

Glucosa y riñón: ruptura del paradigma

RESUMEN

El incremento actual en la incidencia de la diabetes mellitus la ha colocado como uno de los principales problemas de salud mundial, con el consecuente aumento de enfermedad renal secundaria a alteraciones en la homeostasia de la glucosa en el riñón. Como medidas de tratamiento adicional a las ya conocidas contra la diabetes mellitus, los mecanismos de regulación del metabolismo renal de glucosa han sido objeto de estudio en los últimos años con el fin de desarrollar terapias que actúen contra éstos. El reto ha consistido en determinar la manera de incidir en la fisiopatología de la enfermedad sin llevar al límite los mecanismos de compensación renal. En la actualidad se conocen medicamentos que actúan en los receptores y transportadores de glucosa en el riñón y se espera que en los próximos años se profundice en el estudio de estos tratamientos a la par del desarrollo de mayores conocimientos de la fisiología renal.

Palabras clave: nefropatía diabética, diabetes mellitus, glucosuria.

Alejandra Alarcón-Sotelo¹
Azucena Espinosa-Sevilla²
Enrique Díaz-Greene²
Federico L Rodríguez-Weber³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor titular de la residencia de Medicina Interna.

³ Profesor adjunto de la residencia de Medicina Interna.

Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, Hospital Ángeles Pedregal.

Glucose and kidney: rupture of paradigm

ABSTRACT

Diabetes mellitus currently shows an increase in incidence, which has positioned itself as a major global health problem, with the consequent development of secondary renal disease due to alterations in kidney glucose homeostasis. The mechanisms of regulation of renal glucose metabolism have been studied in recent years, in order to develop targeted therapies that act on them as an additional treatment measure to those already known in the management of diabetes mellitus. The challenge has been to determine how to influence the pathophysiology of the disease without overstretched renal compensation mechanisms. Based on this, there are known drugs that act on receptors and glucose transporters in the kidney, and in the coming years it is expected to maximize the focus of these therapies alongside the development of greater understanding of renal physiology.

Key words: diabetic nephropathy, diabetes mellitus, glycosuria.

Recibido: 18 de noviembre 2014

Aceptado: 5 de febrero 2015

Correspondencia: Dr. Federico L Rodríguez-Weber
fweber@saludangeles.com

Este artículo debe citarse como

Alarcón-Sotelo A, Espinosa-Sevilla A, Díaz-Greene E, Rodríguez-Weber FL. Glucosa y riñón: ruptura del paradigma. Med Int Méx 2015;31:296-300.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un problema de salud mundial que se ha incrementado exponencialmente en los últimos años. En 2012, la Federación Internacional de Diabetes estimó que, aproximadamente, 371 millones de personas padecían esta enfermedad, y esta cifra va en ascenso en todos los países.¹ Para 2011, las Organizaciones Panamericana y Mundial de la Salud estimaron que en el continente americano había aproximadamente 62.8 millones de personas con diabetes, y calcularon que en América Latina podría incrementarse de 25 a 40 millones en 2030.¹

La diabetes mellitus es una enfermedad que causa gran repercusión económica en todos los servicios de salud; sobre todo debido a que la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tendrá, tarde o temprano, complicaciones de la enfermedad.

En México, las principales complicaciones en la población de 20 años y más, hospitalizada con diabetes tipo 2 durante 2011, fueron de tipo renal (24%), circulatorias periféricas (17%) y múltiples (7%).¹ Por tanto, la idea central del esfuerzo realizado para mantener en metas de control a los pacientes con diabetes mellitus tiene como objetivo facilitarles una vida normal y evitar o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas propias de la enfermedad.

En la actualidad, la nefropatía diabética es la causa más común de necesidad de terapia de reemplazo renal en Estados Unidos;² tiene una larga historia natural, en etapas iniciales –aproximadamente durante los primeros cinco años– 25 a 50% de los pacientes tendrá un estado de hiperfiltración, secundario al incremento del flujo plasmático renal y a la presión capilar glomerular relacionada con los cambios en el eje renina-angiotensina, que se manifestará con valores elevados en la tasa de filtrado glomerular (TFG).

