

**Juan Navarro Gonzalez**

Jefe de Servicio de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

EL RIÑÓN EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

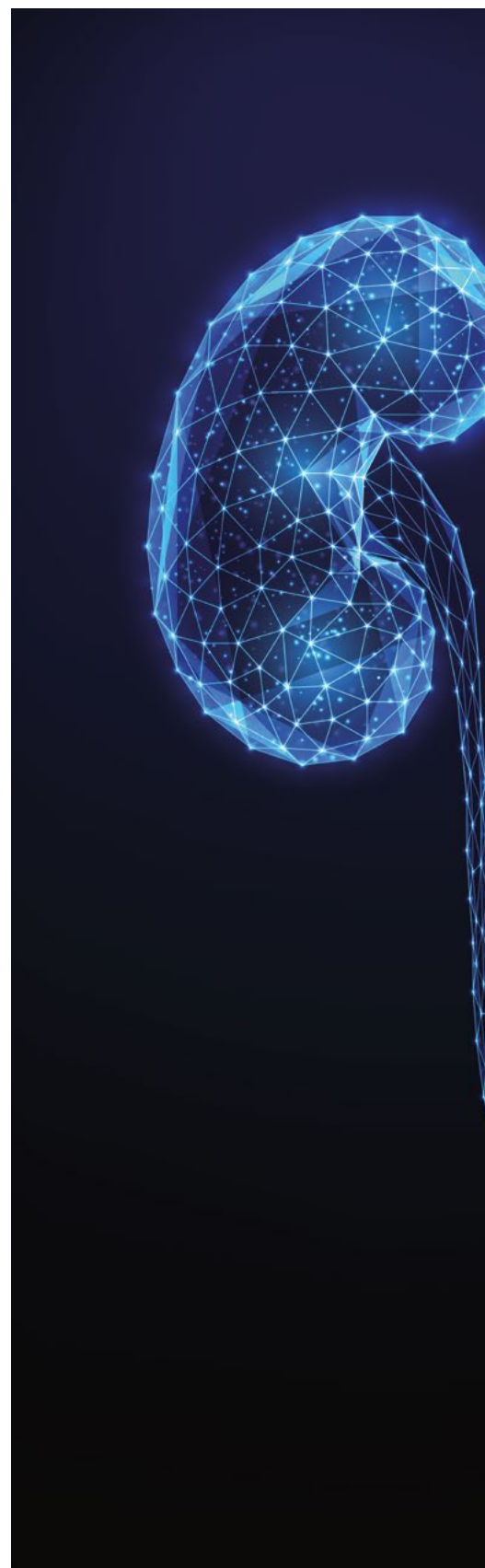
Las funciones de los riñones son diversas, pero podemos resumirlas diciendo que son los órganos encargados de la eliminación de sustancias de desecho del metabolismo a través de la orina y de la regulación y mantenimiento del equilibrio del medio interno (homeostasis) en relación a procesos como el adecuado estado de hidratación o el equilibrio hidroelectrolítico, entre otros. Las unidades funcionales del riñón son las nefronas, existiendo entre 1 y 1.3 millones de nefronas en cada riñón. La nefrona está formada por dos estructuras fundamentales: el glomérulo, formado por un conjunto de capilares que actúan como un microfiltro para el plasma, formándose mediante este proceso de filtración la orina inicial, y el túbulo, que consta de varias porciones a través de las cuales va discurriendo esa orina inicial sufriendo procesos de reabsorción y secreción de agua y solutos, formándose así la orina final que pasa a los uréteres y es conducida a la vejiga urinaria.


Dentro de esas funciones reguladoras, el riñón participa en la homeostasis de la glucosa (1) a través de tres procesos:

- 1) **El consumo de glucosa** por parte de las células renales para satisfacer sus necesidades energéticas.
- 2) **La síntesis de glucosa** a partir de sus precursores con su posterior liberación al torrente sanguíneo, proceso conocido como gluconeogénesis renal, estimándose que la contribución del riñón puede suponer hasta el 20% de la producción de glucosa endógena.
- 3) **La reabsorción renal de glucosa.**

La reabsorción renal de glucosa es un proceso por el cual la glucosa que se filtra a nivel del glomérulo en el proceso de formación de la orina inicial, es reabsorbida prácticamente en su totalidad a nivel del túbulo renal, concretamente en su porción inicial (túbulo proximal).

