podocitos son los responsables de la función de "barrera" en la filtración glomerular y su alteración se traduce clínicamente como proteinuria. Una de las principales causas de la pérdida de los mismos es la disminución de la capacidad de autofagia, proceso patológico que también explica la disrupción del túbulo renal. Tanto en ratas como en estudios *in vitro* se describe mayor fragmentación de mitocondrias y disminución de la capacidad de autofagia, realizándose de forma ineficiente el "control de calidad" mitocondrial y de otras organelas, con acúmulo intracelular de organelas disfuncionales, aumento de la expresión de ROS y mayor apoptosis, y pérdida consecuente de podocitos y células tubulares que conlleva a proteinuria masiva⁵.

La absorción activa de glucosa y el filtrado glomerular constituyen un paso fundamental mediado por los cotransportadores de Na⁺/glucosa (SGLT). La glucosa filtra libremente en el glomérulo y luego es reabsorbida en su totalidad en la porción proximal del túbulo (TP), casi en su totalidad a través de los SGLT-2, y un mínimo porcentaje restante a través de los SGLT-1. En diabetes existe una sobreexpresión de los SGLT-2 y se genera mayor reabsorción de Na⁺ y glucosa con marcada reducción de la oferta de Na⁺ a la mácula densa. Esta situación se interpreta erróneamente como una reducción del volumen plasmático por el aparato yuxtglomerular y se genera a través del "feedback túbulo-glomerular" vasodilatación de la arteriola aferente y consecuente aumento de la presión intraglomerular^{6,7} (Figura 1).

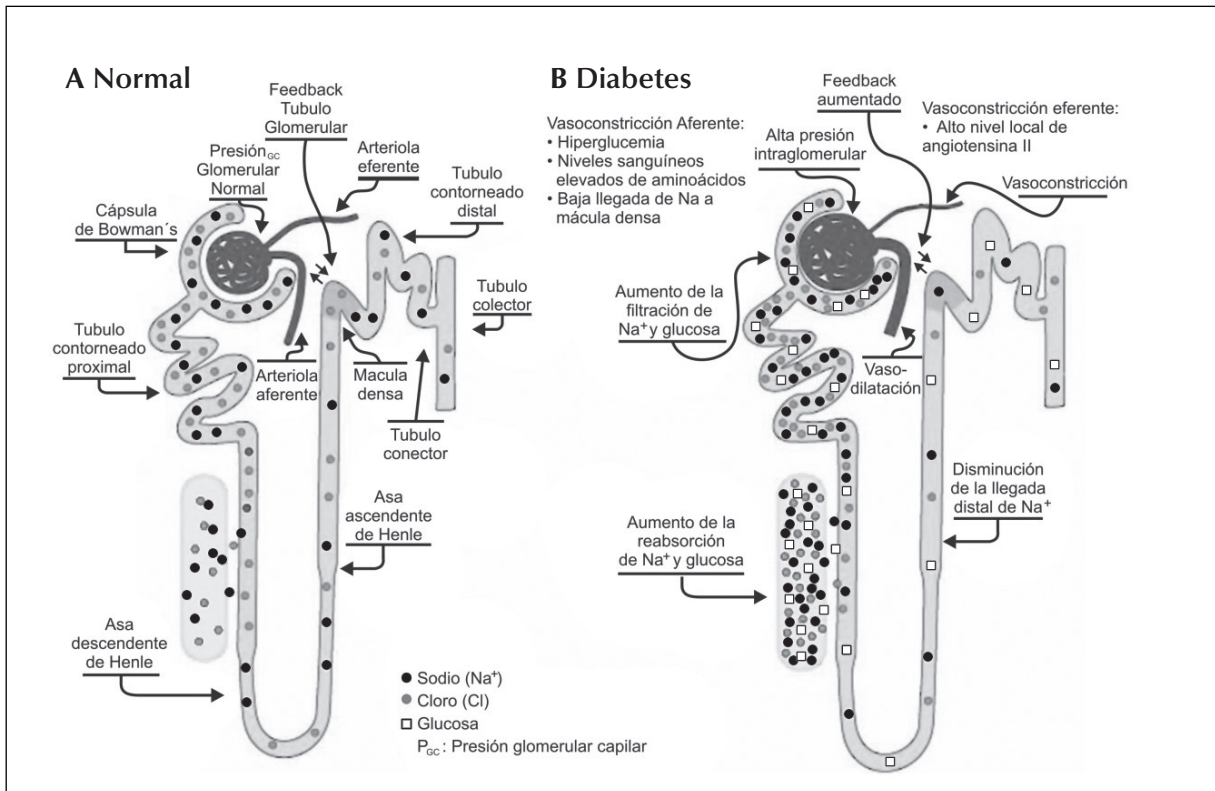


Figura 1: Alteraciones estructurales y funcionales tubuloglomerulares en diabetes. Adaptado de: Tuttle K. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes* 2017; 66: 14-16.

Esto modifica el concepto clásico de que la lesión inicial, el aumento de la presión intraglomerular es generada sólo por alteración glomerular y se interpreta, entonces, que podría tratarse inicialmente de alteración a nivel tubular.

En resumen: la hiperglucemia determina aumento de AGES, ROS y activación de macrófagos/monocitos que conducen al incremento de la matriz extracelular mesangial, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de pies podocitarios y disrupción de células tubulares. Todo esto provoca fibrosis y proteinuria, además de un aumento de expresión de angiotensina II y de SGLT-1 y SGLT-2. Esta situación genera una alteración de la hemodinámica glomerular con el consecuente aumento de la presión de filtrado y daño glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shahbazian H, Rezaii I. Diabetic kidney disease: review of the current knowledge. *J Renal Inj Prev* 2013; 2(2): 73-80.
2. Van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, et al. Does interference with the renin-angiotensin system protect against diabetes? Evidence and mechanisms. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(7): 586-95.
3. Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, et al. Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment. *Endocrine* 2015; 48(3):730-42.
4. Tagawa A, Yasuda M, Kume S, et al. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2016; 65(3):755-67.
5. Zhan M, Usman IM, Sun L, et al. Disruption of renal tubular mitochondrial quality control by myo-inositol oxygenase in diabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(6): 1304-21.
6. Tuttle K. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney. *Diabetes* 2017; 66: 14-16.
7. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134(10):752-72.