Posteriormente, en un periodo de 20 años la enfermedad ocasionará un deterioro progresivo de la TFG, acompañado de microalbuminuria, con posterior progresión a proteinuria leve a moderada, hasta una etapa final en la que habrá proteinuria severa con o sin síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica.³

Estos cambios son secundarios a alteraciones estructurales renales que se caracterizan principalmente, en un inicio, por la acumulación gradual y progresiva de matriz extracelular en el mesangio y la membrana basal glomerular, componentes estructurales esenciales en el filtrado glomerular. Esta acumulación de matriz origina la formación de nódulos mesangiales, con extensión de las lesiones a regiones tubulointersticiales.³ La barrera de filtración glomerular transcurre a través de las hendiduras entre los pedicelos, en los que se halla el diafragma de filtración. En casos de nefropatía progresiva, la disfunción de los podocitos puede causar mal funcionamiento en el mantenimiento de la barrera de filtración por daño subletal, característica de las nefropatías potencialmente reversibles o mortales.³

La proteinuria glomerular suele caracterizarse por la desaparición de los pedicelos de los podocitos y de los mismos.⁴

Estos cambios son desencadenados por el estímulo que provoca la hiperglucemia en la producción de mediadores humores, citocinas y factores de crecimiento.

Existen múltiples factores que contribuyen a la aparición de la nefropatía diabética, entre ellos hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertensión y proteinuria. Sin embargo, todo esto tiene, además, una base genética específica, de tal manera que incluso 30% de los pacientes con diabetes tipo 1 y 25 a 40% con diabetes tipo 2 sufrirán nefropatía diabética, independientemente del control glucémico.³

El papel de la hiperglucemia en la aparición de la nefropatía diabética consiste en la inducción de la activación anormal de la proteína cinasa C. En pruebas experimentales con riñones de roedores se observó que la activación de esa cinasa incrementa considerablemente la producción de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), fibronectina y colágena tipo IV. La hiperglucemia, además, es responsable de las concentraciones elevadas de productos avanzados de glicosilación que conducen también a la formación de TGF- β .³

El TGF- β es una citocina que interviene en los cambios patológicos de la nefropatía diabética. Este factor promueve la hipertrofia en las células renales y la producción de matriz extracelular en las células glomerulares, tubulares y en los fibroblastos intersticiales. Las concentraciones elevadas de glucosa estimulan la producción de TGF- β y la síntesis de sus receptores.⁵ Cuando experimentalmente se administra TGF- β exógeno, teniendo concentraciones normales de glucosa, se produce el mismo daño renal que causa la hiperglucemia. El bloqueo de la bioactividad del TGF- β también hace lenta la progresión de la insuficiencia renal en los ratones diabéticos.⁶

Homeostasia de la glucosa

El riñón juega un papel esencial en la homeostasia de la glucosa mediante varios procesos que incluyen gluconeogénesis, filtración, reabsorción y consumo de la glucosa. Estos procesos pueden verse afectados en pacientes con diabetes mellitus.⁷

Las células renales, a diferencia de las células musculares, no requieren insulina para la captación de glucosa, pues tienen transportadores transmembrana (GLUT) que movilizan la glucosa al interior de la célula. La glucosa se difunde como consecuencia de un menor gradiente de concentración y ya en el interior de la célula

se incrementa la captación, fosforilación, glucosilación y metabolismo de la glucosa en la proporción en que se incrementa la glucosa extracelular.

En ausencia de enfermedad, el glomérulo renal filtra aproximadamente 180 g/día de glucosa,^{6,7} misma que es reabsorbida casi en su totalidad, excretándose <1% en la orina.⁸ Esta reabsorción se realiza mediante dos cotransportadores Na-glucosa (SGLT) en los primeros 3 mm del glomérulo. El SGLT2 es el encargado de reabsorber aproximadamente 90% de la glucosa, se localiza en el segmento S1 del túbulo contorneado proximal y se define como un cotransportador de baja afinidad –alta capacidad de reabsorción–, mientras que SGLT1 se encarga de la reabsorción del 10% restante, es un cotransportador de alta afinidad –baja capacidad de reabsorción, que se localiza en el segmento S3 del túbulo contorneado proximal.⁸