La cantidad de glucosa filtrada por el glomérulo depende de la concentración plasmática de glucosa y de la tasa de filtración glomerular (TFG). En condiciones normales, para una glucemia de 100 mg/dl y una TFG de 125 ml/min, aproximadamente se filtran a nivel glomerular 180 gramos de glucosa diariamente, cantidad que es completamente reabsorbida. Este proceso de reabsorción se fundamenta en la existencia en la superficie luminal de la membrana de las células tubulares proximales (la vertiente de las células que se orienta hacia la luz del túbulo) de unos cotransportadores de glucosa acoplados a canales de sodio, o SGLT por su nombre en inglés (so- >>





**Inhibidores de
la reabsorción renal
de glucosa (iSGLT2):
protección renal en
la diabetes tipo 2
más allá del control
de la glucosa**

EL PAPEL PRINCIPAL DEL COTRANSPORTADOR SGLT2 EN EL PROCESO DE REABSORCIÓN TUBULAR DE GLUCOSA HA DETERMINADO SU INTERÉS FARMACOLÓGICO DADO QUE SU BLOQUEO CONSTITUYE UNA NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA EL CONTROL METABÓLICO EN LA DM

- » dium-glucose linked transporter) (2). Existen diversos tipos de estos cotransportadores, de los cuales el más importante es el SGLT2, un transportador de gran capacidad y baja afinidad que se expresa en los segmentos iniciales (S1 y S2) del túbulo proximal y que es responsable de la reabsorción de aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada. El 10% restante es reabsorbido por el SGLT1, un transportador de baja capacidad y alta afinidad que se expresa en la porción más distal del túbulo proximal (segmento S3).

A medida que la concentración plasmática de glucosa se incrementa, también lo hace de forma lineal la cantidad de glucosa filtrada por los glomérulos, lo que conlleva un aumento de la glucosa que se reabsorbe a nivel tubular. Cuando la glucemia es inferior a 180 mg/dl, toda la glucosa filtrada es reabsorbida. Sin embargo, por encima de dicha concentración se sobrepasa la capacidad de reabsorción tubular y comienza a eliminarse glucosa a través de la orina. Este nivel de glucemia por encima del cual el riñón empieza a excretar glucosa se conoce como umbral renal de la glucosa.

En los pacientes con diabetes mellitus (DM) existe un aumento de la capacidad máxima de reabsorción de glucosa. De esta forma, el aumento sostenido en la concentración plasmática de glucosa, y por ello de la carga filtrada de glucosa, determina un incremento en su reabsorción renal que contribuye al mantenimiento de la hiperglucemia.

Estudios en biopsias de pacientes con nefropatía diabética, así como estudios in vitro en células epiteliales tubulares proximales, han demostrado un incremento en la expresión y

actividad del cotransportador SGLT2, sobreexpresión que está regulada por la propia hiperglucemia (3,4).

REABSORCIÓN RENAL DE GLUCOSA COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA DIABETES

El papel principal del cotransportador SGLT2 en el proceso de reabsorción tubular de glucosa ha determinado su interés farmacológico dado que su bloqueo constituye una nueva estrategia terapéutica para el control metabólico en la DM (5). Dicha estrategia se basa en un nuevo grupo farmacológico, los inhibidores del SGLT2.

En 1835, químicos franceses aislaron, a partir de la corteza del manzano, una sustancia conocida como florizina; pero no fue hasta 50 años más tarde cuando el investigador alemán Joseph von Mering demostró que la ingesta de florizina inducía glucosuria. Entre 1980 y 1990 se identifica el transportador SGLT2, y se comienza así a perfilar la inhibición de este transportador como tratamiento de la DM tipo 2. De esta forma, podemos considerar a la florizina como la precursora de los actuales inhibidores SGLT2.

La dapagliflozina fue el primer fármaco de esta nueva familia terapéutica en obtener la aprobación para su uso clínico. Hoy en día disponemos en nuestro país de otras tres moléculas dentro de este grupo ya comercializadas: empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina.

ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA

La afectación renal es una de las complicaciones más importantes de la DM. El concepto clásico de nefropatía diabética ha evolucionado a uno más amplio y actual, enfermedad renal diabética (ERD), por diversas razones, incluyendo la diferente historia natural del compromiso renal en la DM tipo 1 y tipo 2, la existencia de un porcentaje de pacientes donde el deterioro funcional renal no es precedido por un aumento de la excreción urinaria de albúmina, o la existencia en algunos casos de afectación renal túbulo-intersticial y/o vascular más que glomerular.

La importancia de la ERD se evidencia desde diferentes perspectivas, que incluyen, entre otras, el haberse convertido en la causa más importante de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo occidental, ser la enfermedad de base en la mayor parte de los casos de ERC que llegan a precisar tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante, determinar un exceso de riesgo y mortalidad cardiovascular en el paciente con DM, o ser una complicación que a diferencia de otras, como los eventos cardiovasculares, no ha conseguido reducir su prevalencia en los últimos años. Por todo ello son fundamentales las estrategias terapéuticas destinadas a prevenir la aparición del daño renal o a retrasar su progresión una vez establecido.

INHIBIDORES SGLT2 Y PROTECCIÓN RENAL

En el año **2007** se publicaba un metanálisis que indicaba que el uso de rosiglitazona, un fármaco antidiabético que había sido introducido para su uso clínico en 1999, se asociaba a un significativo incremento de riesgo de desarrollar infarto de miocardio, y con un aumento de riesgo de muerte cardiovascular que casi alcanzaba la significación estadística (6). A raíz de esta publicación, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos publicaba una directiva por la cual, todo nuevo fármaco antidiabético debería contar con un estudio que demostrase que su uso no estaba asociado con un aumento inaceptable del riesgo cardiovascular.

En virtud de ello hemos asistido en los últimos años a la publicación de numerosos ensayos clínicos con los nuevos fármacos antidiabéticos cuyo objetivo primario era demostrar la no inferioridad frente a placebo en relación con la ocurrencia de eventos y mortalidad cardiovascular. Más allá de ello, y de forma sorprendente, los estudios con inhibidores SGLT2 no solo demostraron que no eran inferiores al placebo, sino que ofrecían una protección cardiovascular significativa, derivada fundamentalmente de la reducción de riesgo de insuficiencia cardíaca.

En estos estudios se incluyeron además variables de valoración renal como objetivos

secundarios, observándose que estos fármacos, además del beneficio cardiovascular, podrían ofrecer protección renal, siendo de interés destacar que los efectos clínicos sobre el control glucémico, el peso o la presión arterial, no explican la importante reducción de riesgo que se observa con su empleo.

El primer estudio en publicarse fue el EMPA-REG OUTCOME, **en noviembre de 2015**. Incluyó 7020 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, que fueron randomizados a recibir empagliflozina (10 ó 25 mg/día) o placebo, con una mediana de seguimiento de 3.1 años. Aproximadamente el 26% de los pacientes presentaban un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1.73m² y un 40% micro o macroalbuminuria. En este estudio el objetivo primario de valoración renal fue la nefropatía incidente o el empeoramiento de la nefropatía ya existente, definida como la progresión a macroalbuminuria, doblar el nivel de creatinina sérica junto a un filtrado glomerular estimado (FGe) menor o igual a 45 ml/min/1.73m², el inicio de terapia de reemplazo renal, o muerte por enfermedad renal. Al finalizar el estudio se observó que 525 de los 4124 pacientes que recibieron empagliflozina (12.7%) presentaron el objetivo renal primario, frente a 388 de 2061 pacientes (18.8%) en el grupo placebo, representando una reducción de riesgo de un 39%. En el grupo de pacientes que recibieron empagliflozina se observó una reducción relativa de riesgo de progresión a macroalbuminuria del 38%, y de doblar el nivel de creatinina sérica con un FGe inferior a 45 ml/min/1.73m² de un 44% (6).

En **agosto de 2017** se publicó el estudio de seguridad cardiovascular con canagliflozina (Programa CANVAS), que incluía dos estudios, el CANVAS propiamente dicho y el CANVAS-Renal, de forma que el análisis integrado de ambos permitiría maximizar el poder estadístico para detectar efectos de canagliflozina sobre resultados cardiovasculares, renales y de seguridad. Se randomizaron 10.142 pacientes, el 65.6% con enfermedad cardiovascular establecida, a recibir placebo o canagliflozina 100 ó 300 mg/día. La mediana de seguimiento fue de 3.2 años. El valor medio del FGe era 76.5 ml/min/1.73m², y »



SE PUEDE OBSERVAR QUE LA PROTECCIÓN RENAL SE EVIDENCIA TANTO EN PACIENTES QUE YA TIENEN NEFROPATÍA COMO ENFERMEDAD RENAL ESTABLECIDA, PERO TAMBIÉN, EN INDIVIDUOS CON DIABETES TIPO 2 QUE AÚN TIENEN FUNCIÓN RENAL NORMAL Y AUSENCIA DE LESIÓN RENAL

» el 30.2% presentaban micro o macroalbuminuria. Los resultados sobre los objetivos renales se publicaron en 2018 (7), siendo el objetivo de valoración primario una variable compuesta por doblar la concentración de creatinina sérica de forma sostenida, enfermedad renal terminal, definida como necesidad mantenida de diálisis, trasplante renal o un $\text{FGe} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$, y muerte de causa renal. Este objetivo primario aconteció con menor frecuencia en el grupo de pacientes que recibieron canagliflozina que en el grupo placebo (1.5 vs 2.8 por 1000-pacientes/años), lo que representa una reducción de riesgo relativo de un 47%. Asimismo, se observó una reducción del riesgo relativo de nuevo comienzo de albuminuria de un 20%.