La reabsorción de la glucosa depende de manera directamente proporcional de la concentración de glucosa plasmática y del incremento de la tasa de filtración glomerular. La glucosuria aparece cuando la adaptación no es suficiente para compensar las concentraciones plasmáticas, llegando a una capacidad máxima de reabsorción del túbulo proximal.^{8,9}

Cuando la función glomerular se encuentra dentro de parámetros normales, la concentración de glucosa plasmática que resulta en glucosuria es aproximadamente 180 mg/dL (11 mM), de manera que si la tasa de filtración glomerular se encuentra alterada, como ocurre en la enfermedad renal crónica encontrando la función disminuida, no habrá glucosuria hasta concentraciones plasmáticas mucho más elevadas.^{8,9} La evidencia experimental con roedores y datos emergentes en humanos indica que el umbral de reabsorción renal para la glucosa se incrementa en la diabetes, incluso, en 20%.⁹

Los adultos sanos tienen una capacidad máxima de reabsorción de 352-375 mg/min, no así los pacientes diabéticos en los que la capacidad máxima de reabsorción se incrementa hasta 419 mg/min, todo esto gracias a los mecanismos de adaptación del glomérulo, que incrementan la expresión de cotransportadores en el túbulo proximal, respuesta denominada como mal adaptativa, lo que conlleva a que en lugar de que el riñón excrete el exceso de glucosa filtrada, los receptores SGLT2 trabajen en forma contraproducente manteniendo las concentraciones de glucosa plasmática elevadas.⁹⁻¹¹

Dada la importancia del riñón como regulador en la homeostasia de la glucosa plasmática, muchos de los tratamientos actuales de la diabetes mellitus se dirigen hacia la manipulación de esa regulación. Tal es el caso de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa.

Al inhibir los transportadores SGLT2, se disminuye el umbral para la glucosuria, lo que lleva a la corrección de la hiperglucemia. Los datos en ensayos experimentales con animales junto con un modelo genético humano de glucosuria familiar renal apoyan la eficacia y han demostrado su seguridad, lo que sugiere seguridad a largo plazo.⁹

La glucosuria familiar renal (GFR) es una enfermedad autosómica recesiva, que se distingue por la mutación del gen que codifica para SGLT2 que, a grandes rasgos, provoca que los individuos con esta enfermedad excreten 100 g de glucosa al día, permaneciendo asintomáticos. Estos individuos tienen vejiga y riñones normales y no tienen mayor incidencia de diabetes o infecciones de las vías urinarias que la población en general.¹² El curso benigno de la glucosuria familiar renal ha permitido tener en consideración el tratamiento con inhibidores de SGLT2 como una opción de tratamiento de la diabetes mellitus.

Antes de que se identificaran los receptores SGLT, se estableció la relación entre la administración de floridzina, un tipo de flavonoides, y la glucosuria. En 1930, se comprobó, mediante diversos estudios en humanos, que se puede inducir una excreción renal de glucosa hasta en 100%, si se administran dosis altas de floridzina.¹³ Recientemente, en roedores diabéticos se comprobó que la floridzina disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa y normaliza la sensibilidad a la insulina.¹⁴ Con base en los datos obtenidos se comenzaron a crear programas para desarrollar inhibidores de SGLT, como tratamiento contra la diabetes mellitus. En la última década se han desarrollado varios inhibidores de SGLT que se encuentran en diferentes procesos de investigación y aprobación, únicamente fagliflozina y canagliflozina están aprobadas para uso clínico por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos y la Agencia Europea de Medicamentos.¹⁵

En adultos sanos dapgliflozina logró inducir una excreción urinaria de glucosa dosis-dependiente de, incluso, 50% de la carga filtrada.¹⁶ Cuando se administró este medicamento a pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, otorgó importantes beneficios que incluyeron una significativa reducción de glucemia en ayuno y posprandial en 20% y HbA1C respecto de las cifras basales en 7% en pacientes que habían tenido un mal control.¹⁷ Además, causó pérdida de peso, aproximadamente en 2% del peso corporal total y, sobre todo, no condicionó cuadros de hipoglucemia, que es uno de los principales efectos adversos de los tratamientos actuales contra la diabetes mellitus.¹⁷

Algunos otros inhibidores de los receptores de transportadores de SGLT2 que se encuentran en protocolo de estudio incluyen ipragliflozina, empagliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina, ertugliflozina y remogliflozina.¹⁸

Los inhibidores de los receptores de transportadores de SGLT2 son un recurso nuevo en el armamento terapéutico para la lucha contra la diabetes mellitus tipo 2, porque, por un lado, trabajan independientes de insulina, y disminuyen la glucosa circulante y, por tanto, disminuye la glucosa intracelular renal frenando los diferentes procesos metabólicos e inflamatorios que precipitan, a la larga, la insuficiencia renal, lo que podría hacer de estos medicamentos protectores contra la insuficiencia renal de la diabetes.

La mayor parte de los ensayos clínicos disponibles en humanos no han reportado efectos adversos mayores. Los efectos adversos más reportados incluyen: infección bacteriana de vías urinarias bajas e infecciones fúngicas del aparato genital que se alivian con el tratamiento común.

Las mayores preocupaciones acerca de la inhibición de SGLT2 son el riesgo de infecciones de vías urinarias, la eliminación del volumen intravascular secundario a la diuresis osmótica, el desequilibrio hidroelectrolítico, la nefrotoxicidad debido a la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada, la nicturia y la interacción farmacológica. Se requieren estudios a largo plazo que respondan a estas consideraciones, aunque con la evidencia obtenida hasta este momento, existen datos suficientes para considerar a los inhibidores de SGLT2 fármacos seguros y promisorios.^{19,20}

REFERENCIAS

1. Estadísticas a propósito del Día Mundial de la Diabetes. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), Aguascalientes, Ags. A 14 de noviembre del 2013. [18 páginas]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/default.aspx?c=274>
2. Dronovalli S, Duka I, Bakris G. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:444-452.
3. Schena F, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:S30-S33.
4. Ortiz A, Marrón B, y Ramos A. El destino de los podocitos en las nefropatías proteinúricas. *Nefrología* 2002;XXII.
5. Hoffman BB, Sharma K, Zhu Y, Ziyadeh FN. Transcriptional activation of transforming growth factor-beta 1 in mesangial cell culture by high glucose concentration. *Kidney Int* 1998;54:1107-1116.
6. Sharma K, Jin Y, Guo J, Ziyadeh, FN. Neutralization of TGF-beta by anti TGF-beta antibody attenuates kidney hypertrophy and the enhanced extracellular matrix gene expression in STZ-induced diabetic mice. *Diabetes* 1996;45:522-530.
7. Guyton AC, Hall JE. Urine formation and the kidneys. In: *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996;332-335.
8. DeFronzo R, Davidson J, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:5-14.
9. Mather A, Pollock C. Glucose handling by the kidney. *Kidney Int* 2011;79:S1-S6.
10. Wright EM. Renal Na-glucose transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-F18.
11. Bakris G, Fonseca V, Sharma K, et al. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272-1277.
12. Abdul-Ghani M, DeFronzo R. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:782-790.
13. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT 2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:133-141.
14. Shannon J, Smith H. The excretion on inulin, xylose, and urea by normal and phlorinized man. *J Clin Invest* 1935;14:393-401.
15. Blondel O, Bailbe D, Portha B. Insulin resistance in rats with non-insulin-dependent diabetes induced by neonatal 5 days streptozotocin: evidence for reversal following phlorizin treatment. *Metabolism* 1990;39:787-793.
16. Liu J, Lee T. SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes. *Annu Rep Med Chem* 2011;46:103-115.
17. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:520-526.
18. Vasilakou D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-274.
19. Ferranini E, Jiménez S, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-2224.
20. Galindo CM, Carrillo OL, Cortázar BF, Aisa AA, Rodríguez WF, Díaz GE. Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. *Med Int Méx* 2013;29:399-403.