Más recientemente **en 2019**, y también con canagliflozina, se ha publicado el estudio CREDENCE (8), que incluyó pacientes con función renal reducida (FGe hasta $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) y presentaba un objetivo primario renal consistente en una variable compuesta por enfermedad renal terminal (diálisis, trasplante o $\text{FGe} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$), doblar la concentración de creatinina sérica, o muerte de causa renal o cardiovascular. El estudio, que incluyó 4401 pacientes que fueron randomizados a placebo o canagli-

flozina 100 mg/día , fue interrumpido prematuramente a instancias del Comité de Monitorización del ensayo al observarse en un análisis intermedio preespecificado la superioridad de canagliflozina frente al placebo. El riesgo relativo del objetivo primario fue un 30% menor en el grupo canagliflozina que en el grupo placebo. Cuando se valoró de forma específica el objetivo renal (similar al objetivo primario pero excluyendo la muerte cardiovascular), la reducción de riesgo relativo observada fue de un 34%.

Finalmente, el último de los estudios de seguridad cardiovascular publicados con inhibidores SGLT2 es el DECLARE (estudio con dapagliflozina) **que hemos conocido en 2019**. Este estudio fue el primero en iniciarse (el primer paciente fue incluido en abril de 2013) y tiene algunas particularidades relevantes, como el gran tamaño muestral (17.160 pacientes fueron randomizados a recibir dapagliflozina 10 mg/día o placebo), el mayor tiempo de seguimiento (mediana de 4.2 años), el hecho de que casi el 60% de los pacientes no tuviesen enfermedad cardiovascular establecida, y desde el punto de vista renal, que más del 93% de los pacientes tenían función renal normal ($\text{FGe} > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) y el 68% una excreción urinaria

de albúmina dentro de la normalidad. Los resultados renales se han publicado en agosto de ese mismo año. El estudio incluía una variable de valoración específicamente renal constituida por el descenso sostenido de FGe de al menos un 40% con un FGe <60 ml/min/1.73m², enfermedad renal terminal (definida como necesidad de diálisis durante 90 días o más, trasplante renal o un FGe mantenido inferior a 15 ml/min/1.73m², o muerte de causa renal). El estudio demostró que los pacientes que fueron tratados con dapagliflozina presentaban una reducción de riesgo de este objetivo renal de un 47% en relación al grupo placebo. Asimismo, se observó que los pacientes con normo/microalbuminuria que recibieron dapagliflozina presentaron una reducción relativa de riesgo de un 46% de progresar a macroalbuminuria, mientras que el “riesgo” de regresión de una situación de micro/macroalbuminuria a normoalbuminuria era de casi el 60%.

Un reciente metanálisis de estudios con inhibidores SGLT2 que incluyó más de 38.700 pacientes ha confirmado los datos previamente comentados (10). Así, en dicho metanálisis el riesgo de diálisis, trasplante renal, o muerte de causa renal se redujo en un 33%, un efecto consistente a través de los distintos estudios, así como en los diferentes niveles

de FGe (incluyendo el estrato con FGe entre 30-45 ml/min/1.73m²) y de albuminuria.

CONCLUSIONES

Desde que en el año 2001 en que se publicaron los estudios que demostraron que el bloqueo del sistema renina-angiotensina con antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II ofrecía protección renal en el paciente con DM tipo 2 más allá del control de la presión arterial, y de un período de casi 20 años donde otras sustancias que parecían prometedoras finalmente no llegaron a poder aplicarse en la práctica clínica, bien por problemas de ineficacia o de seguridad, en los últimos años hemos recibido los resultados de estudios que demuestran que un nuevo grupo de fármacos antidiabéticos, los iSGLT2, ofrecen de forma consistente protección renal más allá del control glucémico.

Analizando los diferentes perfiles de pacientes incluidos en estos estudios, se puede observar que esta protección renal se evidencia tanto en pacientes que ya tienen nefropatía como enfermedad renal establecida (prevención secundaria y terciaria), pero también, en individuos con diabetes tipo 2 que aún tienen función renal normal y ausencia de lesión renal (prevención primaria). **D**

BIBLIOGRAFÍA

- Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis* 2009;53:875-883.
- Wright EM. Renal Na-glucose transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F10-F18.
- Wang XX, Levi J, Luo Y, Myakala K, Herman-Edelstein M, Qiu L, Wang D, Peng Y, Grenz A, Lucia S, Dobrinskikh E, D'Agati VD, Koepsell H, Kopp JB, Rosenberg AZ, Levi M. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy. *J Biol Chem* 2017;292:5335-5348.
- Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-3434.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14:782-790.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New England J Med* 2016;375:323-334.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Barrett TD, Weidner-Wells M, Deng H, Matthews DR, Neal B. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:691-704.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:606-617.
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompoint S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:845-854.